Antonio Bedin

A duloxetina como analgésico reduz o consumo de opioides após cirurgia de coluna, estudo duplo encoberto, aleatório e controlado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. Hazem Adel Ashmawi

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

SÃO PAULO
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bedin, Antonio

A duloxetina como analgésico reduz o consumo de opioides após cirurgia da coluna, estudo duplo encoberto, aleatório e controlado / Antonio Bedin -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia.

Orientador: Hazem Adel Ashmawi.

Descritores: 1.Anestesia geral 2.Analgesia controlada pelo paciente 3.Dor pós-operatória 4.Fentanila 5.Cloridrato de duloxetina 6.Fusão vertebral

USP/FM/DBD-281/17

À minha esposa, Ângela, e ao meu filho, Rafael.

AGRADECIMENTOS

Ao orientador, Prof. Dr. Hazem Adel Ashmawi, pela colaboração, sugestões e a oportunidade do grande aprendizado que proporcionou.

Ao Prof. Dr. Joaquim Edson Vieira, pela colaboração relativa à análise estatística.

À vice-coordenadora do programa de Pós-Graduação em Anestesiologia do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina FMUSP, Profa. Dra. Maria José Carmona, pela oportunidade, colaboração e confiança.

Ao Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Junior, coordenador do programa de Pós-Graduação em Anestesiologia do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina FMUSP.

À Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo.

À Enfermagem do Centro Hospitalar Unimed de Joinville, pelo apoio à coleta de dados.

Aos meus colegas de trabalho do Serviço de Anestesiologia de Joinville, da Unimed de Joinville e da Universidade da Região de Joinville – Univille.

A persistência é o caminho do êxito.

Charles Chaplin

Este trabalho resultou na seguinte publicação:

Bedin A, Caldart Bedin RA, Vieira JE, Ashmawi HA. Duloxetine as an Analgesic Reduces Opioid Consumption After Spine Surgery: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. Clin J Pain. 2017 Oct;33(10):865-869. doi: 10.1097/AJP.0000000000000471.

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	FISIOPATOLOGIA DA DOR PÓS-OPERATÓRIA	15
1.2	ANALGESIA MULTIMODAL	19
1.3	ANALGESIA CONTROLADA PELO PACIENTE	20
1.4	ANALGÉSICOS ADJUVANTES E DOR PÓS-OPERATÓRIA	21
1.5	ANTIDEPRESSIVOS E DOR PÓS-OPERATÓRIA	22
1.6	HIPÓTESE E OBJETIVOS	23
2	MÉTODO	24
2.1	TIPO DE ESTUDO	24
2.2	SELEÇÃO DOS PACIENTES E ORIGEM DOS DADOS	24
2.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	25
2.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	25
2.5	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES EM GRUPOS	25
2.6	TÉCNICA ANESTÉSICA	26
2.7	ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA	26
2.8	PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA, DESFECHOS, E EFEITOS COLATERAIS	27
2.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
3	RESULTADOS	29
4	DISCUSSÃO	32
5	CONCLUSÕES	37
6	REFERÊNCIAS	38
	APÊNDICE/ANEXOS	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	Serotonina
ACP	Analgesia controlada pelo paciente
AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
ASA (do inglês)	American Society of Anesthesiologists
ASIC3 (do inglês)	Acid-sensitive ionic channel 3
ColS	Colaboradores
EVN	Escala Verbal Numérica de intensidade de dor
FDA (do inglês)	Food and Drug Administration
IMC	Índice de Massa Corporal
ISRSN	Inibidor seletivo da recaptação de serotonina e noradrenalina
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GluR1	Receptor do glutamato do tipo AMPA
NMDA	N-metil D-Aspartato
NVPO	Náuseas e Vômitos Pós-Operatórios
PKC	Proteína cinase C
USP	Universidade de São Paulo
UNIVILLE	Universidade da Região de Joinville
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
SNC	Sistema Nervoso Central

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do estudo.....	30
Figura 2 – Escores de dor com base na escala verbal numérica (EVN 0-10)	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas dos pacientes, bem como pontuação na escala verbal numérica pré-operatória, o consumo de fentanil perioperatório e a duração da cirurgia.....	30
Tabela 2 – Consumo de fentanil. Comparação entre grupos e momentos	30
Tabela 3 – Frequência de eventos adversos	31

RESUMO

Bedin A. A duloxetina como analgésico reduz o consumo de opioides após cirurgia da coluna, estudo duplo encoberto, aleatório e controlado. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: a analgesia multimodal é amplamente usada para o controle da dor perioperatória em um esforço para reduzir o uso de opioides. A duloxetina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina e noradrenalina com eficácia para estados de dor crônica. O objetivo principal deste estudo foi avaliar a eficácia de duas doses orais de 60 mg de duloxetina em termos de consumo de fentanil durante o período pós-operatório em pacientes submetidos à cirurgia eletiva de artrodese de coluna lombar. **Método:** este estudo foi um ensaio clínico prospectivo, duplo encoberto, aleatório e controlado com placebo. Os pacientes receberam 60 mg de duloxetina ou placebo idêntico uma hora antes da cirurgia e 24 horas depois. Os sujeitos do estudo foram divididos em dois grupos: grupo C (controle) de indivíduos que receberam o placebo; e grupo D (duloxetina) de indivíduos que receberam 60 mg de duloxetina. O consumo total de fentanil administrado pelo próprio paciente em 24 e 48 horas após a cirurgia foi mensurado. Os desfechos secundários foram os escores de dor e a presença ou ausência de efeitos adversos, tais como cefaleia, náuseas, vômitos, prurido, tonturas e sonolência. **Resultados:** as características demográficas não diferiram entre os grupos. Houve uma diferença significativa no consumo de fentanil nas primeiras 24 horas entre os grupos C e D (diferença média, $223,11 \pm 39,32$ µg; $p < 0,001$). O consumo de fentanil também diferiu entre os grupos C e D após 48 horas (diferença média, $179,35 \pm 32,55$ µg; $p < 0,00$). Os escores de dor em mais de 48 horas não diferiram significativamente entre os grupos. A incidência de efeitos colaterais foi semelhante nos dois grupos. **Conclusão:** a duloxetina foi associada à redução do consumo de fentanil no pós-operatório de cirurgias sobre a coluna lombar, portanto, sendo eficaz como adjuvante para a analgesia pós-operatória e redução do consumo de opioides.

Descritores: anestesia geral; analgesia controlada pelo paciente; dor pós-operatória; fentanila; cloridrato de duloxetina; fusão vertebral.

ABSTRACT

Bedin A, Caldart Bedin RA, Vieira JE, Ashmawi HA. Duloxetine as an analgesic reduces opioid consumption after spine surgery: a randomized, double-blind, controlled study [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Background: Multimodal analgesia is widely advocated for the control of perioperative pain in an effort to reduce the use of opioids. Duloxetine is a selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor with efficacy for chronic pain states. The main objective of this study was to evaluate the efficacy of two oral doses of 60 mg duloxetine in terms of fentanyl submitted to elective lumbar spine arthrodesis surgery.

Method: This study was prospective, double blind, randomized, and placebo controlled clinical trial. Patients received duloxetine 60 mg or identical placebo one hour before surgery and 24 hours later. The study subjects were divided into two groups: group C (control) of subjects who received placebo; and group D (duloxetine) from subjects received 60 mg. The total fentanyl consumption by the patient himself at 24 and 48 hours after surgery was measured. Secondary outcomes were pain scores and the presence or absence of adverse effects such as headache, nausea, vomiting, pruritus, dizziness and drowsiness. **Results:** Demographic characteristics did not differ between groups. There was a significant difference in fentanyl consumption in the first 24 hours between groups C and D (mean difference, $223.11 \pm 39.32 \mu\text{g}$; $p < 0.001$). Fentanyl consumption also differed between groups C and D after 48 hours (mean difference, $179.35 \pm 32.55 \mu\text{g}$; $p < 0.00$). Pain scores in more than 48 hours did not differ significantly between groups. The incidence of side effects was similar in both groups. **Conclusion:** Duloxetine was associated with reduction of fentanyl consumption in the postoperative period of surgeries on the lumbar spine, therefore, it was effective as adjuvant for postoperative analgesia and reduction of opioid consumption.

Descriptors: anesthesia, general; analgesia, patient-controlled analgesia, pain, post-operative; fentanyl; duloxetine hydrochloride; spinal fusion.

1 INTRODUÇÃO

A Associação Internacional para o Estudo da Dor define dor como "experiência sensitiva e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tal dano." Além da sua visão psicofisiológica subjetiva, ou aspecto fenomenológico, a dor envolve processos subjacentes fisiológicos que abrangem sistemas neuronais sensitivos neurovegetativos, catecolaminas circulantes, hormônios relacionados à resposta ao estresse e respostas do sistema imunológico.^{1,2}

A dor pode ser classificada como aguda ou crônica.^{1,2} A dor aguda é uma resposta psicofisiológica desagradável e dinâmica ao trauma sobre os tecidos e aos processos inflamatórios agudos relacionados. Normalmente, a dor aguda é autolimitada e restrita a um determinado período de tempo. Origina-se em resposta à lesão tecidual ou inflamação. A dor aguda tem uma função biológica de proteção que minimiza e impede que comportamentos de risco venham a prejudicar a cicatrização tecidual. Embora em ambientes da vida corriqueira, a dor aguda possa contribuir para a sobrevivência do indivíduo, em ambientes de contexto clínico, tais como a recuperação pós-operatória, os processos fisiológicos que acompanham a dor aguda, se não controlada, podem exercer influências deletérias para a saúde. A dor aguda pós-operatória normalmente se resolve dentro de dois a dez dias após a cirurgia.^{1,2}

Em 2004, entre 187,2 a 281,2 milhões de pacientes foram submetidos a procedimentos cirúrgicos em todo o mundo. Isso se traduz em aproximadamente um procedimento cirúrgico para cada 25 pessoas.¹ Em 2009, nos Estados Unidos da América, foram realizadas cerca de 48 milhões de cirurgias com internação e cerca de 57 milhões de cirurgias ambulatoriais.¹ No Brasil, em 2007, foram realizadas 2.859.801 cirurgias não cardíacas³ e foram realizadas 1.674.058 cesarianas em 2015.⁴

Em um estudo clássico (Apfelbaum et al 2003) cerca de 80% dos pacientes pós-cirúrgicos selecionados aleatoriamente relataram dor aguda pós-operatória. Destes, 86% referiram dor moderada a intensa.⁵

Em estudo recente, com 300 participantes escolhidos de forma aleatória, submetidos a procedimentos cirúrgicos, a dor pós-operatória foi a mais importante preocupação no período pré-operatório e quase metade dos pacientes relataram elevados níveis de ansiedade relacionados ao temor de dor antes da cirurgia. Dos participantes do estudo 86% referiram dor após a cirurgia, 75% apresentaram dor moderada a intensa durante o período pós-operatório imediato e 74% referiram esses níveis elevados de dor após a alta. Aproximadamente 88% dos participantes receberam medicamentos analgésicos para controlar a dor no pós-operatório, sendo que 80% experimentaram efeitos adversos e 39% relataram dor moderada a intensa, mesmo depois de receber a primeira dose do analgésico.⁶

Apesar da crescente conscientização e avanços clínicos no tratamento da dor, tem havido poucas mudanças nos resultados relacionados à analgesia em pacientes de pós-operatório.⁶

1.1 FISIOPATOLOGIA DA DOR PÓS-OPERATÓRIA

A dor aguda após a cirurgia tem uma fisiopatologia distinta a qual reflete a sensibilização periférica e central, bem como fatores humorais que contribuem para a dor em repouso e durante o movimento. Isto pode prejudicar a funcionalidade e muitas vezes culmina com retardo na recuperação.^{1,7}

O trauma cirúrgico do tecido leva à ativação à sensibilização do nociceptor. Como resultado haverá dor contínua em repouso e respostas aumentadas aos

estímulos no local da lesão (hiperalgesia primária).⁸⁻¹⁰ Os mediadores liberados localmente e sistemicamente durante e após a cirurgia que contribuem para a sensibilização do nociceptor incluem: prostaglandinas, interleucinas, citocinas e neurotrofinas (por exemplo, fator de crescimento nervoso, neurotrofina 5 e fator neurotrófico derivado do cérebro).^{10,11} As diminuições do pH tecidual, da tensão tissular de oxigênio e aumento da concentração de lactato, persistem no sítio cirúrgico por vários dias. Estas respostas podem contribuir para sensibilização periférica e comportamento de dor espontânea após uma incisão. Os canais iônicos sensores de ácido (por exemplo, ASIC3) transduzem este sinal de tipo isquêmico.^{7,12} Os granulócitos neutrófilos contribuem para a sensibilização periférica e dor após incisão cirúrgica. As respostas de monócitos endógenos estão associadas com diferenças na duração da dor pós-operatória.¹³

Nervos podem ser danificados durante a cirurgia e, portanto, levar a potenciais neuronais espontâneos. Estes potenciais de ação espontâneos em nervos danificados podem explicar características qualitativas de dor neuropática que podem estar presentes no início do período pós-operatório e podem evoluir para dor neuropática crônica.^{10,14} O estímulo nociceptivo durante e após a cirurgia pode aumentar as respostas dos neurônios no SNC (sensibilização central) ampliando assim a intensidade da dor.¹⁵ A magnitude da sensibilização central depende de muitos fatores, incluindo a localização do local operatório e a extensão da lesão. A sensibilização medular mediada por receptores do α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) contribui para a dor e a hiperalgesia após a incisão.¹⁶ A fosforilação da subunidade GluR1 do receptor AMPA na Serina-831 através da proteína cinase C gama (PKC), mas não outras isoformas de PKC convencionais (PKC α , β I e β II), conduz a um aumento de receptores AMPA permeáveis ao Ca²⁺ na

membrana plasmática neuronal.¹⁷ GluR1 é suprarregulado na medula espinhal ipsilateral via estargazina, uma proteína reguladora do receptor AMPA transmembrana.¹⁸ Outras moléculas envolvidas na sensibilização central após incisão cirúrgica envolvem cinases fosforiladas reguladoras de sinais extracelulares, fator de necrose tumoral, proteína cinase fosfatase 3 ativada por mitógenos, monoamina oxidase B e ciclo-oxigenase 2, entre outros. Mecanismos inibitórios medulares podem ser capazes de prevenir a sensibilização central após cirurgia, por exemplo, através de α -adrenorreceptores espinhais, receptores de ácido γ -aminobutírico (GABA) ou transportadores de glutamato, entre outros mecanismos.^{19–21} Os opioides modulam a sensibilização central de forma complexa. Estudos clínicos sugerem que os opioides realmente diminuem a transmissão da dor, um mecanismo pode ser, por exemplo, a fosforilação sensível à cetamina de receptores de NMDA medular espinhal.^{22,23}

O trauma cirúrgico causa alterações fisiológicas e emocionais que predis põem os pacientes a complicações e podem prolongar a internação se não adequadamente controladas. A dor merece destaque entre as condições que podem afetar a recuperação do indivíduo.^{2,24} A dor aguda está relacionada à estimulação nociceptiva produzida por lesão tecidual (fratura, incisão cirúrgica, queimadura). Resulta em experiências sensitivas, cognitivas e emocionais, associadas a respostas neurovegetativas e comportamentais. Associa-se elevado nível de ansiedade.²⁵ Na evolução dos quadros álgicos agudos há redução gradual da intensidade da dor, relacionada à resolução do processo inflamatório com a cicatrização da área lesada. Em algumas situações a dor pós-operatória pode se cronificar, através de mudanças na plasticidade do sistema nervoso. Este fato tem sido apontado como mais uma razão para o adequado controle da dor aguda.^{2,25}

As vias da condução do estímulo algíco se formam em um sistema complexo, dinâmico, cognitivo e comportamental que evoluiu para detectar, integrar e coordenar a resposta protetora contra os estímulos nocivos que ameaçam os tecidos ou a sobrevivência.^{24,26} Os nociceptores são os receptores sensitivos responsáveis pela detecção de estímulos nocivos transformando os estímulos em sinais neuronais que são então conduzidos para o sistema nervoso central.²⁶ Os nociceptores são as terminações nervosas livres das fibras A δ e C aferentes. Estão distribuídos em todo o corpo e podem ser provocados por estímulos físicos (mecânicos, térmicos) ou químicos.²⁷ A transmissão é dividida em duas categorias, rápida e lenta. As fibras A δ detectam e transmitem o estímulo de forma rápida. São fibras relativamente finas com 1 a 5 μ m, mielinizadas que podem conduzir a velocidades maiores 5 a 300 m/s. As fibras C são finas com 0,2 a 1,5 μ m e não mielinizadas, conduzindo o estímulo nociceptivo com velocidade menor 0,2 a 0,5 m/s.²⁶ Existem dois caminhos principais que transmitem sinais nociceptivos para centros superiores no cérebro. No trato espinotalâmico ocorre a intersecção de neurônios aferentes secundários e após alguns segmentos do nível de entrada na coluna vertebral os estímulos seguem pela medula e ascendem pelo trato espinotalâmico contralateral para núcleos do tálamo. O trato espinotalâmico transmite sinais que são importantes para a localização da dor. As fibras do trato espinorreticular também ascendem pelo cordão contralateral para atingir a formação reticular do tronco encefálico antes dos sinais serem projetados para o tálamo e hipotálamo. Esse caminho está envolvido nos aspectos emocionais da dor.^{24,26}

Embora a dor seja parte previsível da experiência pós-operatória, o manejo inadequado da dor é frequente.⁵ A dor pós-operatória inadequadamente tratada pode resultar em alterações clínicas e psicológicas que podem aumentar a morbidade e a mortalidade, bem como os custos. Os desfechos clínicos negativos resultantes do

manejo ineficaz da dor pós-operatória incluem trombose venosa profunda, embolia pulmonar, isquemia coronariana, infarto do miocárdio, pneumonia, dificuldade de cicatrização das feridas operatórias e insônia.^{12,28} Associadas a estas complicações estão as internações prolongadas, reinternações e insatisfação do paciente com o atendimento. A prevenção e o controle eficaz da dor aguda pós-operatória podem melhorar os desfechos, evitar complicações, poupar recursos destinados à saúde e melhorar a qualidade de vida.⁵

1.2 ANALGESIA MULTIMODAL

Os tratamentos para a dor pós-operatória têm como objetivos reduzir o sofrimento, a ansiedade dos pacientes, e as respostas a estímulos nociceptivos, tais como a resposta endócrino metabólica ao trauma cirúrgico, reflexos autonômicos com efeitos adversos sobre funções fisiológicas e contraturas musculares.²⁴ A redução da intensidade da dor aguda pós-operatória tem sido citada como fator de redução de risco para dor crônica pós-operatória.²⁴

O conceito de analgesia multimodal consiste em abordagens analgésicas utilizando diferentes medicações e técnicas concomitantes, que agem por distintos mecanismos de ação, eventualmente, por diversas vias de administração, que levam à utilização de menores doses de cada analgésico, promovendo melhor analgesia e minimizando os efeitos adversos.²⁹

Os fármacos mais importantes no tratamento de dores pós-operatórias de moderada e forte intensidade ainda são os analgésicos opioides, como morfina, tramadol ou fentanil. No entanto, estes fármacos estão associados a efeitos

secundários indesejáveis que podem retardar a recuperação do doente induzindo náuseas, vômitos, tonturas, sedação e diminuição da motilidade intestinal.²⁴

1.3 ANALGESIA CONTROLADA PELO PACIENTE

A analgesia controlada pelo paciente (ACP) foi concebida para reduzir o consumo de analgésicos opioides e resultou em melhor controle da dor.²⁶ No entanto, a frequência dos efeitos colaterais dos analgésicos opioides permanece elevada mesmo com abordagens farmacológicas individualizadas para o tratamento da dor pós-operatória.^{24,26}

A analgesia controlada pelo paciente é uma técnica que inclui a utilização de microprocessadores sofisticados e bombas de infusão, que permite aos pacientes autoadministração de doses predeterminadas de analgésicos.^{27,30} A ACP foi desenvolvida no início da década de 1980.²⁷ Desde a sua introdução, tornou-se amplamente utilizada para o tratamento da dor pós-operatória.^{27,30} A analgesia controlada pelo próprio paciente por via venosa é um método comum e simples de controle da dor pós-operatória.³¹ O fentanil é um potente analgésico opioide sintético com um início rápido, curta duração de ação e é um potente agonista dos receptores opioides μ . O fentanil é 80 a 100 vezes mais potente do que a morfina.³¹ Além disso, o fentanil proporciona analgesia de alta qualidade durante o período pós-operatório imediato.³¹

Cirurgia de artrodese é um dos procedimentos cirúrgicos sobre a coluna lombar mais comumente realizados atualmente.³¹ As taxas de sucesso do tratamento são altas, mas a dor pós-operatória é frequente e geralmente intensa.³¹ A maioria dos pacientes relata dor intensa em repouso durante as primeiras 12 a 72 horas após a

cirurgia e 72 horas após a cirurgia a dor diminui durante o repouso, mas pode permanecer durante o movimento.³¹ Apesar dos benefícios da cirurgia da artrodese lombar, a dor pós-operatória imediata é uma das queixas mais comuns e os pacientes podem apresentar dor pós-operatória intensa se a analgesia não for proporcionada adequadamente.³¹

Alguns estudos mostraram que menores níveis de dor pós-operatória estão associados a menor incidência de dores crônicas, menor tempo de permanência hospitalar, recuperação mais rápida, maior satisfação dos pacientes, melhor função cardíaca, respiratória, gastrointestinal e menor incidência de complicações tromboembólicas.³¹

1.4 ANALGÉSICOS ADJUVANTES E DOR PÓS-OPERATÓRIA

Os adjuvantes têm sido utilizados para reduzir a necessidade de opioides no pós-operatório. Em particular, a cetamina e os gabapentinoides têm sido utilizados para melhorar a qualidade do tratamento da dor pós-operatória e reduzir a necessidade de opioides e seus efeitos colaterais, tais como náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO).^{29,32,33}

A dor pós-operatória é mediada por múltiplos setores neurais e isto ocorre através de diversos mecanismos.²⁴ Desta forma, diferentes analgésicos podem reduzir parcialmente a dor pós-operatória como os opioides, anestésicos locais, anti-inflamatórios não esteroidais, paracetamol, cetamina, clonidina, gabapentina e pregabalina.^{11,14} Muitos outros agentes foram avaliados quanto à eficácia, mas as evidências não suficientes para justificar seu uso rotineiro. Desta forma, tornam-se necessárias novas pesquisas para o controle da dor pós-operatória.³⁵

1.5 ANTIDEPRESSIVOS E DOR PÓS-OPERATÓRIA

Os antidepressivos são frequentemente utilizados como fármacos adjuvantes em condições dolorosas crônicas e são classificados de acordo com a estrutura química e/ou mecanismo de ação. As classes mais comuns de antidepressivos incluem os seguintes: antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina.³⁶ Além da inibição seletiva da recaptação de serotonina e noradrenalina, os antidepressivos podem antagonizar os canais de sódio periféricos e receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Estes mecanismos diminuem a sensibilização central que são importantes na fisiopatologia da dor aguda pós-operatória.³⁶

Um conceito presente, ainda atualmente, em relação ao uso de antidepressivos está relacionado ao tempo de início de ação, considerado em torno de 7 a 10 dias, o que seria ilógico seu uso em dores agudas. Porém, estudos recentes sobre antidepressivos para controle de dor pós-operatória têm suscitado o entusiasmo para esta potencial nova indicação.^{14,15}

Como, indiscutivelmente, existe grande necessidade de melhorias nas opções de controle de dor pós-operatória, os antidepressivos podem ser úteis como adjuvantes.²⁴ A prevenção da dor crônica após a cirurgia é outra utilização que pode ser considerada.³⁶

Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina (ISRSN) têm sido capazes de aliviar a dor em várias síndromes de dores crônicas em seres humanos, incluindo a neuropatia diabética,^{37,38} a neuralgia pós-herpética,³⁹ a enxaqueca,⁴⁰ as lombalgias crônicas^{41,42} e a fibromialgia.^{43–45} A duloxetina é um ISRSN aprovado pela FDA para o tratamento de distúrbio depressivo maior, transtorno de ansiedade generalizada, dor neuropática periférica diabética e

fibromialgia.⁴⁶ A duloxetina inibe a recaptação de serotonina (5-HT) e da noradrenalina na fenda sináptica. Estudos têm demonstrado que a duloxetina age indiretamente reduzindo o número de receptores de 5-HT na medula espinal e diminuindo a absorção de noradrenalina nos sinaptossomas do hipotálamo de ratos, com uma preferência para os receptores 5-HT_{2A}.^{47,48} A duloxetina bloqueia canais de sódio atuando como fármaco analgésico através de vias locais tanto como sistêmicas.^{49–51} A duloxetina tem se mostrado eficaz no tratamento de dor crônica,^{16,20-23} embora seus efeitos na dor aguda não tenham sido determinados claramente.³⁴ Portanto, a duloxetina pode ser útil no controle de dor aguda pós-operatória.^{34,46,53}

1.6 HIPÓTESE e OBJETIVOS

Hipótese:

- Se a duloxetina é eficiente em reduzir o consumo de fentanil no pós-operatório de cirurgias de artrodese de coluna, então ela pode ser utilizada rotineiramente no pós-operatório de cirurgia de artrodese de coluna como adjuvante analgésico.

Objetivo principal:

- Avaliar o efeito da duloxetina sobre o consumo total de fentanil no tratamento da dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia de artrodese de coluna vertebral lombar.

Objetivos secundários:

- Avaliar os escores de dor.
- Analisar efeitos adversos da intervenção.

2 MÉTODO

2.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo clínico, prospectivo, aleatório e duplamente encoberto controlado com placebo para avaliar a eficácia da duloxetina na redução da dosagem de fentanil necessária para tratar a dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia sobre a coluna vertebral lombar.

2.2 SELEÇÃO DOS PACIENTES E ORIGEM DOS DADOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa o Hospital Municipal São José de Joinville, Joinville/SC, e do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP 181/14), São Paulo/SP, e está descrito de acordo com o Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT). Este ensaio clínico foi registrado na Plataforma Brasil (<http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil>; identificador: 04521612.5.1001.5362) e no ClinicalTrials.gov Protocol and Results Registration System (identifier: NCT02535000). Somente os pacientes que concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram incluídos neste estudo. Todos os pacientes, portadores de doença degenerativa discal, foram submetidos à artrodese de coluna lombar de um segmento sob técnica cirúrgica aberta. Os pacientes receberam 60 mg de duloxetina ou placebo em apresentações idênticas por via oral uma hora antes do procedimento cirúrgico e 24 horas depois. A substância (duloxetina ou placebo) foi administrada pela enfermagem tanto a primeira dosagem na sala de recuperação pré-anestésica quanto a segunda dose no primeiro dia de pós-operatório na enfermaria. Os

pacientes foram alocados em grupos de acordo com números aleatórios gerados em uma planilha (Excel®). As substâncias (duloxetina ou placebo) foram manipuladas por farmácia de manipulação e acondicionadas em 60 envelopes com duas cápsulas cada. Uma lista numérica dos envelopes com placebo ou duloxetina foi gerada, sendo esta lista acondicionada em envelope que só foi aberto pelo pesquisador após o término do estudo.

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes de ambos os sexos, entre 18 e 70 anos de idade e com um estado físico ASA de I a III, que concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

2.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram: alergia à duloxetina, cetorolaco ou fentanil; história de uso de substâncias ilegais ou abuso de álcool; testes de função renal ou hepática anormais; epilepsia e/ou depressão maior. Pacientes em uso de antidepressivos ou anticonvulsivantes foram solicitados a interromper o uso destas substâncias 14 dias antes da cirurgia.

2.5 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES EM GRUPOS

O grupo C (controle) incluiu 30 indivíduos que receberam um comprimido de placebo uma hora antes da cirurgia e outro comprimido na manhã seguinte. O grupo D (duloxetina) incluiu 30 pacientes que receberam 60 mg de duloxetina uma hora antes da cirurgia e novamente 24 horas depois. Todas as administrações das medicações foram realizadas pelo enfermeiro.

2.6 TÉCNICA ANESTÉSICA

Todos os pacientes receberam 7,5 mg de midazolam por via oral como medicação pré-anestésica uma hora antes da indução anestésica na sala de medicação pré-anestésica. A monitorização intraoperatória padrão incluiu eletrocardiograma (ECG), pressão arterial não invasiva, oximetria de pulso, capnografia e concentração do sevoflurano expirado. A anestesia foi induzida com administração venosa de propofol $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, rocurônio $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ e fentanil $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$. Após intubação traqueal foi administrado $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de dexametasona por via venosa, e a anestesia foi mantida com sevoflurano de 1 a 3% em mistura de ar e oxigênio a 40%. Não foi prevista administração adicional de quaisquer opioides durante o procedimento. A concentração do sevoflurano foi determinada pelo anestesiológico para manter os parâmetros hemodinâmicos dentro de 20% da linha de base pré-operatória. Os cirurgiões utilizaram a mesma técnica cirúrgica para todos os procedimentos.

2.7 ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA

Após a cirurgia para o controle de dor foi utilizada analgesia controlada pelo próprio paciente com fentanil por via venosa através de bomba de infusão GemStar Hospira®. Os parâmetros empregados foram bolus de $0,2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ e intervalo de 10 minutos, com um máximo de $4,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ em 4 horas. Todos os pacientes receberam $0,4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de cetorolaco por via venosa a cada 6 horas por 48 horas, sendo a primeira dose durante a indução anestésica e as demais após a alta da unidade de recuperação pós-anestésica. Os pacientes foram instruídos sobre a utilização da bomba de infusão para auto administração de fentanil no pré e pós-operatório.

2.8 PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA, DESFECHOS, E EFEITOS COLATERAIS

O parâmetro principal da avaliação foi o consumo total de fentanil cumulativo (em microgramas) auto administrado pelo paciente entre 0 a 24 e entre 24 a 48 horas após a cirurgia. Os desfechos secundários foram os escores de dor e a presença ou ausência de efeitos adversos, como cefaleia, prurido, náuseas, vômitos, tonturas e sonolência. A sonolência classificamos em leve, moderada (responde a estímulo verbal) e intensa (responde a estímulo tátil). Os escores de dor foram registrados pela enfermagem da sala de recuperação pós-anestésica e da enfermaria 1 hora antes da cirurgia, 2, 6, 12, 24, 36 e 48 horas após a cirurgia, usando uma escala verbal numérica de 11 pontos (EVN), com zero sendo "sem dor" e 10 sendo "a dor mais intensa que se possa imaginar". Antes da alta hospitalar, todos os pacientes receberam prescrições para duas semanas de paracetamol (750 mg a cada 6 horas), etoricoxibe (90 mg por dia) e tramadol (50 mg a cada 8 horas, sob demanda).

2.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A estimativa do tamanho da amostra inicial foi baseada no consumo de fentanil em uma amostra retrospectiva de 50 pacientes que foram submetidos à cirurgia da coluna vertebral em nosso departamento. Aproximadamente 24 pacientes, em cada grupo, foram necessários para uma potência de 0,80 a um nível de 0,05 para detectar uma diferença de 50% no consumo de fentanil entre grupos nas 48 horas pós-cirurgia. O software Excel® foi utilizado para compilar os dados em tabelas. Um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado significativo. As características dos pacientes e a duração da

cirurgia e anestesia foram comparados entre os grupos com testes t não pareado bicaudal. Para a suposição de normalidade, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Os dados não paramétricos (efeitos adversos) foram analisados utilizando os testes de Mann-Whitney para amostras independentes. Dados de consumo de fentanil e valores EVN foram avaliados utilizando a equação de estimativa generalizada (GEE), pela necessidade de aplicação para simples comparação das massas de fentanil entre os dois grupos, com correção de Bonferroni pela necessidade de comparação das doses de fentanil.^{54,55} O software IBM SPSS® foi utilizado.

