



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Marlus Tavares Gerber

**Eficácia da analgesia perioperatória com Duloxetina na dor pós-hemorroidectomia:  
estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo controlado**

Florianópolis  
2021

Marlus Tavares Gerber

**Eficácia da analgesia perioperatória com Duloxetina na dor pós-hemorroidectomia:  
estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo controlado**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação  
em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa  
Catarina para a obtenção do título de Mestre em Ciências  
Médicas

Orientador: Prof. Getúlio Rodrigues de Oliveira F.º, Dr.

Coorientador: Prof. Humberto Fenner Lyra Jr., Dr.

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Gerber, Marlus Tavares

Eficácia da analgesia perioperatória com Duloxetina na dor pós-hemorroidectomia: estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo controlado / Marlus Tavares Gerber ; orientador, Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, coorientador, Humberto Fenner Lyra Junior, 2021.  
65 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. Hemorroidectomia. 3. Dor Pós-operatória. 4. Duloxetina. 5. Consumo de Morfina. I. de Oliveira Filho, Getúlio Rodrigues. II. Lyra Junior, Humberto Fenner. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas Novo. IV. Título.

Marlus Tavares Gerber

**Eficácia da analgesia perioperatória com Duloxetina na dor pós-hemorroidectomia: estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo controlado**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. José Mauro dos Santos, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Edevard José de Araújo, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas

---

Profª. Katia Lin, Dra.

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação

---

Prof. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, Dr.

Orientador

Florianópolis, 2021.

Este trabalho é dedicado à minha família e a todos os meus professores.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, força maior, responsável pelo milagre da vida e de todas as maravilhas que este mundo nos proporciona.

À minha amada esposa e companheira de vida, Flávia, pelo apoio, carinho e compreensão, especialmente durante o período do mestrado. Carrega em seu ventre mais um fruto do nosso amor e motivo para continuar melhorando a cada dia.

Ao meu querido filho, Otto, fonte de inspiração e de conforto que permite minha permanente renovação de espírito, obrigado por existir e fazer minha vida mais feliz.

Aos meus pais, Mara e Marlus, por todo o amor, incentivo à educação e principalmente por sempre me apoiarem em minhas decisões.

Aos meus irmãos, Muriel e Murilo, pela paciência e carinho nas horas mais críticas.

Ao meu orientador, Prof. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, idealizador deste trabalho, agradeço o tempo, paciência e conhecimentos dispensados durante a pós-graduação.

Ao meu colega e coorientador, Prof. Humberto Fenner Lyra Junior, pela constante parceria e orientação durante a realização da dissertação.

Aos demais colegas médicos do Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário, Prof. José Mauro dos Santos e Prof. João Carlos Costa de Oliveira, pelos constantes ensinamentos e por serem grandes exemplos pessoais e acadêmicos.

Aos profissionais que participaram deste projeto e o tornaram realidade: Fernanda Bomfati, Thomas Rolf Erdmann e Patrick Barcelos Gaspareto.

Aos demais funcionários do centro cirúrgico e enfermaria do Hospital Universitário pelo auxílio indispensável na realização dos procedimentos cirúrgicos e cuidados pós-operatórios.

## RESUMO

**Introdução:** A hemorroidectomia excisional é considerada o padrão-ouro no tratamento cirúrgico da doença hemorroidária, mas geralmente está associada a dor pós-operatória (PO) intensa. A duloxetina é amplamente utilizada para o controle da dor crônica. **Objetivos:** