



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA
CURSO DE MESTRADO EM CIRURGIA

FRANCISCO ELANO CARVALHO PEREIRA

**EFEITOS DO PRÉ-CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO REMOTO SOBRE A DOR
AGUDA PÓS-OPERATÓRIA EM COLECISTECTOMIA CONVENCIONAL**

FORTALEZA

2014

FRANCISCO ELANO CARVALHO PEREIRA

**EFEITOS DO PRÉ-CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO REMOTO SOBRE A DOR
AGUDA PÓS-OPERATÓRIA EM COLECISTECTOMIA CONVENCIONAL**

Dissertação apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Cirurgia. Área de concentração: Metabolismo, fisiologia e biologia celular no estresse.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Aldo Melo Filho.

FORTALEZA

2014

FRANCISCO ELANO CARVALHO PEREIRA

**EFEITOS DO PRÉ-CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO REMOTO SOBRE A DOR
AGUDA PÓS-OPERATÓRIA EM COLECISTECTOMIA CONVENCIONAL**

Dissertação apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Cirurgia. Área de concentração: Metabolismo, fisiologia e biologia celular no estresse.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Antônio Aldo Melo Filho (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Fernanda Cavalcante
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Josenília Maria Alves Gomes
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus, pela minha existência e por me guiar pelos caminhos seguros.

Aos meus pais, Araújo e Eudes, a quem tenho imenso amor, carinho, dedicação, e intermináveis agradecimentos pelos esforços dispensados na minha criação, formação pessoal e profissional.

À minha esposa, Adriana, pelos anos de amor, carinho, companheirismo, além do incentivo e apoio em todos os momentos.

Às minhas queridas filhas, Camila e Júlia, motivos de orgulho, alegria e inspiração.

Aos meus sete irmãos, pela na união, apoio e amizade.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza, pela aceitação em participar deste trabalho científico, sem os quais não seria possível.

Ao Prof. Dr. Antônio Aldo Melo Filho, grande profissional e pesquisador, pela orientação e atenção a mim dispensada.

À Profa. Dra. Josenília Maria Alves Gomes, pelo estímulo inicial ao ingresso na pós-graduação, mentora intelectual desse estudo, e colaboradora incondicional nas orientações científicas.

À Profa. Dra. Cláudia Regina Fernandes, grande incentivadora ao ensino e pesquisa no C.E.T. do HUWC.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto de Vasconcelos Leitão, pela coordenação e dedicação à Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará.

Às secretarias da Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, Sras. Maria Luciene Vieira de Oliveira e Magda Gomes Fontenele, pela disponibilidade, carinho e atenção dispensadas aos alunos.

Aos colegas cirurgiões da equipe de Cirurgia do Dr. Francisco Hermes do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza, pelo apoio e compreensão durante o desenvolvimento deste estudo na sala de cirurgia.

Às Dras. Mara Maricato, na coordenação e organização cirúrgica e anestesiológica necessária a execução desse projeto, e Lorena Vasconcelos, também integrante de nosso quadro de preceptoria.

Aos médicos residentes do Serviço de Anestesiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, Dr. Heladio Pimenta, Dra. Debora e Dra. Irene, pelo auxílio na coleta de dados e na realização dos procedimentos anestésicos.

Aos outros profissionais da área da saúde que contribuíram para execução desse estudo.

Ao Laboratório Emílio Ribas que gentilmente forneceu os tubos para coletas de amostras sanguíneas.

À empresa de materiais médicos Ortogênese, que forneceu o garrote pneumático para efetivação do PCIR de forma segura.

“O único passo entre o sonho e realidade é a
atitude.”

(Rubem Alves)

RESUMO

O pré-condicionamento isquêmico remoto (PCIR) prevê, na sua execução, uma série de curtos períodos não-letais de isquemia, intercaladas com períodos de reperfusão, em tecidos distantes. Estudos experimentais e clínicos foram publicados nos últimos anos demonstrando a relação entre analgesia e pré-condicionamento isquêmico. Reproduzir a técnica PCIR com isquemia de membros é exequível em modelos clínicos. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do pré-condicionamento isquêmico remoto sobre a intensidade e qualidade da analgesia aguda pós-operatória e produção de mediadores inflamatórios em colecistectomia convencional. De forma prospectiva e aleatória, 20 (vinte) pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo Controle e Grupo Garrote. Um dos grupos foi submetido a um episódio de isquemia no membro inferior antes do procedimento cirúrgico. Foram avaliados: o consumo de analgésicos opióides no pós-operatório, a presença de hiperalgesia mecânica secundária, os escores de dor pós-operatória através da Escala Visual Analógica e os níveis plasmáticos TNF-alfa e interleucinas (IL-6, IL-1 β). Não houve diferenças significativas na análise das variáveis: idade, peso, tempo cirúrgico e ASA entre os dois grupos. O consumo foi, significativamente, menor na dose total de morfina em 24 horas no Grupo Garrote em relação ao Grupo Controle ($p = 0,0156$). A análise da avaliação da intensidade da dor em repouso, durante a tosse e na respiração profunda demonstrou escores de EVA, significativamente, menores no Grupo Garrote em relação ao Grupo Controle com “p” igual a 0,0087, 0,0119 e 0,0015, respectivamente. A presença ou ausência de hiperalgesia mecânica na área demarcada próxima à ferida pós-operatória não foi diferente entre os grupos ($p = 0,0704$). Não houve diferenças significativas na dosagem de TNF-alfa ($p = 0,0724$) e IL-1 β ($p = 0,0532$) entre os dois grupos. Houve diferenças significativas na dosagem de IL-6: entre os dois grupos no decorrer do tempo ($p < 0,0001$). O pré-condicionamento isquêmico remoto promoveu analgesia satisfatória e redução do consumo de morfina nos pacientes submetidos à colecistectomia convencional, sem, entretanto, alterar a presença de hiperalgesia mecânica primária no sítio de lesão ou os níveis séricos de mediadores da inflamação.

Palavras-chave: Dor aguda pós-operatória. Pré-condicionamento isquêmico remoto. Analgesia. Mediadores da inflamação. Hiperalgesia mecânica.

ABSTRACT

The remote ischemic preconditioning (PCIR) results from a series of short nonlethal periods of ischemia interspersed by periods of reperfusion in distant tissues. Experimental and clinical studies have been published in recent years demonstrating the relationship between analgesia and ischemic preconditioning. Promoting PCIR with limb ischemia is feasible in clinical models. The aim of this study was to evaluate the effect of remote ischemic preconditioning on the intensity and quality of acute postoperative analgesia and production of inflammatory mediators in conventional cholecystectomy. Prospectively 20 patients were randomly divided into two groups. One group was subjected to an episode of ischemia in the lower limb before surgery. It was evaluated: the consumption of opioid analgesics in the postoperative period, the presence of primary mechanical hyperalgesia, scores of postoperative pain using a visual analog scale and plasma levels of TNF-alpha and interleukins (IL-6, IL-1 β). There were no significant differences in the analysis of the variables: age, weight, duration of surgery and ASA between the two groups. The 24 hours morphine consumption in the tourniquet group compared to the control group was significantly less ($p = 0.0156$). The analysis of the assessment of pain intensity at rest, during coughing and deep breathing showed significantly lower VAS scores in tourniquet group compared to the control group with $p = 0.0087$, $p = 0.0119$, $p = 0.0015$, respectively. The presence or absence of mechanical hyperalgesia in the demarcated area near the postoperative wound was not different between groups ($p = 0.0704$). There were no significant differences in the levels of TNF-alpha ($p = 0.0724$) and IL-1 β ($p = 0.0532$) between the two groups. There were significant differences in the dose of IL-6: between the two groups over time ($p < 0.0001$). The remote ischemic preconditioning promoted satisfactory analgesia and reduced morphine consumption in patients undergoing conventional cholecystectomy, without, however, altering the presence of primary mechanical hyperalgesia at the site of injury or serum levels of inflammatory mediators.

Keywords: Acute postoperative pain. Remote ischemic preconditioning. Analgesia. Inflammation mediators. Mechanical hyperalgesia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ilustração esquemática da relação entre PCIR-DOR-Analgésia.....	18
Figura 2 – Modelo de escala analógica visual.....	27
Figura 3 – Demarcação da área para aferição da hiperalgesia mecânica	27
Figura 4 – Kit de filamentos	28
Figura 5 – Consumo de morfina.....	31
Figura 6 – Intensidade da dor pós-operatória no repouso	31
Figura 7 – Intensidade da dor pós-operatória na respiração profunda	32
Figura 8 – Intensidade da dor pós-operatória na tosse	32
Figura 9 – Presença ou ausência de hiperalgesia mecânica.....	33
Figura 10 – Dosagem de TNF-alfa.....	34
Figura 11 – Dosagem de interleucina 1 beta (IL-1 β)	35
Figura 12 – Dosagem de interleucina 6 (IL-6)	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Idade, peso e tempo cirúrgico entre os grupos	30
Tabela 2 – Estado físico conforme classificação ASA.....	30
Tabela 3 – Presença ou ausência de hiperalgesia mecânica	33
Tabela 4 – Complicações pós-operatórias	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA	<i>Amerian Society of Anesthesiologia</i>
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
ECG	Eletrocardiografia
EVA	Escala visual analógica
IL1-Beta	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IR	Isquemia-reperfusão
LRA	Lesão Renal Aguda
LTB4	Leucotrieno B4
NGF	Fator de crescimento do nervo
PCI	Pré-condicionamento isquêmico
PCIR	Pré-condicionamento isquêmico remoto
PGE2	Prostaglandina E
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral
TRPV1	Receptor de potencial transitório V1

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Pré-condicionamento isquêmico	13
1.2	Pré-condicionamento isquêmico remoto.....	14
1.3	Pré-condicionamento isquêmico remoto e inflamação	17
1.4	Dor aguda pós-operatória.....	18
1.5	Relação entre o pré-condicionamento isquêmico remoto e analgesia	20
2	OBJETIVOS	22
2.1	Objetivo geral.....	22
2.2	Objetivos específicos	22
3	METODOLOGIA	23
3.1	Tipo de estudo	23
3.2	Local do estudo	23
3.3	Aspectos éticos.....	23
3.4	Sujeitos envolvidos no estudo.....	23
3.4.1	Processo de amostragem	23
3.4.2	Divisão dos grupos	24
3.4.3	Critérios de inclusão.....	24
3.4.4	Critérios de exclusão	24
3.5	Delineamento do estudo.....	25
3.5.1	Procedimento anestésico- cirúrgico	25
3.5.2	Monitorização	25
3.5.3	Técnica de garroteamento para o pré-condicionamento isquêmico remoto.....	25
3.6	Avaliação da dor	26
3.6.1	Consumo de morfina em 24 horas	26
3.6.2	Escala analógica visual (EVA).....	26
3.6.3	Avaliação da presença ou ausência de hiperalgesia mecânica.....	27
3.7	Coleta de amostras sanguíneas para dosagem de mediadores da inflamação	28
3.8	Técnica de dosagem dos mediadores	28
3.9	Análise estatística dos dados.....	29
4	RESULTADOS.....	30
4.1	Variáveis demográficas.....	30
4.2	Consumo de morfina em 24 horas	30

4.3	Intensidade da dor pós-operatória – escores da escala visual analógica.....	31
4.3.1	No repouso	31
4.3.2	Na respiração profunda	32
4.3.3	Na tosse	32
4.4	Avaliação da presença ou ausência de hiperalgesia mecânica.....	33
4.5	Avaliação das complicações pós-operatórias: prurido, náuseas e vômitos e retenção urinária	33
4.6	Avaliação das dosagens de mediadores inflamatórios	34
4.6.1	Dosagem de TNF-alfa.....	34
4.6.2	Dosagem de interleucina 1 beta (IL-1 β)	35
4.6.3	Dosagem de interleucina 6 (IL-6)	35
5	DISCUSSÃO	37
6	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41
	ANEXOS	48
	APÊNDICES	61

1 INTRODUÇÃO

1.1 Pré-condicionamento isquêmico

O pré-condicionamento isquêmico (PCI) é definido como breves períodos de isquemia, intercalados com reperfusão, que antecedem um período de isquemia sustentada. Esse procedimento é realizado com o objetivo de preparar e proteger a célula para eventuais danos causados por um período de isquemia prolongada (NEELY; GROTYOHANN, 1984). Trata-se de um mecanismo inato poderoso de proteção múltipla de órgãos que pode ser induzido pela oclusão transitória do fluxo sanguíneo de um membro por um manguito de pressão. Recentemente, outras funções, além da proteção da lesão de reperfusão, têm sido atribuídas ao pré-condicionamento, inclusive a de promover analgesia (ORBAN *et al.*, 2006).

Desde que Jennings *et al.* (1960) introduziram o conceito de reperfusão várias estratégias cardioprotetoras cirúrgicas e não-cirúrgicas têm sido desenvolvidas para diminuir o grau de lesão, algumas mais bem sucedidas do que outras.

A isquemia orgânica provoca danos aos tecidos numa ampla variedade de situações clínicas, tais como infartos e/ou hipoperfusão aguda durante cirurgias e transplantes de órgãos. A restauração do fluxo sanguíneo adequado é o tratamento principal. No entanto, mesmo após a restauração do fluxo sanguíneo, o dano tecidual persiste, em parte, induzida pela própria reperfusão. A investigação sobre a redução da lesão de isquemia-reperfusão ganhou um grande impulso após a publicação do estudo de Murry, Jennings e Reimer (1986).

Atualmente, reconhece-se que a lesão de isquemia-reperfusão (IR) complica o infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, contribuindo para agravamento das lesões tissulares associadas e aumento da mortalidade. A redução da lesão de IR pode melhorar o desfecho da terapia de perfusão para essas condições (VINTEN-JOHANSEN *et al.*, 1999).

O coração é o órgão mais amplamente estudado em diversos cenários clínicos na busca de uma resposta efetiva no que diz respeito ao pré-condicionamento (MURRY; JENNINGS; REIMER, 1986). Além dos efeitos sobre o coração, o PCI tem sido estudado em outras situações onde o procedimento exige a manutenção obrigatória de um período isquêmico, como nos transplantes de órgãos sólidos (KOSIERADZKI, 2002). Os estudos são muitos, de forma que, o efeito protetor do pré-condicionamento isquêmico nos diversos tecidos do organismo como rim, pâncreas, fígado e outros, foi amplamente demonstrado (ZHOU *et al.*, 2004; ATES *et al.*, 2002; QUIRENZE JÚNIOR, 2002; CENTURION *et al.*, 2001).

Além de seus efeitos protetores nas lesões de isquemia reperusão existe uma quantidade considerável de evidências indicando os efeitos do PCI em condições inflamatórias de natureza não isquêmica, provavelmente através de uma ação mais sistêmica (HARKIN *et al.*, 2002; TAMION *et al.*, 2002).

Os efeitos sobre as citocinas inflamatórias foram demonstrados em relação ao TNF-alfa que foi apontado como o principal mediador implicado no desenvolvimento de tolerância à isquemia induzida pelo PCI (SMITH *et al.*, 2002; BELOSJOROW *et al.*, 2003). Foi observado ainda redução nos níveis de IL-6 após isquemia de membros inferiores de porco (HARKIN *et al.*, 2002) e dos níveis de IL-1 β , além do aumento dos níveis de IL-10 (DEMBINSKI *et al.*, 2003; SERAFÍN *et al.*, 2004).

O pré-condicionamento isquêmico mostrou-se benéfico em diversos cenários clínicos, a maioria deles envolvendo pacientes submetidos a cirurgias invasivas ou de longa duração, que podem resultar em um estado relativo de isquemia. Além disso, existem evidências que este fenômeno, em caráter crônico, pode garantir proteção isquêmica e anti-inflamatória a pacientes que sofrem de síndrome metabólica, doença cardiovascular e cerebrovascular ou naqueles em risco para ataques isquêmicos recorrentes (KOCH *et al.*, 2011).

A maioria dos modelos *in vivo* de PCI realizada em roedores é de natureza invasiva e, portanto, impraticáveis em ambiente clínico. Contudo, uma forma modificada de PCI, denominada pré-condicionamento isquêmico remoto, na qual os episódios de pré-condicionamento, são aplicados a um órgão ou tecido remoto ao local que se deseja proteção e que será descrito a seguir, pode possuir alto valor de transposição para outros cenários clínicos (LIM; YELLON; HAUSENLOY, 2010; PRZYKLENK *et al.*, 1993).

1.2 Pré-condicionamento isquêmico remoto

O pré-condicionamento isquêmico remoto (PCIR) prevê, na sua execução, uma série de curtos períodos não-letais de isquemia, intercaladas com períodos de reperusão, em tecidos distantes, que resultam em um órgão-alvo mais resistente a um evento isquêmico subsequente (HANSEN; THIBAUT; ABDULLA, 2010; THIELMANN, 2012; VEIGHEY; MacALLISTER, 2012; PRZYKLENK; WHITTAKER, 2011).

É crescente o interesse no PCIR como método potencial para induzir resistência contra a lesão de isquemia-reperusão em muitas situações clínicas. Os rins são órgãos mais bem estudados acerca deste fenômeno. Embora estes órgãos não estejam diretamente expostos

a lesões de isquemia-reperfusão, o PCIR pode preservar a função renal em pacientes submetidos a intervenções cardíacas e vasculares mediante bloqueio da produção dos radicais livres, atenuando a resposta inflamatória envolvida na patogênese da Lesão Renal Aguda (LRA) (BELLOMO *et al.*, 2008; HAUSENLOY *et al.*, 2007; HAUSENLOY; YELLON, 2008). Em estudos experimentais, episódios de breves ciclos de isquemia/reperfusão (I/R), aplicados ao intestino delgado, rim, fígado ou até mesmo em membros posteriores de animais produziram redução no tamanho do infarto do miocárdio (HAUSENLOY; YELLON, 2008; KANORIA *et al.*, 2007; TAPURIA *et al.*, 2008).

A capacidade de induzir PCIR utilizando breve I/R em membros tem sido, recentemente, aplicada de forma prática na cirurgia cardíaca, promovendo a redução da lesão miocárdica resultante (CHEUNG *et al.*, 2006; HAUSENLOY *et al.*, 2007).

A literatura sugere fortemente o PCIR pode provocar a liberação de fatores solúveis no sangue, que são levados ao órgão-alvo, conferindo a proteção ao insulto isquêmico. No entanto, não está definido o tempo de isquemia, local e nem frequência pelo qual o tecido deve ser submetido para que se produza o efeito desejado.

Existe a hipótese de que o PCIR utiliza tanto as vias humorais quanto neurais para transmitir o sinal cardioprotetor do tecido pré-condicionado remotamente para o coração (LIM; YELLON; HAUSENLOY, 2010).

Em estudo experimental, seis ratos foram anestesiados e submetidos *in vivo* a 30 min. de isquemia coronariana seguida por 120 min. de reperfusão miocárdica, no final dos quais, a área infartada foi medida e expressa como uma porcentagem da zona de risco. Neste estudo, o PCIR foi induzido por três ciclos de 5 min. de oclusão da artéria femoral esquerda intercalados com 5 min. de reperfusão antes da isquemia prolongada do miocárdio. Os animais foram divididos em grupos, com ou sem oclusão da veia femoral (via humoral), com ressecção do nervo femoral e/ou ressecção do nervo ciático (via neural). O objetivo era avaliar a participação de cada componente (humoral e neural) isoladamente no mecanismo do PCIR. O grupo experimental obteve uma área de infarto do miocárdio de menor extensão quando comparado ao Controle. A oclusão da veia femoral aboliu completamente o efeito do PCIR. Assim também como a ressecção combinada do nervo femoral e ciático também aboliu o efeito cardioprotetor do PCIR. Curiosamente, a ressecção isolada do nervo femoral ou ciático apenas aboliu parcialmente o efeito do PCIR. Este estudo concluiu que o PCIR do membro reduziu a extensão do infarto do miocárdio em ratos e que este fenômeno depende tanto da via neural quanto humoral, ou seja, aparentemente, uma via depende da outra para efetividade da

proteção celular (LIM; YELLON; HAUSENLOY, 2010). Outro estudo também observou resultados semelhantes (BIRNBAUM; HALE; KLONER, 1997).

Reproduzir a técnica de pré-condicionamento isquêmico com isquemia de membros é facilmente exequível em modelos clínicos utilizando aparelhos de aferição da pressão sanguínea arterial (esfigmomanômetros) para induzir oclusão temporária e restauração do fluxo sanguíneo em um braço ou coxa de pacientes, constituindo, assim, um modelo de PCIR, simples, e frequentemente descrito em ensaios clínicos (KHARBANDA *et al.*, 2002).

A eficiência do PCIR foi demonstrada através da avaliação de vários desfechos tais como, melhores fração de ejeção e permeabilidade do enxerto, além de melhores parâmetros eletrocardiográficos após cirurgia de revascularização do miocárdio (HOOLE *et al.*, 2009), assim como também, mediante dosagem da liberação de marcadores biológicos como a troponina sérica, cuja liberação está relacionada não apenas com o miocárdio infartado, mas também com outros eventos cardiovasculares no pós-operatório (TAKAGI *et al.*, 2008).

Takagi *et al.* (2008) realizaram a primeira meta-análise sobre o assunto, avaliando os quatro estudos disponíveis, com um total de 184 pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular. Os estudos concluíram que o pré-condicionamento isquêmico remoto reduz a liberação de marcadores biológicos de lesão do miocárdio, no entanto, nenhuma análise em relação aos eventos adversos do procedimento foi realizada.

Uma revisão sistemática realizada em 2012 com um maior número de ensaios clínicos randomizados objetivou avaliar a influência do PCIR na melhora da evolução dos pacientes que sofrem isquemia aguda ou que estão em risco de isquemia durante um procedimento cirúrgico. Nesta revisão foram incluídos 23 estudos, perfazendo um total de 2.118 pacientes. Os autores não observaram redução da mortalidade, nem alteração do tempo de permanência em Unidade de Terapia Intensiva, nem aumento de permanência hospitalar entre os grupos tratado com ou sem PCIR. Com relação ao efeito do PCIR sobre os eventos adversos cardiovasculares maiores, do tipo infarto do miocárdio, elevação de marcadores biológicos de lesão miocárdica, foi observado que o PCIR mostrou-se efetivo, interferindo positivamente. Finalmente, os autores concluíram que o PCIR é uma técnica ainda experimental e que ainda não faz parte de protocolos de tratamento padronizados, embora os estudos sobre a liberação de marcadores biológicos mostrem resultados promissores, não há até o presente momento, provas suficientes para recomendar o uso rotineiro do PCIR no

tratamento da lesão isquêmica, mas que esta técnica poderia ser usada com benefícios em pacientes de alto risco (BREVOORD *et al.*, 2012).

A despeito dos possíveis benefícios, o pré-condicionamento remoto mantém algumas desvantagens similares às do pré-condicionamento local, a destacar: a restrição às condições de isquemia em procedimentos eletivos e o prolongamento do tempo operatório. Por isso, não pode ser aplicado em uma ampla variedade de situações clínicas (SZIJÁRTÓ *et al.*, 2012).

1.3 Pré-condicionamento isquêmico remoto e inflamação

Como descrito nas sessões anteriores, o efeito do PCIR na lesão isquemia reperfusão foi amplamente demonstrado na literatura, entretanto, quatro estudos conduzidos por Souza e colaboradores merecem destaque na elucidação do efeito do PCIR em outras lesões inflamatórias (SOUZA FILHO *et al.*, 2009; SOUZA FILHO *et al.*, 2010; SOUZA FILHO, 2011).

A indução do PCIR na pata posterior de ratos que resultou em inibição da resposta inflamatória induzida por carragenina na pata contralateral. No modelo de cistite hemorrágica induzida por ifosfamida, o PCIR na pata inibiu, significativamente, tanto o edema vesical quanto o aumento da permeabilidade vascular induzida por ifosfamida. O PCIR na pata posterior também apresentou um efeito protetor na lesão gástrica induzida por anti-inflamatórios não esteroidais, inibindo tanto a extensão da lesão gástrica quanto a infiltração de neutrófilos na mucosa gástrica induzidos por indometacina (SOUZA FILHO *et al.*, 2009).

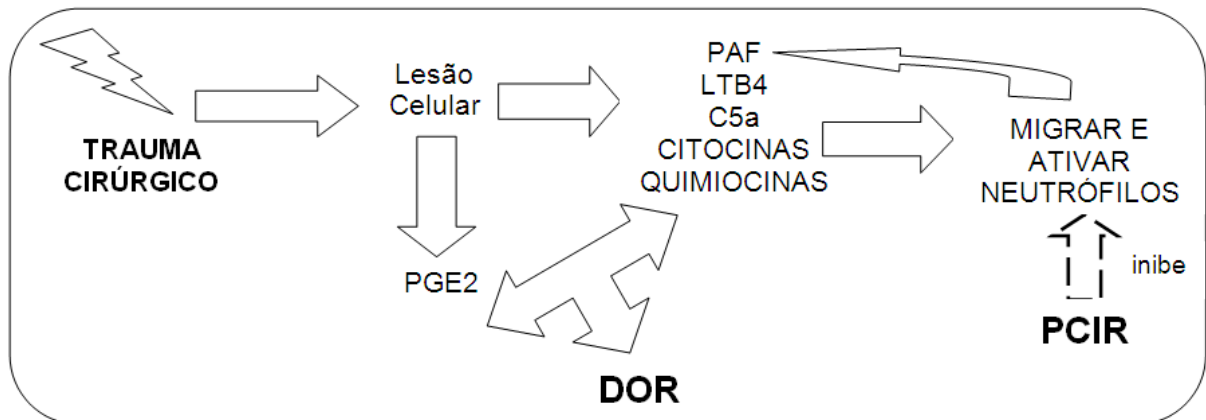
O mecanismo através do qual o PCIR produz efeitos anti-inflamatórios ainda permanece sem completa elucidação. Kharbanda *et al.* (2001) demonstraram que o PCIR em membros superiores reduziu a ativação de neutrófilos humanos e de complexos plaquetas-neutrófilos induzidos pela isquemia-reperfusão do membro.

Konstantinov *et al.* (2004) mostraram uma redução na expressão de genes proinflamatórios em leucócitos circulantes após a indução do PCIR. Em recente estudo, Souza Filho (2011) demonstrou que a redução na migração e ativação de neutrófilos desempenha um papel central no mecanismo anti-inflamatório do PCIR (KHARBANDA *et al.*, 2001; KONSTANTINOV *et al.*, 2004; SOUZA FILHO, 2011).

De acordo com Souza Filho (2011), nos estágios iniciais de diversos processos inflamatórios, causados por microrganismos ou de origem não infecciosa, as células predominantes e que são primeiramente recrutadas ao sítio inflamatório são os neutrófilos. A

migração desses leucócitos durante a resposta inflamatória resulta principalmente da liberação, por células residentes, de fatores quimiotáticos. Dentre estes fatores, destacam-se: mediadores lipídicos, como o fator de agregação plaquetária e o leucotrieno B4 (LTB4); fragmentos do complemento, como o C5a; citocinas, como interleucina-11 (IL-11) e o fator de necrose tumoral (TNF-alfa); e quimiocinas. A dor é a consequência clínica direta, além do edema e da vermelhidão, da interação entre a inflamação e o nociceptor.