3 RESULTADOS

O grupo C incluiu 29 pacientes, pois um paciente foi excluído; 28 pacientes participaram do grupo D, sendo que dois pacientes foram excluídos. Todos os pacientes que foram excluídos não tiveram o procedimento cirúrgico realizado após a inclusão no estudo (Figura 1). Não houve diferenças demográficas entre os grupos (Tabela 1). Houve diferença significativa no consumo de fentanil nas primeiras 24 horas entre os grupos C e D (diferença média = $223,11 \pm 39,32 \mu\text{g}$; $p < 0,001$). O consumo de fentanil também diferiu entre os grupos C e D após 48 horas (diferença média = $179,35 \pm 32,55 \mu\text{g}$; $p < 0,000$). O consumo de fentanil significativamente diminuiu de 24 horas para 48 horas, tanto para o grupo D (diferença média = $135,98 \pm 12,50 \mu\text{g}$; $p < 0,001$) e grupo C (diferença média = $179,74 \pm 19,78 \mu\text{g}$; $p < 0,001$) (Tabela 2). Não houve diferença nos escores de dor antes do procedimento, 2, 6, 12, 24, 36 ou 48 horas após o procedimento (Figura 2). Além disso, não houve diferença nos escores de dor entre grupos ou intervalos de tempo (GEE com correção de Bonferroni). A incidência de efeitos adversos foi semelhante entre os grupos (Tabela 3).

Figura 1 – Fluxograma do estudo. Fonte: O autor (2017).

Tabela 1 – As características demográficas dos pacientes, bem como as suas pontuações de EVN pré-operatórias, o consumo de fentanil pós-operatório e duração do ato cirúrgico. Os dados são expressos como a média $\pm$ desvio-padrão

	Grupo D (n = 28)	Grupo C (n = 29)	Valor de p
Idade (anos)	48 $\pm$ 12	48 $\pm$ 14	0.194
ASA (I/II)	12/16	6/21	
Sexo (M/F)	13/15	13/16	
Peso (kg)	83 $\pm$ 18	81 $\pm$ 15	0,169
Altura (cm)	168 $\pm$ 11	169 $\pm$ 10	0,367
IMC (kg/m ²)	29 $\pm$ 5	27 $\pm$ 5	0,464
EVN pré-operatório	1,51 $\pm$ 2,07	1,08 $\pm$ 1,30	0,37
Consumo de fentanil pós-operatório (μ g)	801,97 $\pm$ 51,71	1204,68 $\pm$ 73,93	0,005
Duração do ato cirúrgico (min)	161 $\pm$ 55	166 $\pm$ 65	0,463

Fonte: O autor (2017).

Tabela 2 – Consumo de fentanil (μ g). Comparação entre grupos e momentos
Duloxetina (n = 28) Controle (n = 29)

Consumo (0 a 24 h)	503 $\pm$ 19*	726 $\pm$ 36
Consumo (24 a 48 h)	367 $\pm$ 19**	546 $\pm$ 26

*p < 0,05 entre os grupos de 0 a 24 horas. **p < 0,05 entre os grupos de 24 a 48 horas.

Fonte: O autor (2017).

Figura 2 – Escala de níveis de dor (0 a 10). Dados expressos como média ± erro padrão.
Fonte: O autor (2017).

Tabela 3 – Frequência de eventos adversos

	Grupo D (n=28)	Grupo C (n=29)
Cefaleia	1	1
Náuseas	3	2
Vômito	0	0
Prurido	1	2
Tontura	0	0
Sonolência	4	5

Fonte: O autor (2017).

4 DISCUSSÃO

A procura de melhoras nas técnicas de analgesia pós-operatória é constante e principalmente na utilização do conceito de analgesia multimodal em suas diversas formas. Neste estudo, procurou-se avaliar os efeitos da agregação de um fármaco, normalmente utilizado como adjuvante de primeira linha em condições dolorosas crônicas, a duloxetina, que é antidepressivo dual que atua diminuindo a recaptção da noradrenalina e serotonina, sobre a analgesia pós-operatória.

Este é o primeiro estudo que avaliou o efeito da administração de duloxetina para o tratamento de dor pós-operatória em pacientes submetidos apenas à anestesia geral.

Poucos estudos avaliaram o efeito da duloxetina no pós-operatório. Ho et al.³⁵ avaliaram o uso de duas doses de duloxetina no tratamento da dor após artroplastia total do joelho (sete pacientes submetidos à anestesia geral e dezessete pacientes submetidos à raquianestesia) e Castro-Alves et al.³⁴ realizaram avaliação após histerectomia total abdominal (todas as pacientes submetidas à raquianestesia). Ambos os estudos avaliaram pacientes que receberam anestesia regional. Nos pacientes submetidos à artroplastias totais de joelho houve diminuição no consumo de morfina³⁵ e nas pacientes submetidas a histerectomias houve melhor qualidade de recuperação avaliada pelo questionário de qualidade de recuperação QoR-40.³⁴ Nos dois estudos foram usadas duas doses de duloxetina.

Não foram encontrados outros estudos com uso de duloxetina ou outro antidepressivo dual no tratamento de dor aguda, em geral, e, na dor pós-operatória, em particular. Uma revisão sistemática sobre dor crônica pós-operatória envolvendo 50 estudos e 985 pacientes realizada por Wong et al.³⁶ relatou diminuição no consumo

de opioides após uso crônico de antidepressivos, sendo que em um estudo ³⁵ foi utilizado duloxetina (por, pelo menos 3,5 meses).

Os efeitos agudos de antidepressivos não são bem conhecidos. É amplamente aceito que o efeito analgésico desta classe de fármacos aparece depois de 7 a 14 dias de uso diário, o que favorece a sua utilização principalmente para o tratamento de síndromes dolorosas crônicas tais como fibromialgia⁴⁷, dor neuropática periférica por diabetes³⁷ e dor crônica por osteoartrite.⁵⁶

Em estudos experimentais realizados em ratos, os efeitos analgésicos agudos da duloxetina foram demonstrados.^{46,53} A duloxetina foi avaliada em camundongos nos modelos de dor nociceptiva aguda, nos modelos de dor inflamatória persistente induzidas por ácido acético, hiperalgesia térmica induzida por carragenina e alodinia mecânica induzida por capsaicina.⁴⁶ A duloxetina produziu aumentos modestos nas latências de respostas.⁴⁶ Os mecanismos sugeridos indicam aumento de noradrenalina e serotonina e ativação de receptores medulares 5-HT_{2A} e α_2 -noradrenérgicos.⁵⁷ A duloxetina pode atuar como um anestésico local e como fármaco analgésico tanto por via local quanto sistêmica. Como a duloxetina também inibe as correntes neuronais de Na⁺, ela pode exercer seus efeitos anti-hiperalgésicos através da inibição dos impulsos nervosos espontâneos resultantes de lesão periférica, abrangendo suas ações em múltiplos alvos periféricos e do sistema nervoso central.³⁸

A duloxetina pode inibir a sensibilização central por diminuição da recaptação de serotonina e a noradrenalina no sistema nervoso central.³⁵ A duloxetina pode atingir as regiões encefálicas e a medula recrutando os sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos e prostanoídes resultando em efeitos analgésicos nas respostas.⁵³ No entanto, a administração aguda pode não induzir um aumento sustentado da concentração nas estruturas encefálicas superiores.⁴⁸ A integração do sistema

nociceptivo primário pode envolver principalmente o efeito analgésico com o aumento de receptores 5-HT_{2A} e da concentração de noradrenalina, que podem ser um mecanismo viável para este efeito analgésico.^{48,53}

Os resultados encontrados no atual estudo juntamente com os de Ho e colaboradores³⁵ e de Castro-Alves e colaboradores³⁴ mostram efeito semelhante da duloxetina no controle da dor pós-operatória. Ainda não é possível realizar comparações da eficácia dos gabapentinoides com os da duloxetina, em função da exiguidade de estudos com o último fármaco.

A incidência de efeitos adversos observados neste estudo com o uso de duloxetina, como sedação, tonturas e náuseas e vômitos, foram semelhantes entre o grupo que utilizou placebo e o grupo que utilizou duloxetina, evidenciando segurança e facilidade de uso.

A ausência de efeitos adversos importantes após o uso da duloxetina sugere um perfil favorável ao seu uso no período pós-operatório, similar ou superior ao de gabapentinoides, que apresentam alguns efeitos adversos. É necessário ter-se em conta o pequeno número de estudos existentes com a duloxetina.^{33,34,64}

No presente estudo com duloxetina, houve redução do consumo de opioides nas primeiras 24 e 48 horas de pós-operatório e os efeitos colaterais como, tontura, cefaleia, náuseas e vômitos não foram diferentes entre os pacientes que utilizaram duloxetina e os que utilizaram placebo.