Figura 1 – Ilustração esquemática da relação entre PCIR-DOR-Analgésia



Fonte: Do autor.

1.4 Dor aguda pós-operatória

A dor pós-operatória é uma complexa reação fisiológica à lesão tecidual envolvendo manifestações de respostas autonômicas, psicológicas e comportamentais. No passado a dor pós-operatória era considerada por muitos como parte integrante do ato cirúrgico. Nas duas últimas décadas, observa-se um avanço no sentido de corrigir este equívoco conceitual baseando-se em conhecimentos mais aprofundados da fisiopatologia da dor e do fenômeno de sensibilização central (VOSCOPOULOS; LEMA, 2010) e da clara demonstração de que, apesar de sua natureza finita, e de consequências limitadas, a dor aguda pós-operatória pode resultar em dor crônica em 1 entre cada 10 pacientes e se transforma em síndrome de dor regional complexa em 1 a cada 100 cirurgias. Portanto, dor pós-operatória intensa não aliviada é um fator de risco bem documentado para o desenvolvimento de dor crônica pós-cirúrgica (KEHLET; JENSEN; WOOLF, 2006).

O tratamento da dor aguda pós-operatória como um desafio que permanece, uma meta a ser atingida, infelizmente ainda longe do que poderia ser considerado como ideal (SOMMER *et al.*, 2008; APFELBAUM *et al.*, 2003). Assim, os estudos que verifiquem novos

possíveis procedimentos analgésicos capazes de atuar eficientemente são relevantes e necessários.

A dor pós-operatória tem caráter nociceptivo e também inflamatório. Demanda a interação entre lesão tissular e receptor sensorial nociceptivo através dos mediadores inflamatórios. A transdução do estímulo químico em potencial de ação resulta na dor inflamatória aguda, enquanto que a hiperalgesia ou hipernocicepção inflamatória é decorrente de alterações metabotrópicas funcionais que ocorrem ao longo de todo o neurônio nociceptor e não apenas no terminal periférico. As modificações funcionais resultam em redução do limiar de excitabilidade e são induzidas pelos mediadores inflamatórios liberados a partir do trauma ou do reconhecimento de um elemento estranho ao organismo pelas células do sistema imunológico, principalmente os macrófagos (SORKIN *et al.*, 2003). O trauma cirúrgico desencadeia uma cascata de eventos inter-relacionados destinados a “lutar” contra a inflamação limitando o tamanho da lesão e iniciando processo de reparação.

Os mediadores inflamatórios liberados durante a resposta inflamatória, no que se refere à dor, podem ser divididos em dois grupos: os mediadores hiperalgésicos/hipernociceptivos intermediários (citocinas) e os mediadores hiperalgésicos/hipernociceptivos finais (prostaglandinas e aminas simpáticas). Os primeiros são liberados no início e durante a inflamação, sendo responsáveis pela liberação de outros mediadores. Já os mediadores finais interagem, diretamente, com seus receptores específicos, presentes nos neurônios aferentes primários, provocando sua sensibilização (CUNHA *et al.*, 2007).

As citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e neutrofinas induzem sensibilização central e periférica. Na gênese da dor, múltiplos sistemas são reconhecidamente ativados. Compreender os mediadores endógenos e receptores envolvidos na sensibilização periférica de uma forma sinérgica podem fornecer subsídios importantes na prevenção e tratamento da dor aguda e mais importante no bloqueio da cronificação (BASBAUM *et al.*, 2009).

Os nociceptores são terminações nervosas livres sem cápsula de matriz extracelular ou célula epitelial envolvendo e responde a qualquer estímulo (térmico, tátil ou químico) que ameace ou lesione o tecido (KRUGER *et al.*, 2003). Eles estão presentes na pele, músculos, articulações e vísceras com grau variável de densidade em cada um destes tecidos. Esta variação de densidade que permite a sensibilidade dolorosa diferencial, por exemplo, entre a ponta do dedo e o tronco.

Como terminações nervosas livres, os nociceptores são sensores químicos ativados por danos celulares e capazes, como já citado anteriormente, de responder a uma grande variedade de moléculas inflamatórias. Estas incluem adenosina - 5' - trifosfato (ATP),

o fator de crescimento do nervo (NGF), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a bradicinina, a prostaglandina E2, serotonina, e prótons (H⁺), que são liberados por células epiteliais, mastócitos, macrófagos (GOLD; GEBHART, 2010).

Devido à abundância de ligantes e canais iônicos dependentes de voltagem, a transmissão nociceptiva envolve múltiplos mecanismos. Nociceptores também são capazes de amplificar a inflamação local, liberando compostos como a substância P, que pode ativar mastócitos locais e causar vasodilatação pela liberação de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). Após lesão do tecido, um aumento da densidade de vários transdutores, a fosforilação destes transdutores, e ativação de receptores, tais como receptor de potencial transitório V1 (TRPV1) resulta em uma hiperatividade do canal aumentando a sensibilidade a estímulos nocivos (sensibilização periférica – hiperalgesia primária).

Enquanto a sensibilização primária ocorre na periferia, a hiperalgesia secundária ocorre no sistema nervoso central e precede a sensibilização central. Muitos tratamentos para a dor aguda pós-operatória tem efeito mínimo sobre a sensibilização secundária que estudos sugerem pode ser a responsável pela dor pós-operatória crônica (SCHOLZ; YAKSH, 2010; EISENACH, 2006; APFELBAUM *et al.*, 2003).

Desta forma, considerando que os mediadores da inflamação estão intimamente relacionados à redução do limiar de excitabilidade do aferente nociceptivo primário, e que a liberação de fatores relacionados à resposta inflamatória pode ser alterada pelo pré-condicionamento isquêmico remoto, é razoável a hipótese de que este procedimento simples seja capaz de afetar a resposta à dor produzindo analgesia no pós-operatório.

1.5 Relação entre o pré-condicionamento isquêmico remoto e analgesia

Souza Filho (2011), em estudo experimental, demonstrou que o PCIR apresenta um efeito inibitório na migração de neutrófilos a distância, sendo o óxido nítrico um importante mediador envolvido neste processo, provavelmente através da via GMPc. O PCIR apresenta ainda um potente efeito inibidor na dor inflamatória, parecendo ser o NO um importante mediador envolvido neste efeito analgésico (SOUZA FILHO, 2011).

Vários estudos clínicos foram publicados nos últimos anos demonstraram a relação positiva entre analgesia e pré-condicionamento isquêmico. Memtsoudis *et al.* (2014), em estudo prospectivo, randomizado, avaliaram o impacto do pré-condicionamento isquêmico sobre a dor em repouso e durante o exercício, o uso de medicação para dor; níveis de marcadores pró-trombótico sistêmico e marcadores inflamatórios locais, e tempo de

internação e realização de metas de fisioterapia. Foram estudados 60 pacientes divididos em dois grupos (Controle x PCI). Os escores de dor, consumo de analgésicos, marcadores de inflamação (interleucina-6 [IL-6], fator de necrose tumoral [TNF]- α foram dosados em líquido periarticular), e a circunferência periarticular foi medida no início e durante dois dias de pós-operatório. Alterações nos marcadores pró-trombóticos foram avaliadas. Os pacientes do grupo do PCI tiveram significativamente menos dor no repouso e no exercício, mas não houve diferença no consumo de analgésico. Não foram observadas diferenças entre o grupo estudo e o Grupo Controle em termos de oxigenação muscular e níveis intra-articulares de IL-6 e TNF- α , bem como de marcadores de marcadores pró-trombóticos (MEMTSOUDIS *et al.*, 2014).

Em um estudo anterior com foco na resposta sistêmica inflamatória perioperatória em pacientes de artroplastia de joelho, foram encontradas evidências sugerindo que naqueles submetidos a um breve período de pré-condicionamento na perna a ser operada antes da inflação de um torniquete para o procedimento, experimentavam redução dos níveis de dor (MEMTSOUDIS *et al.*, 2010).

Neste estudo foi avaliado o efeito do pré-condicionamento isquêmico na resposta inflamatória sistêmica, nas manifestações pulmonares e na dor pós-operatória, os autores concluíram que o pré-condicionamento de extremidades inferiores no mesmo membro submetido à artroplastia total de joelho sob anestesia regional tem valor limitado na redução da resposta inflamatória sistêmica e nas manifestações relacionadas à lesão pulmonar. Entretanto, o PCI pode estar associado com efeitos benéficos como redução da intensidade da dor pós-operatória, no entanto, os mesmos autores sugerem que maiores investigações devem ser conduzidas para comprovar a veracidade destas informações.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Em uma amostra de pacientes submetidos à colecistectomia pela técnica convencional, busca-se avaliar o efeito do pré-condicionamento isquêmico remoto sobre a intensidade e qualidade da analgesia aguda pós-operatória, bem como sobre a produção de mediadores inflamatórios.

2.2 Objetivos específicos

- Verificar o consumo de analgésicos opióides no pós-operatório;
- Analisar a presença de hiperalgesia mecânica secundária ao ponto de lesão;
- Medir os escores de dor pós-operatória através da Escala Visual Analógica (EVA);
- Realizar a mensuração plasmática de mediadores específicos (TNF- α e interleucinas (IL-6, IL-1 β))

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

Ensaio clínico, de cunho quantitativo, delineamento prospectivo, parcialmente encoberto – os avaliadores dos desfechos no pós-operatório não conheciam o grupo de alocação dos pacientes.

3.2 Local do estudo

Foi realizado no Centro Cirúrgico do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza, no período de junho de 2012 a junho de 2013. Todos os pacientes foram atendidos pela mesma equipe médica anestésico-cirúrgica.

3.3 Aspectos éticos

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará, regularmente filiado ao CONEPE, Protocolo nº 015.03.12, e ratificado pelo Departamento de Estudos do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza.

3.4 Sujeitos envolvidos no estudo

3.4.1 Processo de amostragem

Os pacientes pertenciam ao ambulatório do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza, portadores de colelitíase e agendados para submeter-se à colecistectomia pelo método convencional.

O número total estimado foi de 30 pacientes divididos em dois grupos de 15 em cada grupo. O cálculo do número de pacientes foi realizado, conforme proposto por Dawson e Trapp (15), estimando a observação de alteração de 90% nas médias entre dois grupos, com risco alfa de 5% e o poder do teste de 80% (monocaudal). No entanto, devido às dificuldades técnicas de execução do método de isquemia, esse número foi reduzido para 20 pacientes, mas permanecendo a igualdade percentual em ambos os grupos.

Foi utilizada uma calculadora eletrônica, disponibilizada no site do Laboratório de Epidemiologia e Estatística (LEE, 2014), na qual os dados foram inseridos. Os pacientes foram avaliados no pré-operatório em relação à presença de comorbidades, esclarecidos sobre o protocolo e sua participação, informação de que o referido estudo não traria nenhum risco adicional à saúde. Em seguida, foi solicitado o consentimento escrito através da assinatura do Termo de Consentimento Livre Pós-esclarecimento.

3.4.2 Divisão dos grupos

Os sujeitos de pesquisa foram aleatoriamente divididos através de programa de computador apropriado de distribuição em dois grupos, são eles: Grupo Controle (sem pré-condicionamento) e Grupo Garrote (com pré-condicionamento).

3.4.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes pertencentes exclusivamente ao gênero feminino, entre a faixa etária de 20 e 55 anos, portadores de colelitíase, classificados como estado físico – ASA I ou II (sem comorbidades, ou com 1 morbidade clínica bem definida e bem controlada segundo critérios definidos pela *American Society of Anesthesiology – ASA*), que compreenderam adequadamente os métodos de avaliação da dor pós-operatória e que concordaram com a participação no estudo e assinaram o termo de consentimento após esclarecimentos.

3.4.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com idade inferior a 20 anos ou superior a 55 anos, aqueles com sinais ou sintomas sugestivos de Colecistite Aguda, portadores de mais de uma comorbidade ou com apenas uma clinicamente descontrolada ou mal definida, indivíduos que não compreenderam adequadamente os métodos de avaliação de dor pós-operatória, os que não assinaram o termo de consentimento livre após esclarecido, e pacientes que apresentarem alterações hemodinâmicas ou outras intercorrências graves no intra-operatório, assim como os que tiverem nível de bloqueio inadequado.

3.5 Delineamento do estudo

3.5.1 Procedimento anestésico- cirúrgico

A técnica cirúrgica utilizada foi a mesma em todos os pacientes e baseada na técnica clássica executada para a cirurgia Colecistectomia Convencional: incisão subcostal direita, realizada pela mesma equipe cirúrgica. Apenas três anestesiológicas, ambos experientes na realização de bloqueios subaracnóideos, participaram da execução do procedimento anestésico padronizado: bloqueio subaracnóideo no espaço L2-L3 com agulha calibre variando entre 25-27 *gauge*, utilizando bupivacaína pesada 0,5% num total de 15 mg – 20 mg (3-4 ml) e Sufentanil 05 microgramas.

3.5.2 Monitorização

Todos os pacientes foram monitorizados utilizando os parâmetros: traçado contínuo de ECG (cardioscopia), frequência cardíaca, pressão arterial não invasiva e oximetria de pulso antes e durante todo o procedimento anestésico cirúrgico em intervalos de 15 min. e registrados em planilha específica. Antes do início de cada procedimento cirúrgico foi avaliado o nível satisfatório do bloqueio anestésico.

Durante o período intra-operatório foi considerada a utilização de fármacos vasopressores ou anticolinérgicos, caso fossem registradas quedas dos níveis pressóricos iguais ou superiores a 30%, e frequência cardíaca igual ou inferior a 45 batimentos por minuto, respectivamente.

3.5.3 Técnica de garroteamento para o pré-condicionamento isquêmico remoto

O pré-condicionamento isquêmico remoto foi induzido através da insuflação de garrote pneumático em membro inferior na altura da coxa, em um valor de 100 mmHg acima da pressão sistólica, por um período de 5 min. precedido por elevação do membro a 45 graus para drenagem gravitacional de sangue por 3 min. (exanguição parcial). Foi realizado apenas 01 ciclo de pré-condicionamento logo após efetivação do bloqueio anestésico. A interrupção e retorno do fluxo sanguíneo foram documentados utilizando um oxímetro de pulso na extremidade inferior ipsilateral. Como não havia relatos prévios de literatura da utilização desta técnica de condicionamento remoto em cirurgias não ortopédicas ou de

garroteamento do membro inferior, os pesquisadores decidiram submeter-se previamente ao processo de garroteamento do membro inferior, visando reiterar sua viabilidade, avaliar possíveis desconfortos assim como, a possibilidade de danos físicos ou psíquicos nos sujeitos da pesquisa. Nesta avaliação não foram evidenciadas lesões, porém a sensação desagradável de compressão após 3 min., foi determinante para decidir que a técnica de garroteamento do membro fosse realizada tão somente quando o paciente estivesse com o membro inferior completamente anestesiado.

3.6 Avaliação da dor

Para a avaliação da dor no pós-operatório, vários parâmetros foram anotados:

3.6.1 Consumo de morfina em 24 horas

O controle da dor no pós-operatório foi avaliado de forma indireta pela mensuração do consumo de morfina venosa nas 24 horas associado a esquema pré-determinado e fixo de analgesia com uso de dipirona endovenosa, conforme prescrição detalhada a seguir:

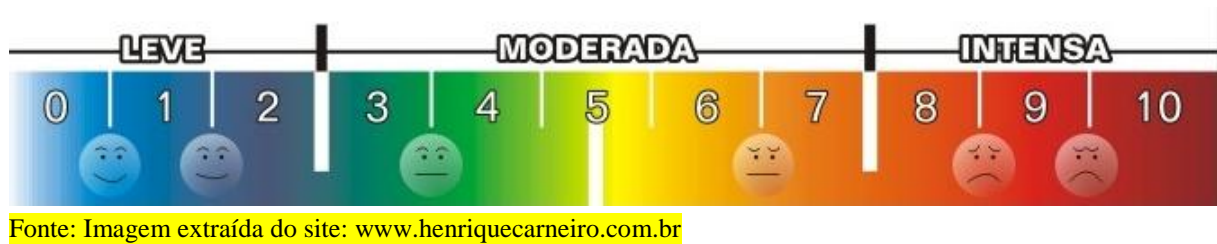
Prescrição Médica

- 01 – Dieta zero;
- 02 – SF 0,9 % 2.000 ml E.V 28 gts/min.;
- 03 - Dipirona 01 g E.V em 20 cc de ABD a cada 6h;
- 04 - Ranitidina 50 mg E.V uma vez ao dia;
- 05 – Metoclopramida 10 mg E.V até de 8/8h se náuseas ou vômitos;
- 06 – Morfina 02 mg E.V até de 4/4 h se dor;
- 07 – Cateterismo vesical intermitente se retenção urinaria;
- 08 – Sinais vitais.

3.6.2 Escala analógica visual (EVA)

A escala analógica visual (EVA) foi aplicada no tempo 24 horas após a cirurgia, em três situações: em repouso, durante inspiração profunda e induzindo tosse. Todas as mensurações de EVA do pós-operatório foram realizadas por dois investigadores independentes, que desconheciam o grupo de estudo onde o paciente estava alocado.

Figura 2 – Modelo de escala analógica visual



3.6.3 Avaliação da presença ou ausência de hiperalgesia mecânica

A presença de hiperalgesia produzida por estímulo mecânico na área circunjacente à incisão e previamente demarcada foi verificada 24 horas após o final do procedimento cirúrgico, de acordo com o método modificado descrito por Lavand'homme, Kock e Waterloos (2005), e baseando-se na utilização de uma sequência de filamentos de Vonfrey, cuja flexura produziu força variando entre 0,05 e 10 g. O filamento de Vonfrey consiste numa haste de propriletileno maleável que deforma quando empurrada contra uma superfície rígida como a pele produz força. Trata-se de um estímulo inócuo em áreas onde não existe hiperalgesia, mas é bastante sensível às reduções do limiar de excitabilidade do neurônio periférico que resultam na hipersensibilidade tátil ou mecânica. A estimulação foi iniciada na parte externa da área hiperalgésica, onde não existe sensação dolorosa em direção à incisão até que o ponto onde paciente perceba alteração na percepção da sensação e passe a descrevê-la como dolorosa, ardida, penetrante. O valor da força que produziu o estímulo foi anotado. Valores acima de 10 g foram considerados como ausência de hiperalgesia.

Figura 3 – Demarcação da área para aferição da hiperalgesia mecânica



Fonte: Do autor.

Figura 4 – Kit de filamentos



Nota: As cores determinam a variação da força produzida ao aplicar o filamento sobre a pele (verde-0,05 g; azul-0,2 g; violeta – 2 g; vermelho escuro – 4 g; laranja 10 g)

Fonte: Do autor.

3.7 Coleta de amostras sanguíneas para dosagem de mediadores da inflamação

Com o objetivo de avaliar a participação de mediadores inflamatórios IL-1, IL-6, TNF-alfa, e NO nos efeitos do PCIR sobre a dor aguda pós-operatória e hiperalgesia foram coletados 05 ml de amostras sanguíneas para dosagem dos mesmos de acordo com os tempos pré-estabelecidos denominados de T0 (antes do pré-condicionamento isquêmico), T1 (30 min. após incisão cirúrgica), T2 (60 min. após incisão cirúrgica) e T3 (24 horas após o termino do ato cirúrgico).

Todas as amostras foram submetidas à centrifugação refrigerada a 05 graus por 10 min. numa rotação de 3500 rpm. Em seguida, o plasma era extraído por pipetagem e armazenado em temperatura apropriada (-70°C).

3.8 Técnica de dosagem dos mediadores

Dosagem de citocinas TNF- α , IL-6, IL-1 β em soro de pacientes por ELISA. A detecção de citocinas TNF- α , IL-6, IL-1 β foi determinada por ELISA em amostras de soro de pacientes, como descrito previamente. Resumidamente, placas para ELISA foram incubadas por 12h a 4°C com anticorpo de captura anti-TNF- α , anti-IL-6 e anti-IL-1 β humano (2 μ g/mL). Após bloqueio das placas, as amostras e a curva padrão foram adicionadas em duplicata em várias diluições e incubadas por 2h a 4°C. As placas foram lavadas três vezes

com solução tampão e incubadas com anticorpo de detecção durante 2h. Após o período de incubação, as placas foram lavadas e 50 μ L do complexo HRP-avidina diluído 1:200 foram adicionados. O reagente de cor o-fenilenodiamina (OPD, 50 μ L) foi adicionado 15 min. depois e as placas foram incubadas no escuro a 37°C por 15 a 20 min. A reação enzimática foi parada com H₂SO₄ 2N e a absorbância medida em 450 nm. O resultado foi expresso em pg/mL de soro.

3.9 Análise estatística dos dados

As variáveis quantitativas foram inicialmente analisadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição. Para a estatística descritiva, calcularam-se a média e o erro padrão (dados paramétricos) ou a mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo (dados não paramétricos).

Comparações intergrupos em cada tempo foram realizadas mediante o uso do teste T não pareado (dados paramétricos), ou do Teste de Mann Whitney (variáveis não paramétricas). Variáveis qualitativas foram analisadas utilizando o teste exato de Fisher (KLEINBAUM; SULLIVAN; BARKER, 2002).

Em todas as análises, foi estabelecida em 0,05 (5%) a probabilidade α do erro tipo I (nível de significância), considerando como estatisticamente significativo um valor p monocaudal menor 0,05. O *software* GraphPad Prism[®] versão 5.00 para Windows[®] (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, USA, 2007) foi utilizado tanto para a realização dos procedimentos estatísticos como para a elaboração dos gráficos.

4 RESULTADOS

4.1 Variáveis demográficas

Não houve diferenças significativas na análise das variáveis: idade, peso e tempo cirúrgico entre os dois grupos, conforme apresentado na Tabela 1, a seguir:

Tabela 1 – Idade, peso e tempo cirúrgico entre os grupos

	Grupo Controle	Grupo Garrote
Idade (anos)	38.70 ± 3.422	40.80 ± 3.994
	p = 0,3472	
Peso (quilogramas)	64.60 ± 2.676	67.30 ± 3.337
	p = 0,2679	
Tempo cirúrgico (min.)	72.50 ± 3.819	67.00 ± 4.667
	p = 0,1869	

Nota: Valores expressos em média + erro padrão da média. Análise: Teste KS para normalidade da distribuição seguida por Teste T não pareado. Considerados significantes valores de $p < 0,05$.

Fonte: Do autor.

Na Tabela 2, a análise do estado físico, classificado conforme a ASA, não demonstrou diferença entre os grupos ($p = 1$).

Tabela 2 – Estado físico conforme classificação ASA

	ASA I	ASA II
Grupo Controle	7	3
Grupo Garrote	6	4

Nota: Dados expressos em números absolutos de pacientes da respectiva classificação ASA. Considerados significantes valores de $p < 0,05$. Análise: Teste exato de Fisher.

Fonte: Do autor.

4.2 Consumo de morfina em 24 horas

Houve consumo significativamente menor na dose total de morfina em 24 horas no Grupo Garrote em relação ao Grupo Controle que pode ser demonstrado na Figura 5.

Figura 5 – Consumo de morfina



Nota: Valores expressos em média + erro padrão da média. * $p = 0,0156$. Análise: Teste KS para normalidade da distribuição seguida por Teste de Mann Whitney. Considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$.

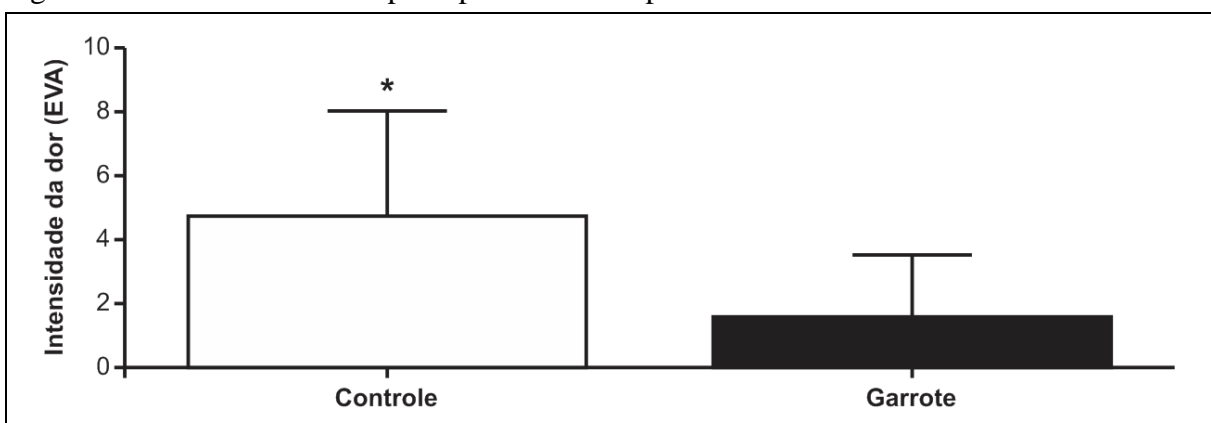
Fonte: Do autor.

4.3 Intensidade da dor pós-operatória – escores da escala visual analógica

4.3.1 No repouso

A análise da avaliação da intensidade da dor em repouso demonstrou escores de EVA significativamente menores no Grupo Garrote em relação ao Grupo Controle, conforme demonstrado na Figura 6.

Figura 6 – Intensidade da dor pós-operatória no repouso



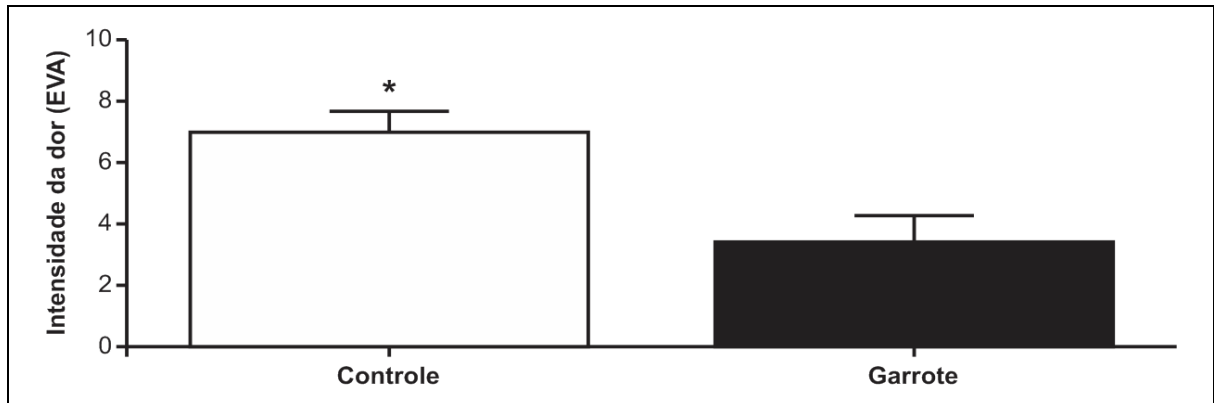
Nota: Valores expressos em média + erro padrão da média. * $p = 0,0087$. Análise: Teste KS para normalidade da distribuição seguida por Teste de Mann Whitney. Considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$.