Avaliações de dor utilizando a EVN foram realizadas em sete momentos durante o período deste presente estudo. Os pacientes recebiam fentanil como analgésico de resgate e eram orientados a usá-lo sempre que sentissem dor moderada ou intensa. Anteriormente já foi demonstrado que o consumo de opioides é um indicador mais preciso da analgesia obtida que os escores de dor por escalas de

intensidade analógicas ou visuais,²⁸⁻³¹ Este fato foi observado de maneira semelhante nos dados encontrados no atual estudo.

Neste presente estudo com duloxetina, optou-se por não avaliar a ocorrência de dor pós-operatória crônica, apesar da importância deste dado, bastante investigada nos últimos anos. A opção pela não avaliação deu-se pelo fato de a dor lombar ter diversas etiologias, ser condição multifatorial, bastante prevalente, o que, certamente, seria fator de confusão na análise dos dados aqui obtidos, gerando insegurança na interpretação dos mesmos.³³⁻³⁵

O estudo atual deve ser interpretado dentro do contexto de suas limitações. Neste estudo só foram avaliados pacientes submetidos à artrodese de coluna lombar de um segmento submetidos à cirurgia aberta, portanto, em tese, não se pode generalizar estes resultados para os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos diferentes. Também não foi avaliado neste estudo um possível efeito da duloxetina sobre a dor pós-operatória crônica.

O controle pós-operatório da dor continua a ser um tópico significativo para os anestesiólogos. Embora o controle tradicional da dor com base em opioides continue a ser um método importante para redução da dor pós-operatória moderada ou forte, muitos estudos têm sido realizados para avaliar outros fármacos no controle da dor para reduzir o consumo de opioides e melhorar a recuperação do paciente.^{33,50} A abordagem multimodal do controle da dor provou ser um meio efetivo para reduzir a dor pós-operatória, melhorar a satisfação do paciente e diminuir o consumo total de opioides no pós-operatório.^{24,50} Existem várias classes de medicamentos atualmente em uso em estratégias de tratamento multimodal, incluindo anti-inflamatórios, paracetamol, cetamina, agonistas alfa 2 adrenérgicos, glicocorticóides, gabapentinóides e duloxetina. Muitos desses agentes são atualmente administrados

na prática clínica e ajudam a reduzir os efeitos colaterais indesejáveis no controle tradicional de dor obtido com base em opioides.^{33,34,50}

A duloxetina é um inibidor da recaptação da serotonina-noradrenalina (ISRSN) usado principalmente no tratamento da depressão e da ansiedade.^{48,72} Também se mostrou eficaz no tratamento de dor crônica e neuropática.^{36,48,49,73} Além dos seus efeitos ISRSN, a duloxetina também inibe as correntes neuronais de Na⁺.⁷⁶ Essas propriedades fazem da duloxetina um agente promissor para o tratamento da dor pós-operatória aguda.^{33,34,50}

Os estudos com o uso de antidepressivos na dor pós-operatória são poucos até o momento, apenas três,^{34,35,51} aqui incluído o estudo desta tese, mas que demonstraram significativos efeitos deste fármaco sobre a dor pós-operatória, com diminuição dos escores de dor e no consumo de opioides para o tratamento da dor. São resultados muito interessantes e adequados ao controle da dor pós-operatória.^{34,35} Trata-se de um fármaco, duloxetina, que propicia a analgesia após poucas doses, diminuindo a necessidade de uso de opioides e sem aumento significativo de efeitos adversos.^{34,35,51} A serem replicados os resultados obtidos com o uso da duloxetina na dor pós-operatória, acreditamos que poderá ser criado um novo modelo ou padrão de atuação na dor pós-operatória, onde um fármaco utilizado em poucas doses apresenta a propriedade de reduzir o consumo de opioide em 30% ao longo de dois dias de período pós-operatório.

5 CONCLUSÕES

A administração perioperatória de duas doses de 60 mg de duloxetina, com intervalo de 24 horas, diminuiu o consumo de fentanil nas 24 e 48 horas após a cirurgia sobre a coluna vertebral lombar sob anestesia geral.

A administração perioperatória de duas doses de 60 mg de duloxetina, com intervalo de 24 horas, não ocasionou diferença nos escores de dor por 2, 6, 12, 24, 36 ou 48 horas após o procedimento e não alterou a incidência de efeitos adversos.

A duloxetina pode ser um adjuvante útil como parte de uma abordagem multimodal para o tratamento da dor aguda pós-operatória em artrodese de coluna lombar.

6 REFERÊNCIAS

1. Chapman CR, Vierck CJ. The transition of acute postoperative pain to chronic pain: an integrative overview of research on mechanisms. *J Pain*. 2017;18:359.e1-359.e38.
2. Pimenta CADM, Santos EMM, Chaves LD, Martins LM, Gutierrez BAO. Controle da dor no pós-operatório. *Rev Esc Enferm USP*. 2001;35:180–3.
3. Yu PC. Registro nacional de operações não cardíacas : aspectos clínicos , cirúrgicos, epidemiológicos e econômicos. Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010.
4. Datasus. Número de cesarianas no Brasil em 2015 [Internet]. Datasus/Tabnet. 2015 [cited 2017 May 21]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br>.
5. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a National Survey Suggest Postoperative Pain Continues to Be Undermanaged. *Anesth Analg*. 2003;97:534–40.
6. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2014 [cited 2016 Dec 26];30:149–60.
7. Brennan TJ. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain*. 2011;152:S33–40.
8. Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ. Characterization of Adelta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. *J Neurophysiol*. 2002;87:721–31.
9. Pogatzki-zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain: from mechanisms to treatment. *PAIN Reports*. 2017;2:e588.
10. Brennan JT, Gergis S, Pogatzki-Zahn E. Pathophysiology of acute postoperative pain. IASP 2017 Global Year: Fact Sheets on Pain After Surgery [Internet]. 2017 [cited 2017 Ago]; Fact sheet No. 3. Available from: https://www.iasp-pain.org/files/2017GlobalYear/FactSheets/3.%20Pathophysiology%20of%20Acute%20Pain.Brennan-Zahn_1485200016604_2.pdf.
11. Spofford CM, Brennan TJ. Gene expression in skin, muscle, and dorsal root ganglion after plantar incision in the rat. *Anesthesiology*. 2012;117:161–72.
12. Xu J, Brennan TJ. The pathophysiology of acute pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24:508–14.

13. Fragiadakis GK, Gaudillière B, Ganio EA, Aghaeepour N, Tingle M, Nolan GP, Angst MS. Patient-specific Immune States before Surgery Are Strong Correlates of Surgical Recovery. *Anesthesiology*. 2015 Dec;123(6):1241-55.
14. Martinez V, Ammar S Ben, Judet T, Bouhassira D, Chauvin M, Fletcher D. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain*. 2012;153:1478–83.
15. Vandermeulen EP, Brennan TJ. Alterations in ascending dorsal horn neurons by a surgical incision in the rat foot. *Anesthesiology*. 2000;93:1294–302.
16. Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM, Brennan TJ. Spinal administration of MK-801 and NBQX demonstrates NMDA-independent dorsal horn sensitization in incisional pain. *Pain*. 2005;114:499–510.
17. Wang Y, Wu J, Guo R, Zhao Y, Wang Y, Zhang M, Chen Z, Wu A, Yue Y. Surgical incision induces phosphorylation of AMPA receptor GluR1 subunits at Serine-831 sites and GluR1 trafficking in spinal cord dorsal horn via a protein kinase C γ -dependent mechanism. *Neuroscience*. 2013 Jun 14;240:361-70.
18. Guo R, Zhao Y, Zhang M, Wang Y, Shi R, Liu Y, et al. Down-regulation of Stargazin Inhibits the Enhanced Surface Delivery of α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole Propionate Receptor GluR1 Subunit in Rat Dorsal Horn and Ameliorates Postoperative Pain. *Anesthesiology*. 2014;121:609–19.
19. Reichl S, Segelcke D, Keller V, Jonas R, Boecker A, Wenk M, Evers D, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Activation of glial glutamate transporter via MAPK p38 prevents enhanced and long-lasting non-evoked resting pain after surgical incision in rats. *Neuropharmacology*. 2016;105:607-617..
20. Reichl S, Augustin M, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Peripheral and spinal GABAergic regulation of incisional pain in rats. *Pain*. 2012;153:129–41.
21. Hayashida K-I, DeGoes S, Curry R, Eisenach JC. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology*. 2007;106:557–62.
22. Gu X, Wu X, Liu Y, Cui S, Ma Z. Tyrosine Phosphorylation of the N-Methyl-D-Aspartate Receptor 2B Subunit in Spinal Cord Contributes to Remifentanyl-Induced Postoperative Hyperalgesia: the Preventive Effect of Ketamine. *Mol Pain*. 2009;5:1744-8069-5–76.