Fonte: Do autor.

4.3.2 Na respiração profunda

A análise da avaliação da intensidade da dor durante a respiração profunda demonstrou escores de EVA, significativamente, menores no Grupo Garrote em relação ao Grupo Controle, conforme demonstrado no Figura 7.

Figura 7 – Intensidade da dor pós-operatória na respiração profunda



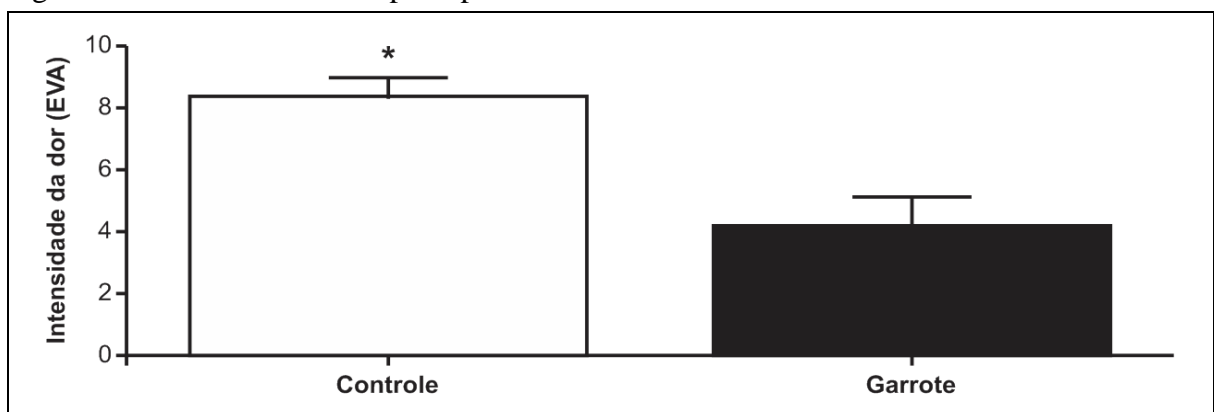
Nota: Valores expressos em média + erro padrão da média. * $p = 0,0119$. Análise: Teste KS para normalidade da distribuição seguida por Teste de Mann Whitney. Considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$.

Fonte: Do autor.

4.3.3 Na tosse

A análise da avaliação da intensidade da dor durante a tosse demonstrou escores de EVA, significativamente, menores no Grupo Garrote em relação ao Grupo Controle, conforme demonstrado na Figura 8.

Figura 8 – Intensidade da dor pós-operatória na tosse



Nota: Valores expressos em média + erro padrão da média. * $p = 0,0015$. Análise: Teste KS para normalidade da distribuição seguida por Teste T não pareado. Considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$.

Fonte: Do autor.

4.4 Avaliação da presença ou ausência de hiperalgesia mecânica

A análise da presença ou ausência de hiperalgesia mecânica na área demarcada próxima à ferida pós-operatória não mostrou diferença, estatisticamente significativa, entre os grupos, segundo os resultados da Tabela 3 e da Figura 9, a seguir:

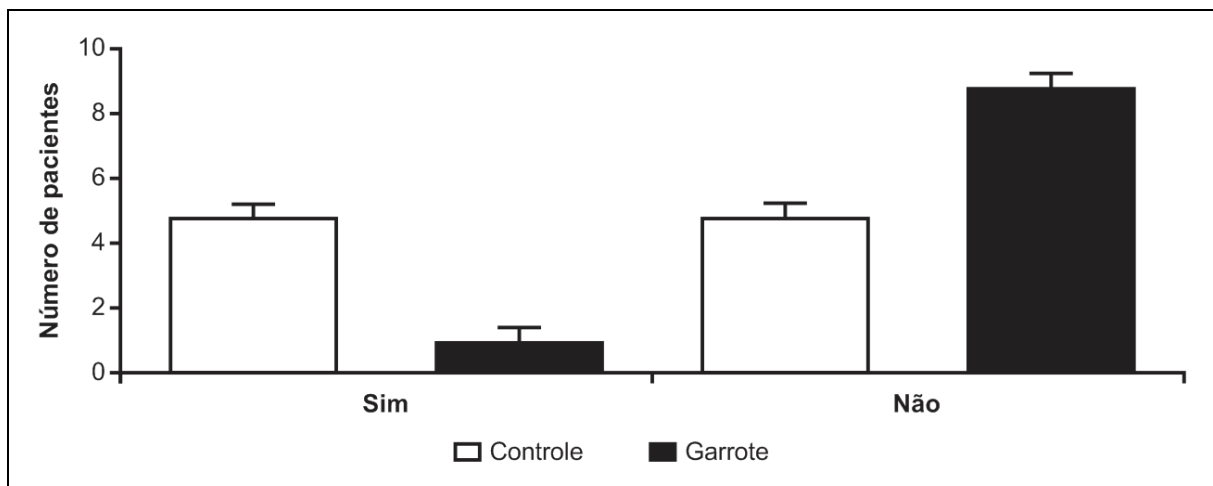
Tabela 3 – Presença ou ausência de hiperalgesia mecânica

Presença de hiperalgesia	Grupo Controle	Grupo Garrote
Sim	5	1
Não	5	9

Nota: Dados expressos em números absolutos de pacientes com ou sem hiperalgesia. $p = 0,0704$. Considerados significantes valores de $p < 0,05$. Análise: Teste exato de Fisher.

Fonte: Do autor.

Figura 9 – Presença ou ausência de hiperalgesia mecânica



Nota: Dados expressos em números absolutos de pacientes com ou sem hiperalgesia. $p = 0,0704$. Considerados significantes valores de $p < 0,05$. Análise: Teste exato de Fisher.

Fonte: Do autor.

4.5 Avaliação das complicações pós-operatórias: prurido, náuseas e vômitos e retenção urinária

A análise da presença de efeitos colaterais no pós-operatório não demonstrou diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos, conforme demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 – Complicações pós-operatórias

		Grupo Controle	Grupo Garrote	p
Prurido	Sim	0	2	0,4737
	Não	10	8	
Náuseas e vômitos	Sim	6	2	0,1698
	Não	4	8	
Retenção urinária	Sim	1	2	1,0000
	Não	9	8	

Nota: Dados expressos em números absolutos de pacientes com ou sem os efeitos colaterais descritos. Considerados significantes valores de $p < 0,05$. Análise: Teste exato de Fisher.

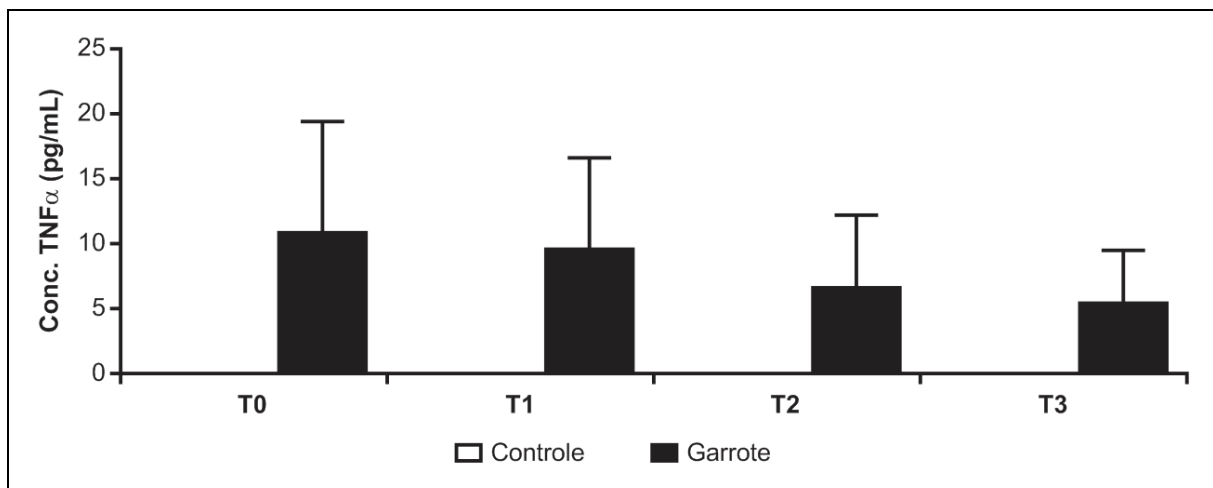
Fonte: Do autor.

4.6 Avaliação das dosagens de mediadores inflamatórios

4.6.1 Dosagem de TNF-alfa

Não houve diferenças significativas na dosagem de TNF-alfa: entre os dois grupos conforme apresentado na Figura 10. Em todos os tempos (T) as concentrações encontradas nas amostras do Grupo Controle foi zero.

Figura 10 – Dosagem de TNF-alfa



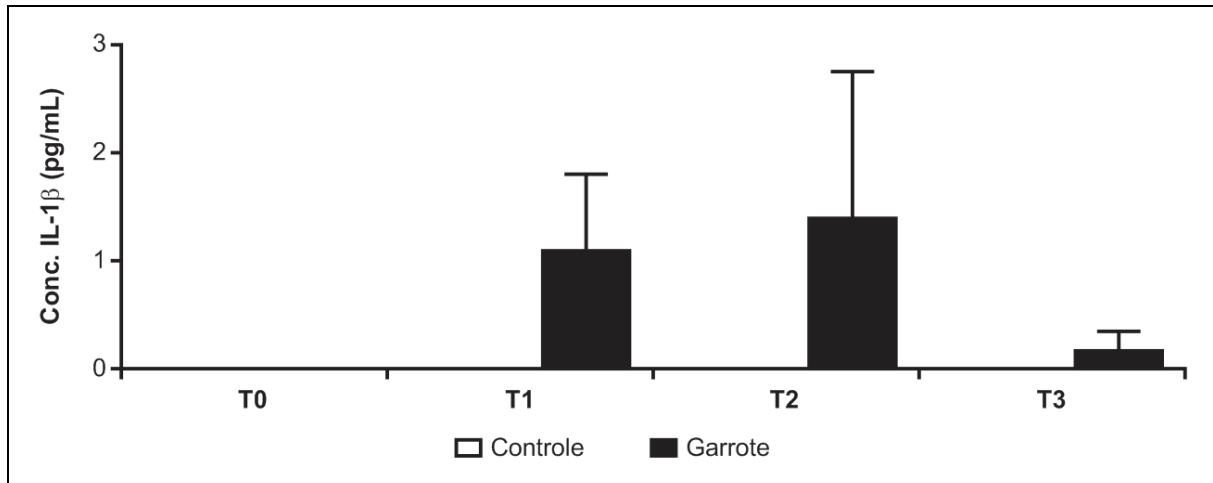
Nota: Valores expressos em média + erro padrão da média da concentração de TNF-alfa em amostra sanguínea nos tempos (T0, T1, T2 e T3). $p = 0,0724$. Considerados significantes valores de $p < 0,05$. Análise: Teste KS para normalidade da distribuição seguida por Teste de Kruskal-Wallis.

Fonte: Do autor.

4.6.2 Dosagem de interleucina 1 beta (IL-1 β)

Não houve diferenças significativas na dosagem de IL-1 β : entre os dois grupos conforme apresentado na Figura 11. Em todos os tempos (T) as concentrações encontradas nas amostras do Grupo Controle foi zero.

Figura 11 – Dosagem de interleucina 1 beta (IL-1 β)



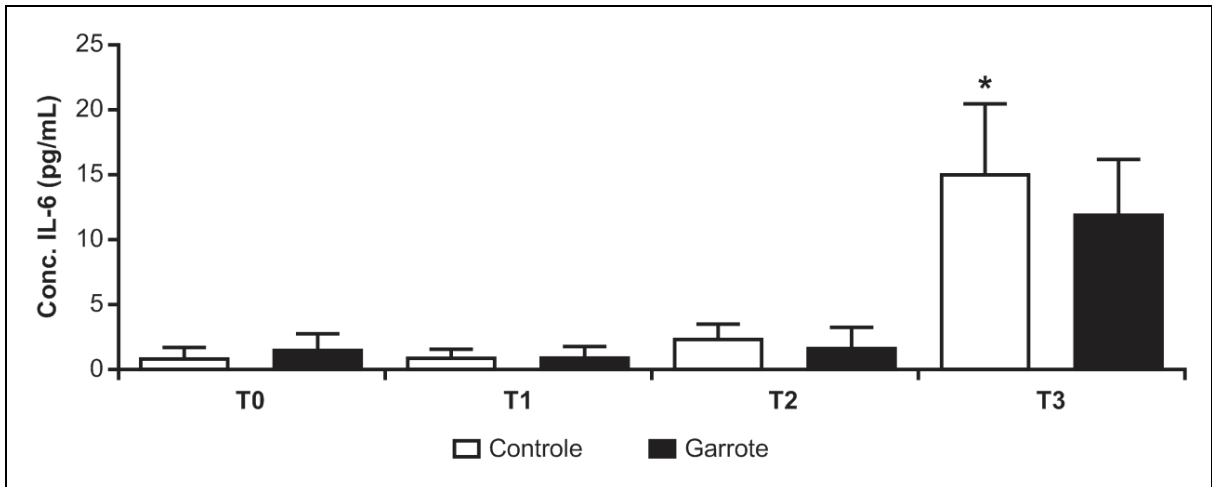
Nota: Valores expressos em média + erro padrão da média da concentração de IL-1 β em amostra sanguínea nos tempos (T0, T1, T2 e T3). $p = 0,0532$. Considerados significantes valores de $p < 0,05$. Análise: Teste KS para normalidade da distribuição seguida por Teste de Kruskal-Wallis.

Fonte: Do autor.

4.6.3 Dosagem de interleucina 6 (IL-6)

Houve diferenças significativas na dosagem de IL-6: entre os dois grupos no decorrer do tempo conforme apresentado na Figura 12 ($p < 0,0001$). Observou-se um aumento crescente da concentração de IL-6 no decorrer do experimento, sem diferença, estatisticamente, significativa entre os grupos Controle e Garrote nos tempos de cada amostra.

Figura 12 – Dosagem de interleucina 6 (IL-6)



Nota: Valores expressos em média + erro padrão da média da concentração de IL-6 em amostra sanguínea nos tempos (T0, T1, T2 e T3). $P < 0,0001$. Considerados significantes valores de $p < 0,05$. Análise: Teste KS para normalidade da distribuição seguida por Teste de Kruskal-Wallis.

Fonte: Do autor.

5 DISCUSSÃO

Os dados apresentados neste estudo demonstram uma significativa redução na dor pós-operatória em pacientes que realizaram colecistectomia convencional e que previamente ao procedimento cirúrgico, receberam breve intervalo de garroteamento do membro inferior como técnica de PCIR. A redução foi considerável não apenas em repouso, mas também durante a respiração profunda e a tosse.

A escolha do modelo experimental foi baseada em estudos prévios que utilizaram a técnica em cirurgias ortopédicas (ORBAN *et al.*, 2006; MEMTSOUDIS *et al.*, 2010; MEMTSOUDIS *et al.*, 2014). Diferente, porém, dos anteriores, este estudo demonstra, de forma inédita, a ação do PCIR com garroteamento do membro inferior na dor da cirurgia abdominal, uma vez que nas demais publicações, o manguito pneumático era aplicado ao mesmo membro operado.

Apesar de tratar-se de um modelo simples, não invasivo, facilmente exequível, foi considerado pelos pesquisadores como um dificultador da técnica experimental o fato de que a cirurgia em si não demanda a necessidade do manguito pneumático, e comprovaram neles mesmos que o garroteamento é muito desconfortável a insuflação do manguito por cinco minutos, sem que o membro tenha sido previamente anestesiado. Assim, apenas após a instalação do bloqueio anestésico era realizado o garroteamento resultando em retardo do início da cirurgia, o que aumentava, em tese, o risco de bloqueio insuficiente para o tempo cirúrgico. Apesar disso, não houve necessidade de conversão para anestesia geral, nem relato de bloqueio insuficiente em nenhum dos casos.

A colecistectomia por via laparoscópica é considerada como padrão ouro para o tratamento cirúrgico da litíase biliar e está substituindo a técnica convencional na maioria dos serviços (STRASBERG; CLAVIEN, 1993). Entretanto, no Brasil, as grandes disparidades na distribuição de renda entre as regiões e o subfinanciamento do sistema de saúde fazem com que, em muitos serviços, a única opção continue sendo a técnica convencional com incisão subcostal transversal que resulta em dor pós-operatória importante com considerável aumento da morbidade devido à redução da expansão pulmonar e da tosse pela dor (CANET; MAZO, 2010; MIMICA *et al.*, 2007; GÜLDNER; PELOSI; ABREU, 2013).

A utilização da técnica de bloqueio no neuroeixo resulta em melhor controle da dor no pós-operatório quando comparada à anestesia geral isoladamente (SHIR; RAJA; FRANK, 1994; LEON-CASASOLA *et al.*, 1994; LIU; WU, 2007; ANDREAE; ANDREAE, 2012) entretanto a despeito destas evidências muitos pacientes que receberam o bloqueio

como técnica anestésica permanecem sofrendo dor no pós-operatório e mais grave, ficam mais suscetíveis ao risco de dor crônica pós-operatória (CANÇADO *et al.*, 2012; STEYAERT; DE KOCK, 2013).

Este estudo apresenta o PCIR como uma estratégia que pode ser associada a outras num contexto de analgesia multimodal que incontestavelmente está associada aos melhores resultados de controle adequado da dor no pós-operatório (ODERDA, 2012; GRITSENKO *et al.*, 2014) e vai de encontro a uma tendência mundial de definições de diretrizes mais efetivas para o tratamento da dor pós-operatória (JOSHI *et al.*, 2014).

A redução do consumo de morfina no pós-operatório maior no grupo do PCIR também precisa ser apresentada como um achado relevante frente à possibilidade de reduzir as complicações decorrentes dos efeitos adversos dos opióides que aumentam a morbidade no pós-operatório (BARLETTA, 2012). Apesar de ter sido observada redução mais acentuada no consumo de opióides no pós-operatório imediato do grupo submetido ao PCIR esta redução não resultou em diferença na incidência dos efeitos adversos observados e relacionados ao uso de opióides que foi baixa nos dois grupos.

Como o PCIR pode influenciar na dor pós-operatória foi a questão que norteou as etapas seguintes deste estudo. Segundo Souza Filho (2011), trabalhando em um modelo experimental, demonstrou que o PCIR exerce sua atuação antinociceptiva inibindo a migração de neutrófilos. Este mesmo achado foi relatado por vários autores (WANG *et al.*, 1999; UNAL *et al.*, 2003; SAITO *et al.*, 2004).

Considerando que vários mediadores inflamatórios, como TNF- α e IL-1 β participam ativamente do processo de migração dos leucócitos durante a inflamação (TESSIER *et al.*, 1998; DANGERFIELD; WANG; NOURSHARGH, 2005). No presente estudo estes mediadores foram dosados em quatro momentos distintos no pós-operatório imediato e não foi observada elevação nos níveis destas citocinas em nenhum dos momentos avaliados.

A possibilidade do PCIR reduzir a produção da principal citocina pró-inflamatória do pós-operatório (JAWA *et al.*, 2011), a IL-6, e com isso promover analgesia também foi considerada, mas a aferição dos níveis plasmáticos no tempo mostrou a curva comum de elevação progressiva de IL-6.

Outro achado deste estudo que pode questionar o mecanismo de inibição da migração dos neutrófilos como responsável pela analgesia observada neste modelo clínico foi a ausência de diferença na presença ou ausência de hiperalgesia mecânica peri-incisional entre os dois grupos, pois sabe-se que a redução do limiar de excitabilidade do nociceptor, assim

como a ativação dos nociceptores silentes que se manifesta clinicamente como a hiperalgesia mecânica é estritamente relacionada à presença dos mediadores inflamatórios liberados pelos neutrófilos (BASBAUM *et al.*, 2009).

Os mecanismos moleculares envolvidos no pré-condicionamento ainda estão sendo estudados, mas tudo indica que na maioria dos casos o passo final comum é a abertura dos canais de K⁺ ATP (GROSS; PEART, 2003). Os resultados de estudos recentes indicam que o PCI pode aumentar a atividade dos canais de K⁺ ATP e atenuar a lesão de reperfusão do miocárdio através deste mecanismo (MA *et al.*, 2004; RAJESH *et al.*, 2004). É sabido também que o mecanismo de ação dos opióides para produção de analgesia envolve a abertura de canais de potássio no neurônio pós-sináptico e que mais recentemente existem evidências de envolvimento dos opióides contribuindo com o pré-condicionamento farmacológico (RENTOUKAS *et al.*, 2010). Pode-se, portanto, baseado nestes dados, aventar a possibilidade de um mecanismo sinérgico entre PCIR e opióides, aumentando a potência analgésica da morfina e explicando a menor intensidade de dor e a redução no consumo de morfina no grupo submetido ao PCIR. Vale ressaltar que a última observação trata-se, meramente, de uma inferência, uma vez que o presente estudo não avaliou a atividade dos canais de potássio no modelo experimental utilizado.

6 CONCLUSÃO

O pré-condicionamento isquêmico remoto reduziu a dor e o consumo de morfina no pós-operatório de pacientes submetidos à colecistectomia por técnica convencional aberta sem alterar a produção de mediadores inflamatórios.

REFERÊNCIAS

- ANDREAE, M. H.; ANDREAE, D. A. Local anaesthetics and regional anaesthesia for preventing chronic pain after surgery. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 10, 17 out. 2012.
- APFELBAUM, J. L.; CHEN, C.; MEHTA, S. S.; GAN, T. J. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. **Anesth Analg**, v. 97, n. 2, p. 534-540, ago. 2003.
- ATES, E.; GENC, E.; ERKASAP, N.; ERKASAP, S.; AKMAN, S.; FIRAT, P. *et al.* Renal protection by brief liver ischemic in rats. **Transplantation**, v. 74, n. 9, p. 1247-1251, 15 nov. 2002.
- BARLETTA, J. F. Clinical and economic burden of opioid use for postsurgical pain: focus on ventilatory impairment and ileus. **Pharmacotherapy**, v. 32, n. 9 Suppl, 12S-8S, set. 2012.
- BASBAUM, A. I.; BAUTISTA, D. M.; SCHERRER, G.; JULIUS, D. Cellular and molecular mechanisms of pain. **Cell**, v. 139, n. 2, p. 267-84, 16 out. 2009..
- BELLOMO, R.; AURIEMMA, S.; FABBRI, A.; D'ONOFRIO, A.; KATZ, N.; MCCULLOUGH, P. A.; *et al.* The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). **Int J Artif Organs**, v. 31, n. 2, p. 166-178, fev. 2008.
- BELOSJOROW, S.; BOLLE, I.; DUSCHIN, A.; HEUSCH, G.; SCHULZ, R. TNF-alfa antibodies are as effective as ischemic preconditioning in reducing infarct size in rabbits. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 284, n. 3, p. 927-930, mar. 2003.
- BIRNBAUM, Y.; HALE, S. L.; KLONER, R. A. Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. **Circulation**, v. 96, n. 5, p. 1641-1646, 2 set. 1997.
- BREVOORD, D.; KRANKE, P.; KUIJPERS, M.; WEBER, N.; HOLLMANN, M.; PRECKEL, B. Remote ischemic conditioning to protect against ischemia reperfusion injury: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 7, n. 7, e42179, 2012.
- CANÇADO, T. O. B.; OMAIS, M.; ASHMAWI, H. A.; TORRES, M. L. Chronic pain after cesarean section. Influence of anesthetic/surgical technique and postoperative analgesia. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 62, n. 6, p. 762-774, nov./dez. 2012.
- CANET, J.; MAZO, V. Postoperative pulmonary complications. **Minerva Anesthesiol**, v. 76, n. 2, p. 138-143, fev. 2010.
- CENTURION, S.; BRISOTTI, J. L.; OLIVEIRA, G. R.; TOLENTINO, E.; PACHECO, E. G.; OLIVEIRA, A. F. DE; *et al.* Avaliação da função mitocondrial do fígado submetido a isquemia parcial com e sem pré-condicionamento isquêmico. **Acta Cir Bras**, v. 16, n. 1, p. 610-612, 2001.

CHEUNG, M. M.; KHARBANDA, R. K.; KONSTANTINOV, I. E.; SHIMIZU, M.; FRNDOVA, H.; LI, J.; *et al.* Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. **J Am Coll Cardiol**, v. 47, n. 11, p. 2277-2282, 6 jun. 2006.

CUNHA, T. M.; VERRI JR, W. A.; POOLE, S.; PARADA, C. A.; CUNHA, F. Q.; FERREIRA, S. H. Pain facilitation by proinflammatory cytokine actions at peripheral nerve terminals. In: SORKIN, L; DELEO, J; WATKINS, L. R. (eds.). **Immune and glial regulation of pain**. Seattle: Iasp Press, 2007. p. 67.83.

DANGERFIELD, J. P.; WANG, S.; NOURSHARGH, S. Blockade of alpha6 integrin inhibits IL-1beta- but not TNF-alpha-induced neutrophil transmigration in vivo. **J. Leukoc. Biol.**, v. 77, n. 2, p. 159-165, fev. 2005.

DEMBINSKI, A.; WARZECHA, Z.; CERANOWICZ, P.; TOMASZEWSKA, R.; DEMBINSKI, M.; PABIANCZYK, M.; *et al.* Ischemic preconditioning reduces the severity of ischemia/reperfusion-induced pancreatitis. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 473, n. 2-3, p. 207-216, 25 jul. 2003.

EISENACH, J. C. Preventing chronic pain after surgery: who, how, and when? **Reg Anesth Pain Med**, v. 31, n. 1, p. 1-3, jan./fev. 2006.

GOLD, M.; GEBHART, G. Peripheral pain mechanisms and nociceptor sensitization. In: FISHMAN, S.; BALLANTYNE, J. C.; RATHMELL, J. P. (eds.). **Bonica's pain management**. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. p. 25-34.

GRITSENKO, K.; KHELEMSKY, Y.; KAYE, A. D.; VADIVELU, N.; URMAN, R. D. Multimodal therapy in perioperative analgesia. **Best Pract Res Clin Anaesthesiol**, v. 28, n. 1, p. 59-79, mar. 2014.

GROSS, G. J.; PEART, J. N. KATP channels and myocardial preconditioning: an update. **Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.**, v. 285, n. 3, p. 921-930, set. 2003.

GÜLDNER, A.; PELOSI, P.; ABREU, M. G. Nonventilatory strategies to prevent postoperative pulmonary complications. **Curr Opin Anaesthesiol**, v. 26, n. 2, p. 141-151, abr. 2013.

HANSEN, P. R.; THIBAUT, H.; ABDULLA, J. Postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: a review and meta-analysis. **Int J Cardiol**, v. 144, n. 1, p. 22-25, 24 set. 2010.

HARKIN, D. W.; BARROS, D'SA A. A.; MCCALLION, K.; HOPER, M.; CAMPBELL, F. C. Ischemic preconditioning before lower limb ischemia-reperfusion protects against acute lung injury. **J Vasc Surg**, v. 35, n. 6, p. 1264-1273, jun. 2002.