23. Drdla-Schutting R, Benrath J, Wunderbaldinger G, Sandkuhler J. Erasure of a Spinal Memory Trace of Pain by a Brief, High-Dose Opioid Administration. *Science* (80-). 2012;335:235–8.
24. Kehlet H, Dahl JB. The Value of "Multimodal" or "Balanced Analgesia" in Postoperative Pain Treatment. *Anesth Analg*. 1993;77:1048–56.
25. Laufenberg-Feldmann R, Kappis B, Mauff S, Schmidtman I, Ferner M. Prevalence of pain 6 months after surgery: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol*. 2016;16.
26. Wu MS, Chen KH, Chen IF, Huang SK, Tzeng PC, Yeh ML, Lee FP, Lin JG, Chen C. The Efficacy of Acupuncture in Post-Operative Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150367. doi: 10.1371/journal.pone.0150367.
27. Min BW, Kim Y, Cho HM, Park KS, Yoon PW, Nho JH, Kim SM, Lee KJ, Moon KH. Perioperative Pain Management in Total Hip Arthroplasty: Korean Hip Society Guidelines. *Hip Pelvis*. 2016;28(1):15-23.
28. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *The Lancet*. 2011;377:2215–25.
29. Schmidt PC, Ruchelli G, Mackey SC, Carroll IR. Perioperative Gabapentinoids. *Anesthesiology*. 2013;119:1215–21.
30. Na HS, An SB, Park HP, Lim YJ, Hwang JW, Jeon YT, Min SW. Intravenous patient-controlled analgesia to manage the postoperative pain in patients undergoing craniotomy. *Korean J Anesthesiol*. 2011;60:30–5.
31. Kim DK, Yoon SH, Kim JY, Oh CH, Jung JK, Kim J. Comparison of the Effects of Sufentanil and Fentanyl Intravenous Patient Controlled Analgesia after Lumbar Fusion. *J Korean Neurosurg Soc*. 2017;60:54–9.
32. Reddi D. Preventing chronic postoperative pain. *Anaesthesia*. 2016;71:64–71.
33. Arumugam S, Lau CSM, Chamberlain RS. Use of preoperative gabapentin significantly reduces postoperative opioid consumption: A meta-analysis. *J Pain Res*. 2016;9:631–40.
34. Castro-Alves LJ, Oliveira de Medeiros AC, Neves SP, Carneiro de Albuquerque CL, Modolo NS, De Azevedo VL, De Oliveira GS Jr. Perioperative Duloxetine to Improve Postoperative Recovery After Abdominal Hysterectomy: A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Anesth Analg*. 2016;122(1):98-104

35. Ho K-Y, Tay W, Yeo M-C, Liu H, Yeo S-J, Chia S-L, Lo NN. Duloxetine reduces morphine requirements after knee replacement surgery. *Br J Anaesth*. 2010;105:371–6.
36. Wong K, Phelan R, Kalso E, Galvin I, Goldstein D, Raja S, Gilron I. Antidepressant drugs for prevention of acute and chronic postsurgical pain: early evidence and recommended future directions. *Anesthesiology*. 2014;121:591–608.
37. King JB, Schauerhamer MB, Bellows BK. A review of the clinical utility of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Aug 10;11:1163-75. doi: 10.2147/TCRM.S74165.
38. Wang C-F, Russell G, Strichartz GR, Wang G-K. The Local and Systemic Actions of Duloxetine in Allodynia and Hyperalgesia Using a Rat Skin Incision Pain Model. *Anesth Analg*. 2015;121:532–44.
39. Watson CPN, Evans RJ, Reid K. Amitriptyline versus placebo in post-herpetic neuralgia. Vol. 10, *Pain*. 1981. p. 671–3.
40. Punay NC, Couch JR. Antidepressants in the treatment of migraine headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7:51–4.
41. Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD, Deyo RA. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28:2540–5.
42. Cawston H, Davie A, Paget M-A, Skljarevski V, Hapich M. Efficacy of duloxetine versus alternative oral therapies: an indirect comparison of randomised clinical trials in chronic low back pain. *Eur Spine J*. 2013;22:1996–2009.
43. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, Edworthy SM, Baron M, Koehler BE, Fam AG, Bellamy N, Chimont C. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum*. 1994 Jan;37(1):32-40.
44. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. *Biomedicines*. 2017;5:20.
45. Recla JM. New and emerging therapeutic agents for the treatment of fibromyalgia: an update. *J Pain Res*. 2010;3:89–103.

46. Jones CK, Peters SC, Shannon HE. Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitor, in inflammatory and acute pain models in rodents. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;312:726–32.
47. Wright A, Luedtke KE, Vandenberg C. Duloxetine in the treatment of chronic pain due to fibromyalgia and diabetic neuropathy. *J Pain Res*. 2011;4:1–10.
48. Mixcoatl-Zecuatl T, Jolivald CG. A spinal mechanism of action for duloxetine in a rat model of painful diabetic neuropathy. *Br J Pharmacol*. 2011;164:159–69.
49. Wang CF, Russell G, Strichartz GR, Wang GK. The local and systemic actions of duloxetine in allodynia and hyperalgesia using a rat skin incision pain model. *Anesth Analg*. 2015;121:532–44.
50. Wang S-Y, Calderon J, Kuo Wang G. Block of neuronal Na⁺ channels by antidepressant duloxetine in a state-dependent manner. *Anesthesiology*. 2010;113:655–65.
51. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, Wyche MQ, Padnos IW, Lavrova A, Kaye AD. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(1):3.
52. Catalani B, Hamilton CS, Herron EW, Urman RD, Fox CJ, Kaye AD. Psychiatric agents and implications for perioperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28:167–81.
53. Sun YH, Dong YL, Wang YT, Zhao GL, Lu GJ, Yang J, Wu Sx, Gu Zx, Wang W. Synergistic Analgesia of Duloxetine and Celecoxib in the Mouse Formalin Test: A Combination Analysis. *PLoS One*. 2013; 8(10):e76603.
54. Guimarães LSP, Hirakata VN. Uso do modelo de equações de estimativas generalizadas na análise de dados longitudinais. *Rev HCPA Fac Med Univ Fed Rio Gd do Sul*. 2012;32:503–11.
55. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: A guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab*. 2012;10:486–9.
56. Myers J, Wielage RC, Han B, Price K, Gahn J, Paget MA, Happich M. The efficacy of duloxetine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and opioids in osteoarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:76.

57. Sun YH, Li HS, Zhu C, Hu W, Yang J, Zhao GL, Lu GJ, Wu SX, Dong YL. The analgesia effect of duloxetine on post-operative pain via intrathecal or intraperitoneal administration. *Neurosci Lett*. 2014;568:6-11.
58. Dong J, Li W, Wang Y. The effect of pregabalin on acute postoperative pain in patients undergoing total knee arthroplasty: A meta-analysis. Vol. 34, *International Journal of Surgery*. 2016. p. 148–60.
59. Peng C, Li C, Qu J, Wu D. Gabapentin can decrease acute pain and morphine consumption in spinal surgery patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 [cited 2017 Jun 4];96:e6463.
60. Dierking G, Duedahl TH, Rasmussen ML, Fomsgaard JS, Møiniche S, Rømsing J, Dahl JB. Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: A randomized, double-blind trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:322–7.
61. Xu JY, Chen QH, Liu SQ, Pan C, Xu XP, Han JB, Xie JF, Huang YZ, Guo FM, Yang Y, Qiu HB. The Effect of Early Goal-Directed Therapy on Outcome in Adult Severe Sepsis and Septic Shock Patients: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Anesth Analg*. 2016 Aug;123(2):371-81.
62. Yu L, Ran B, Li M, Shi Z. Gabapentin and Pregabalin in the Management of Postoperative Pain After Lumbar Spinal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* [Internet]. 2013 [cited 2017 Jun 16];38:1947–52.
63. Rai AS, Khan JS, Dhaliwal J, Busse JW, Choi S, Devereaux PJ, Clarke H. Preoperative pregabalin or gabapentin for acute and chronic postoperative pain among patients undergoing breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017 Oct;70(10):1317-1328.
64. Lam DMH, Choi S-W, Wong SSC, Irwin MG, Cheung C-W. Efficacy of Pregabalin in Acute Postoperative Pain Under Different Surgical Categories: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1944.
65. Hyer L, Scott C, Mullen CM, McKenzie LC, Robinson JS. Randomized double-blind placebo trial of duloxetine in perioperative spine patients. *J Opioid Manag*. 2015;11:147–55.
66. Butkovic D, Kralik S, Matolic M, Kralik M, Toljan S, Radesic L. Postoperative analgesia with intravenous fentanyl PCA vs epidural block after thoracoscopic