HAUSENLOY, D. J.; MWAMURE, P. K.; VENUGOPAL, V.; HARRIS, J.; BARNARD, M.; GRUNDY, E.; *et al.* Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. **Lancet**, v. 370, n. 9587, p. 575-579, 18 ago. 2007.

HAUSENLOY, D. J.; YELLON, D. M. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. **Cardiovasc Res**, v. 79, n. 3, p. 377-386, ago. 2008.

HOOLE, S. P.; HECK, P. M.; SHARPLES, L.; KHAN, S. N.; DUEHMKE, R.; DENSEM, C. G.; *et al.* Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) Study: a prospective, randomized control trial. **Circulation**, v. 119, n. 6, p. 820-827, 17 fev. 2009.

JAWA, R. S.; ANILLO, S.; HUNTOON, K.; BAUMANN, H.; KULAYLAT, M. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. **J Intensive Care Med**, v. 26, n. 2, p. 73-87, mar./abr. 2011.

JENNINGS, R. B.; SOMMERS, H. M.; SMYTH, G. A.; FLACK, H. A.; LINN, H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. **Arch Pathol.**, v. 70, p. 68-78, jul. 1960.

JOSHI, G. P.; BECK, D. E.; EMERSON, R. H.; HALASZYNSKI, T. M.; JAHR, J. S.; LIPMAN, A. G.; *et al.* Defining new directions for more effective management of surgical pain in the United States: highlights of the inaugural Surgical Pain Congress. **Am Surg**, v. 80, n. 3, p. 219-228, mar. 2014.

KANORIA, S.; JALAN, R.; SEIFALIAN, A. M.; WILLIAMS, R.; DAVIDSON, B. R. Protocols and mechanisms for remote ischemic preconditioning: a novel method for reducing ischemia reperfusion injury. **Transplantation**, v. 84, n. 4, p. 445-58, 27 ago. 2007.

KEHLET, H.; JENSEN, T. S.; WOOLF, C. J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. **Lancet**, v. 367, n. 9522, p. 1618-1625, maio 2006.

KHARBANDA, R. K.; MORTENSEN, U. M.; WHITE, P. A.; KRISTIENSEN, S. B.; SCHMIDT, M. R.; HOSCHTITZKY, J. A.; *et al.* Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. **Circulation**, v. 106, n. 23, p. 2881-2883, 3 dez. 2002.

KHARBANDA, R. K.; PETERS, M.; WALTON, B.; KATTENHORN, M.; MULLEN, M.; KLEIN, N.; *et al.* Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo. **Circulation**, v. 103, n. 12, p. 1624-1630, 27 mar. 2001.

KLEINBAUM, D. G.; SULLIVAN, K. M.; BARKER, N. D. *ActivEpi Companion Textbook: a supplement for use with the ActivEpi CD-Rom*. 2. ed. New York: Springer, 2013.

KOCH, S.; KATSNELSON, M.; DONG, C.; PEREZ-PINZON, M. Remote ischemic limb preconditioning after subarachnoid hemorrhage: a phase Ib study of safety and feasibility. **Stroke**, v. 42, n. 5, p. 1387-1391, maio 2011.

KONSTANTINOV, I. E.; ARAB, S.; KHARBANDA, R. K.; LI, J.; CHEUNG, M. M.; CHEREPANOV, V.; *et al.* The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. **Physiol. Genomics**, v. 19, n. 1, p. 143-150, set. 2004.

KOSIERADZKI, M. Mechanisms of ischemic preconditioning and its application in transplantation. **Ann Transplant**, v. 7, n. 3, p. 12-20, 2002.

KRUGER, L.; KAVOOKJIAN, A.; KUMAZAWA, T.; LIGHT, A.; MIZUMURA, K. Nociceptor structural specialization in canine and rodent testicular 'free' nerve endings. **J Comp Neurol**, v. 463, n. 2, p. 197-211, 18 ago. 2003.

LABORATÓRIO DE EPIDEMIOLOGIA E ESTATÍSTICA – LEE. **Calculadora eletrônica para o cálculo do tamanho da amostra a partir da estimativa de uma proporção**. Disponível em: <http://www.lee.dante.br/pesquisa/amostragem/di_1_pro_est.html>. Acesso em: 20 mar. 2014.

LAVAND'HOMME, P.; KOCK, M.; WATERLOOS, H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. **Anesthesiology**, v. 103, n. 4, p. 813-820, out. 2005.

LEON-CASASOLA, O. A.; PARKER, B. M.; LEMA, M. J.; GROTH, R. I.; ORSINI-FUENTES, J. Epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia. Differences in the postoperative course of cancer patients. **Reg Anesth**, v. 19, n. 5, p. 307-315, set./out. 1994.

LIM, S. Y.; YELLON, D. M.; HAUSENLOY, D. J. The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning. **Basic Res Cardiol**, v. 105, n. 5, p. 651-655, set. 2010.

LIU, S. S.; WU, C. L. The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. **Anesth Analg**, v. 105, n. 3, p. 789-808, set. 2007.

MA, S. G.; FU, R. F.; FENG, G. Q.; WANG, Z. J.; MA, X. Q.; WENG, S. A. Effect of G (alphaq/11) protein and ATP-sensitive potassium channels on prostaglandin E (1) preconditioning in rat hearts. **Acta Pharmacol. Sin.**, v. 25, n. 5, p. 587-592, maio 2004.

MEMTSOUDIS, S. G.; STUNDNER, O.; YOO, D.; GONZALEZ DELLA VALLE, A.; BOETTNER, F.; BOMBARDIERI, A. M.; *et al.* Does limb preconditioning reduce pain after total knee arthroplasty? A randomized, double-blind study. **Clin Orthop Relat Res**, v. 472, n. 5, p. 1467-1474, maio 2014.

MEMTSOUDIS, S. G.; VALLE, A. G.; JULES-ELYSSE, K.; POULTSIDES, L.; REID, S.; STARCHER, B.; *et al.* Perioperative inflammatory response in total knee arthroplasty patients: impact of limb preconditioning. **Reg Anesth Pain Med**, v. 35, n. 5, p. 412-416, set./out. 2010.

MIMICA, Z.; POGORELIĆ, Z.; PERKO, Z.; SRSEN, D.; STIPIĆ, R.; DUJMOVIĆ, D. Effect of surgical incision on pain and respiratory function after abdominal surgery: a randomized clinical trial **Hepatogastroenterology**, v. 54, n. 80, p. 2216-2220, dez. 2007.

MURRY, C. E.; JENNINGS, R. B.; REIMER, K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, v. 74, n. 5, p. 1124-1136, nov. 1986.

NEELY, J. R.; GROTYOHANN, L. W. Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. Dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of function of reperfused ischemic hearts. **Circ Res.**, v. 55, n. 6, p. 816-824, dez. 1984.

ODERDA, G. Challenges in the management of acute postsurgical pain. **Pharmacotherapy**, v. 32, n. 9 Suppl, p. 6S-11S, set. 2012.

ORBAN, J. C.; LEVRAUT, J.; GINDRE, S.; DEROCHE, D.; SCHLATTERER, B.; ICHAI, C.; *et al.* Effects of acetylcysteine and ischaemic preconditioning on muscular function and postoperative pain after orthopaedic surgery using a pneumatic tourniquet. **Euro J Anaesth**, v. 23, n. 12, p. 1025-1030, dez. 2006.

PRZYKLENK, K.; BAUER, B.; OVIZE, M.; KLONER, R. A.; WHITTAKER, P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. **Circulation**, v. 87, n. 3, p. 893-899, mar 1993.

PRZYKLENK, K.; WHITTAKER, P. Remote ischemic preconditioning: current knowledge, unresolved questions, and future priorities. **J Cardiovasc Pharmacol Ther**, v. 16, n. 3-4, p. 255-259, set./dez. 2011.

QUIRENZE JÚNIOR, C. Efeito do condicionamento isquêmico nas fases precoce e intermediária da lesão de isquemia e reperfusão hepática em ratos. 2002. 59 f. Tese (Doutorado em Medicina) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2002.

RAJESH, K. G.; SASAGURI, S.; SUZUKI, R.; XING, Y.; MAEDA, H. Ischemic preconditioning prevents reperfusion heart injury in cardiac hypertrophy by activation of mitochondrial KATP channels. **Int J Cardiol**, v. 96, n. 1, p. 41-49, jul. 2004.

RENTOUKAS, I.; GIANNOPOULOS, G.; KAOUKIS, A.; KOSSYVAKIS, C.; RAISAKIS, K.; DRIVA, M.; *et al.* Cardioprotective role of remote ischemic periconditioning in primary percutaneous coronary intervention: enhancement by opioid action. **JACC Cardiovasc Interv**, v. 3, n. 1, p. 49-55, jan. 2010.

SAITO, T.; KOMIYAMA, T.; ARAMOTO, H.; MIYATA, T.; SHIGEMATSU, H. Ischemic preconditioning improves oxygenation of exercising muscle in vivo. **J. Surg. Res.**, v. 120, n. 1, p. 111-118, jul. 2004.

SCHOLZ, J.; YAKSH, T. L. Preclinical research on persistent postsurgical pain: what we don't know, but should start studying. **Anesthesiology**, v. 112, n. 3, p. 511-513, mar. 2010.

SERAFÍN, A.; ROSELLÓ-CATAFAU, J.; PRATS, N.; GELPÍ, E.; RODES, J.; PERALTA, C. Ischemic preconditioning affects interleukin release in fatty livers of rats undergoing ischemia/reperfusion. **Hepatology**, v. 39, n. 3, p. 688-698, mar. 2004.

SHIR, Y.; RAJA, S. N.; FRANK, S. M. The effect of epidural versus general anesthesia on postoperative pain and analgesic requirements in patients undergoing radical prostatectomy. **Anesthesiology**, v. 80, n. 1, p. 49-56, jan. 1994.

SMITH, R. M.; SULEMAN, N.; MCCARTHY, J.; SACK, M. N. Classic ischemic but not pharmacologic preconditioning is abrogated following genetic ablation of the TNF α gene. **Cardiovasc. Res.**, v. 55, n. 3, p. 553-560, 15 ago. 2002.

SOMMER, M.; RIJKE, J. M.; VAN KLEEF, M.; KESSELS, A. G.; PETERS, M. L.; GEURTS, J. W. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. **Eur J Anaesthesiol**, v. 25, n. 4, p. 267-274, abr. 2008.

SORKIN, L. S.; MOORE, J.; BOYLE, D. L.; YANG, L.; FIRESTEIN, G. S. Regulation of peripheral inflammation by spinal adenosine: role of somatic afferent fibers. **Exp Neurol**, v. 184, n. 1, p. 162-168, nov. 2003.

SOUZA FILHO, M. V. P. **Inibição da migração de neutrófilos e da hipernociceção pelo pré-condicionamento isquêmico remoto: participação da via L-ARGININA-NO-GMPc-CANAIS K⁺_{ATP}**. 2011. 108 f. Tese (Doutorado em Cirurgia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

SOUZA FILHO, M. V. P.; LOIOLA, R. T.; ROCHA, E. L.; SIMÃO, A. F.; GOMES, A. S.; SOUZA, M. H.; *et al.* Hind limb ischemic preconditioning induces an anti-inflammatory response by remote organs in rats. **Braz J Med Biol Res**, v. 42, n. 10, p. 921-929, out. 2009.

SOUZA FILHO, M. V. P.; LOIOLA, R. T.; ROCHA, E. L.; SIMÃO, A. F.; RIBEIRO, R. A. Remote ischemic preconditioning improves the survival of rat random-pattern skin flaps. **Eur. J. Plast. Surg.**, v. 33, n. 3, p. 147-152, abr. 2010.

STEYAERT, A.; DE KOCK, M. Chronic postsurgical pain. **Curr Opin Anaesthesiol**, v. 25, n. 5, p. 584-588, out. 2012.

STRASBERG, S. M.; CLAVIEN, P. A. Overview of therapeutic modalities for the treatment of gallstone diseases. **Am J Surg**, v. 165, n. 4, p. 420-426, abr. 1993.

SZIJÁRTÓ, A.; CZIGÁNY, Z.; TURÓCZI, Z.; HARSÁNYI, L. Remote ischemic preconditioning – a simple, low-risk method to decrease ischemic reperfusion injury: models, protocols and mechanistic background. A review. **J Surg Res**, v. 178, n. 2, p. 797-806, dez. 2012.

TAKAGI, H.; MANABE, H.; KAWAI, N.; GOTO, S. N.; UMEMOTO, T. Review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials of remote ischemic preconditioning in cardiovascular surgery. **Am J Cardiol**, v. 102, n. 11, p. 1487-1488, dez. 2008.

TAMION, F.; RICHARD, V.; LACOUME, Y.; THUILLEZ, C. Intestinal preconditioning prevents systemic inflammatory response in hemorrhagic shock. Role of HO-1. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 283, n. 2, p. G408-14, ago. 2002.

TAPURIA, N.; KUMAR, Y.; HABIB, M. M.; ABU AMARA, M.; SEIFALIAN, A. M.; DAVIDSON, B. R. Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury – a review. **J Surg Res**, v. 150, n. 2, p. 304-330, dez. 2008.

TESSIER, P. A.; NACCACHE, P. H.; DIENER, K. R.; GLADUE, R. P.; NEOTE, K. S.; CLARK-LEWIS, I.; *et al.* Induction of acute inflammation in vivo by staphylococcal

superantigens. II. Critical role for chemokines, ICAM-1, and TNFalpha. **J. Immunol.**, v. 161, n. 3, p. 1204-1211, ago. 1998.

THIELMANN, M. Remote ischemic preconditioning in cardiac surgery: caught between clinical relevance and statistical significance? **Basic Res Cardiol**, v. 107, n. 3, p. 259, maio 2012.