- pectus excavatum repair in children. *Br J Anaesth*. 2007;98:677–81.
67. Coura LEF, Manoel CHU, Poffo R, Bedin A, Westphal GA. Randomised, controlled study of preoperative eletroacupuncture for postoperative pain control after cardiac surgery. *Acupunct Med*. 2011;29:16–20.
 68. Minville V, Lubrano V, Bounes V, Pianezza A, Rabinowitz A, Gris C, Samil K, Fourcade O. Postoperative analgesia after total hip arthroplasty: patient-controlled analgesia versus transdermal fentanyl patch. *J Clin Anesth*. 2008;20(4):280–3.
 69. Law JD, Lehman RA, Kirsch WM. Reoperation after lumbar intervertebral disc surgery. *J Neurosurg*. 1978;48:259–63.
 70. Lehmann TR, LaRocca HS. Repeat lumbar surgery. A review of patients with failure from previous lumbar surgery treated by spinal canal exploration and lumbar spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 6:615–9.
 71. North RB, Campbell JN, James CS, Conover-Walker MK, Wang H, Piantadosi S, Rybock JD, Long DM. Failed back surgery syndrome: 5-year follow-up in 102 patients undergoing repeated operation. *Neurosurgery*. 1991;28(5):685-90.
 72. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, Wyche MQ, Padnos IW, Lavrova A, Kaye AD. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Curr Pain Headache Rep*. 2017 Jan;21(1):3.
 73. Carter NJ, McCormack PL. Duloxetine: a review of its use in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Drugs*. 2009;23(6):523-41.
 74. Sommer C, Alten R, Bär KJ, Bernateck M, Brückle W, Friedel E, Henningsen P, Petzke F, Tölle T, Üçeyler N, Winkelmann A, Häuser W. [Drug therapy of fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles]. *Schmerz*. 2017 Jun;31(3):274-284. doi: 10.1007/s00482-017-0207-0.
 75. Hegarty DA, Shorten GD. A Randomised, Placebo-controlled Trial of the Effects of Preoperative Pregabalin on Pain Intensity and Opioid Consumption following Lumbar Discectomy. *Korean J Pain*. 2011;24:22–30.
 76. Wang S-Y, Calderon J, Kuo Wang G. Block of Neuronal Na⁺ Channels by Antidepressant Duloxetine in a State-dependent Manner. *Anesthesiology*. 2010;113:1.

APÊNDICE/ANEXOS

PubMed ▾

Format: Abstract ▾

Full text links

See 1 citation found by title matching your search:

Clin J Pain. 2017 Oct;33(10):865-869. doi: 10.1097/AJP.0000000000000471.

Duloxetine as an Analgesic Reduces Opioid Consumption After Spine Surgery: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study.

Bedin A¹, Caldwell Bedin RA, Vieira JE, Ashmawi HA.

⊕ Author information

Abstract

OBJECTIVES: Multimodal analgesia is widely advocated for the control of perioperative pain in an effort to reduce the use of opioid. Duloxetine is a selective inhibitor of serotonin and norepinephrine reuptake with efficacy for chronic pain conditions. The primary objective of this study was to evaluate the efficacy of two 60 mg oral doses of duloxetine in terms of fentanyl consumption during the postoperative period in patients undergoing elective spine surgery.

MATERIALS AND METHODS: This study was prospective, double-blind, randomized, and placebo controlled. Patients received either 60 mg duloxetine or an identical placebo 1 hour before surgery and again the following morning. The study participants were allocated into 2 groups: Group C (control) participants received the placebo and Group D (duloxetine) participants received 60 mg duloxetine. The total consumption of fentanyl 48 hours after surgery was measured. Secondary end points were pain scores and the presence or absence of adverse effects, such as headache, nausea, vomiting, itching, dizziness, and drowsiness.

RESULTS: Demographic characteristics did not differ between groups. There was a significant difference in fentanyl consumption in the first 24 hours between Groups C and D (mean difference, 223.11±39.32 µg; P<0.001). Fentanyl consumption also differed between Groups C and D after 48 hours (mean difference, 179.35±32.55 µg; P<0.000). The pain scores over 48 hours did not significantly differ between groups. The incidence of side-effects was similar in both groups.

DISCUSSION: Duloxetine was effective as an adjunct for postoperative analgesia and reduced opioid consumption.

PMID: 28002086 DOI: 10.1097/AJP.0000000000000471

LinkOut - more resources

PubMed Commons

[PubMed Commons home](#)

0 comments

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **23/07/2014**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **181/14** intitulado: **“DULOXETINA COMO AGENTE ANALGÉSICO EM CIRURGIA SOBRE A COLUNA: AVALIAÇÃO PELO CONSUMO DE FENTANIL NA ANALGESIA CONTROLADA PELO PRÓPRIO PACIENTE”** apresentado pelo **Departamento de CIRURGIA**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEPFMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12).

Pesquisador (a) Responsável: Hazem Adel Ashmawi

Pesquisador (a) Executante: Antonio Bedin

CEP-FMUSP, 28 de Julho de 2014.

Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori
Vice-Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL MUNICIPAL SÃO JOSÉ/ HMSJ JOINVILLE/ SC

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Duloxetina e cirurgia ortopédica

Pesquisador: Antonio Bedin

Área Temática: Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

Versão: 4

CAAE: 04521612.5.1001.5362

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer:

431.035 **Data da Relatoria:**

21/10/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo clínico prospectivo, aleatório e duplo encoberto. O objetivo primário será avaliar a eficácia de duas doses orais de 60 mg de duloxetina na redução das necessidades de fentanil em pacientes submetidos a cirurgia eletivas sobre a coluna lombar, interessando somente um segmento, por doença degenerativa discal no Hospital Municipal São José e Centro Hospitalar Unimed de Joinville. O estudo será duplo encoberto, aleatório, controlado com placebo. Pacientes receberão duloxetina oral 60 mg ou cápsulas de placebo idênticas 1 hora antes da cirurgia e esta dosagem será repetida na manhã do dia seguinte.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo será avaliar a eficiência da duloxetina na redução da necessidade de fentanil em pacientes após cirurgia sobre a coluna.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco é baixo, pois o medicamento já é utilizado para tratamento de dor crônica, como neuropatia diabética e neuralgia pós-herpética, e apresenta poucos efeitos colaterais.

Os resultados obtidos com a pesquisa poderão contribuir com benefícios para a população que utiliza os serviços dessa instituição.

Endereço: Rua Plácido Gomes, 488

Bairro: Anita Garibaldi

CEP: 89.202-050

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3441-6629

Fax: (47)3441-6629

E-mail: cep.hmsj@yahoo.com.br

HOSPITAL MUNICIPAL SÃO JOSÉ/ HMSJ JOINVILLE/ SC

Continuação do Parecer: 431.035

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Se comprovada a eficácia do medicamento em reduzir a dose de opioides, poderá ser utilizada como coadjuvante da analgesia peri-operatória

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Esta emenda foi gerada para inclusão do pesquisador principal (Hazem A. Ashmawi) e manutenção do pesquisador (Antonio Bedin) como assistente e ainda para inclusão de uma instituição coparticipante (Hospital das Clínicas de São Paulo).

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Não se trata de "Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações", pesquisador retirou esta área temática ao gerar a Emenda.

JOINVILLE, 21 de Outubro de 2013

Assinado por:
Suely Keiko Kohara
(Coordenador)

Endereço: Rua Plácido Gomes, 488

Bairro: Anita Garibaldi

CEP: 89.202-050

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3441-6629

Fax: (47)3441-6629

E-mail: cep.hmsj@yahoo.com.br