UNAL, S.; DEMIRKAN, F.; ARSLAN, E.; CIN, I.; CINEL, L.; ESKANDARI, G.; *et al.* Comparison of ischemic and chemical preconditioning in jejunal flaps in the rat. **Plast. Reconstr. Surg.**, v. 112, n. 4, p. 1024-1031, 15 set. 2003.

VEIGHEY, K.; MacALLISTER, R. J. Clinical applications of remote ischemic preconditioning. **Cardiol Res Pract**, v. 2012, n. 620681, p. 1-9, 2012.

VINTEN-JOHANSEN, J.; ZHAO, Z. Q.; NAKAMURA, M.; JORDAN, J. E.; RONSON, R. S.; THOURANI, V. H.; *et al.* Nitric oxide and the vascular endothelium in myocardial ischemia-reperfusion injury. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 874, n. 1, p. 354-70, 30 jun. 1999.

VOSCOPOULOS, C.; LEMA, M. When does acute pain become chronic? **Br J Anaesth**, v. 105, Suppl 1, p. i69-85, dez. 2010.

WANG, N. P.; BUFKIN, B. L.; NAKAMURA, M.; ZHAO, Z. Q.; WILCOX, J. N.; HEWANLOWE, K. O.; *et al.* Ischemic preconditioning reduces neutrophil accumulation and myocardial apoptosis. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 67, n. 6, p. 1689-1695, jun. 1999.

ZHOU, A. M.; LI, W. B.; LI, Q. J.; LIU, H. Q.; FENG, R. F, ZHAO, H. G. A short cerebral ischemic preconditioning up-regulates adenosine receptors in the hippocampal CA1 region of rats. **Neurosci Res.**, v. 48, n. 4, p. 397-404, abr. 2004.

ANEXOS

**ANEXO A – DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIZAÇÃO PELO ORÇAMENTO
APRESENTADO**

**DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIZAÇÃO PELO ORÇAMENTO
APRESENTADO**

Eu, Francisco Elano Carvalho Pereira, pesquisador responsável pelo projeto: “EFEITOS DO PRÉ-CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO REMOTO SOBRE A DOR AGUDA PÓS-OPERATÓRIA EM COLECISTECTOMIA CONVENCIONAL”, declaro estar ciente do orçamento e me responsabilizo por ele, além de outros gastos adicionais que possam vir a serem incorporados no decorrer do desenrolar do projeto.

CPF: 368529963-87

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

[Em 2 vias, uma para o participante e outra para o pesquisador]

1. Título do estudo

Efeitos do pré-condicionamento isquêmico remoto sobre a dor aguda pós-operatória em colecistectomia convencional.

2. Objetivo do estudo

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar se o garroteamento com um manguito pneumático ao nível da coxa pode diminuir a quantidade de dor depois da cirurgia.

3. 3. Descrições do procedimento

Será realizada antes da cirurgia uma compressão (aperto) de uma perna ao nível da coxa com aparelho de pressão rotineiramente utilizado em cirurgias traumato-ortopédicas. O tempo que o aparelho permanecerá apertando será de 05 minutos. Após a cirurgia você receberá a visita de um Médico Residente em Anestesiologia que realizará avaliações quantitativas e qualitativas da dor pós-operatória e medirá como está a sua dor junto do corte utilizando fios bem finos de nylon.

4. Descrições dos desconfortos e riscos

Não existem riscos para esta pesquisa, além dos inerentes a cirurgia e anestesia propostas. O procedimento de apertar a perna com o aparelho de pressão será indolor (não dói), de simples aplicação não resultando em agravos à sua saúde ou lesões.

5. Descrição dos benefícios

Não há benefício direto para o participante deste estudo. Apenas ele contribuirá para comprovação de eficácia de um procedimento simples e seguro, facilmente aplicável e que pode promover melhoria no controle da dor aguda pós-operatória.

6. Garantia de acesso

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. **Francisco Elano Carvalho Pereira (CRM 5323)** que pode ser encontrado no endereço: Prof. Jacinto Botelho, nº 500, apto. 1300; telefone: (85) 3241-1890. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará (UFC), Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará, Rua Cel. Nunes de Melo, 1127, Rodolfo Teófilo, Fortaleza/CE, Cep. 60.430-270, (85) 3366-8338, (85) 3223-2903, comepe@ufc.br.

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao: Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), da Universidade Federal do Ceará, Rua Cel. Nunes de Melo, 1127, Rodolfo Teófilo, Fortaleza/CE, Cep. 60.430-270, (85) 3366-8338, (85) 3223-2903, comepe@ufc.br.

7. Retirada do consentimento

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem quaisquer tipos de prejuízo ao indivíduo.

[Use este quadro apenas se necessário]

Revogo o consentimento prestado no dia _____ e afirmo que não desejo prosseguir no estudo que me foi proposto, que dou como finalizado nesta data.

Cidade: _____ Data: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Assinatura do participante: _____

Testemunha: _____

Testemunha: _____

8. Direito de confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros indivíduos, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante.

9. Garantia de acesso aos dados

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

10. Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer momento do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

11. Direito de indenização

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

12. Princípio de especificidade

O pesquisador tem o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Informações do participante
NOME:
ENDEREÇO:
COMPLEMENTO:
BAIRRO:
CIDADE:
CEP:
TELEFONE (CÓD. + NÚMERO):
PONTO DE REFERÊNCIA:

Eu discuti com o **Dr. Francisco Elano Pereira Carvalho (CRM-CE nº 5323)** ou **com um dos residentes de anestesiologia participantes desse estudo** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Entendi todas as explicações que me foram fornecidas de forma clara e simples, inclusive permitindo que eu realizasse todas as perguntas e fizesse todas as observações que eu achei pertinente para entender o que ocorrerá comigo neste estudo, não me ficando dúvidas sobre o procedimento a que serei submetido. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: **“Efeitos do pré-condicionamento isquêmico remoto sobre a dor aguda pós-operatória em colecistectomia convencional”**.

Assinatura do participante/representante legal

Fortaleza, ___/___/_____.

CONTATO EM CASO DE URGÊNCIA
NOME:
PARENTESCO:
ENDEREÇO:
COMPLEMENTO:
BAIRRO:
CIDADE:
CEP:
TELEFONE (CÓD. + NÚMERO):
PONTO DE REFERÊNCIA:

[Somente para o responsável do estudo]

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Fortaleza, ___/___/_____.

**ANEXO C - TERMO DE RESPONSABILIDADE E COMPROMISSO
DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL**

**TERMO DE RESPONSABILIDADE E COMPROMISSO DO
PESQUISADOR RESPONSÁVEL**

Eu, **Francisco Elano Carvalho Pereira**, pesquisador responsável pelo projeto “EFEITOS DO PRÉ-CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO REMOTO SOBRE A DOR AGUDA PÓS-OPERATÓRIA EM COLECISTECTOMIA CONVENCIONAL”, declaro estar ciente e que cumprirei os termos da Resolução 196 de 09/10/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e declaro:

1. assumir o compromisso de zelar pela privacidade e sigilo das informações;
2. tornar os resultados desta pesquisa públicos sejam eles favoráveis ou não; e
3. comunicar ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (UFC) sobre qualquer alteração no projeto de pesquisa, nos relatórios semestrais ou por meio de comunicação protocolada, que me forem solicitadas.

Fortaleza, ___/___/_____.

CPF: 368.529.963-87

**ANEXO D – TERMO DE RESPONSABILIDADE DO
PESQUISADOR/COLABORADOR**

TERMO DE RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR/COLABORADOR

Eu, **Josenília Maria Alves Gomes**, pesquisadora colaboradora no projeto “EFEITOS DO PRÉ-CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO REMOTO SOBRE A DOR AGUDA PÓS-OPERATÓRIA EM COLECISTECTOMIA CONVENCIONAL”, declaro estar ciente e que cumprirei os termos da Resolução 196 de 09/10/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

Fortaleza, ___/___/_____.

CPF: 416.873.963-53

ANEXO E – TERMO DE RESPONSABILIDADE DO ORIENTADOR**TERMO DE RESPONSABILIDADE DO ORIENTADOR**

Eu, **Antônio Aldo Melo Filho**, orientador do pesquisador Francisco Elano Carvalho Pereira no projeto “EFEITOS DO PRÉ-CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO REMOTO SOBRE A DOR AGUDA PÓS-OPERATÓRIA EM COLECISTECTOMIA CONVENCIONAL”, declaro estar ciente e que cumprirei os termos da Resolução 196 de 09/10/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

Fortaleza, ___/___/_____.

CPF: 544.500.393-00

ANEXO F – TERMO DE RESPONSABILIDADE DA INSTITUIÇÃO**TERMO DE RESPONSABILIDADE DA INSTITUIÇÃO**

Eu, _____, diretora de pesquisa e extensão do Hospital Santa Casa de Misericórdia (HSCM) de Fortaleza, declaro estar ciente e que cumprirei os termos da Resolução nº 196, de 09 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, e que o HSCM oferece condições para realizar o projeto de pesquisa: “EFEITOS DO PRÉ-CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO REMOTO SOBRE A DOR AGUDA PÓS-OPERATÓRIA EM COLECISTECTOMIA CONVENCIONAL”.

Fortaleza, ___/___/_____.

CPF:

ANEXO G – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA PROTOCOLO PRÉ-CONDICIONAMENTO REMOTO

I - Identificação

Nome: _____ Sexo: _____ Idade: _____

Nº do paciente: _____

Prontuário: _____ Enf.: _____ Leito: _____ Clínica: _____

Avaliador: _____

II - Técnica

RAQUIANESTESIA conforme descrito na metodologia

Duração da Cirurgia: _____ Complicação no Transoperatório: S/ N

Qual? _____

III - Avaliação Transoperatória (1ª hora)

Evento/tempo	T0	T15	T 30	T45	T60	T 75	T90	T105	T120
Bloq sensitivo	Nível final atingido								
FC									
PA									

(x) Uso de EFORTIL – queda de pressão \geq 30% valor inicial - Dose Total de Efortil em mg _____

(*) Uso de atropina – queda de FC a valores \leq 45 bpm. Dose Total de Atropina _____

Uso de midazolam no intra-operatório – total _____ mg

IV - Encaminhamento para Sala de Recuperação

Dados Hemodinâmicos: PA _____ FC _____

Nível sensitivo do bloqueio: _____

ANEXO H – AVALIAÇÃO DO CONTROLE DE DOR NO PÓS-OPERATÓRIO**AVALIAÇÃO DO CONTROLE DE DOR NO PÓS-OPERATÓRIO APÓS 24 HORAS**

		T24
EVN no repouso		
EVN na respiração profunda		
EVN na tosse		
Náuseas/vômitos		
Complicação		
Morfina	TOTAL EM 24 HORAS –	

APÊNDICES

APÊNDICE A – Protocolo do Comitê de Ética em Pesquisa (UFC)

HUWC/UFC
Comitê de Ética em Pesquisa
Cód CEP-015.03.12



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE
FONE: (85) 3366-8589 / 3366.8613 E-MAIL: cephuwc@huwc.ufc.br

Protocolo nº: 015.03.12

Pesquisadora Responsável: Francisco Elano Carvalho Pereira

Departamento / Serviço:

Título do Projeto: “Efeitos do pré-condicionamento isquêmico remoto sobre a dor aguda pós-operatória”.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou o projeto de pesquisa supracitado e, em tendo sido atendidas as pendências, baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), resolveu classificá-lo como: **APROVADO**.

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 01/06/2013).

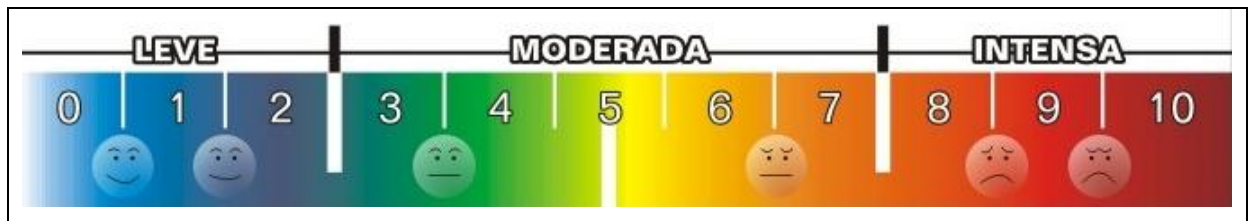
Fortaleza, 01 de junho de 2012.

Maria de Fátima de Souza

Dra. Maria de Fátima de Souza
Coordenadora do CEP - HUWC

APÊNDICE B – ESCALA VISUAL NUMÉRICA (EVN)

A Escala Visual Numérica – EVN consiste em auxiliar na aferição da intensidade da dor no paciente, é um instrumento importante para verificarmos a evolução do paciente durante o tratamento e mesmo a cada atendimento, de maneira mais fidedigna.



Também é útil para podermos analisar se o tratamento está sendo efetivo, quais procedimentos têm surtido melhores resultados, assim como se há alguma deficiência no tratamento, de acordo com o grau de melhora ou piora da dor. Pode ser utilizada no início e no final de cada atendimento, registrando o resultado sempre na evolução. Para utilizar a EVN o avaliador deve questionar o paciente quanto ao seu grau de dor sendo que 0 significa ausência total de dor e 10 o nível de dor máxima suportável pelo paciente.

Dicas sobre como interrogar o paciente:

Você tem dor?

Como você classifica sua dor? (Deixe ele falar livremente, faça observações na ficha sobre o que ele falar)

Questione-o:

Se não tiver dor, a classificação é zero.

Se a dor for moderada, seu nível de referência é cinco.

Se for intensa, seu nível de referência é dez.

Observação:

Procure estabelecer variações de melhora e piora na escala acima tomando cuidado para não sugerir o paciente.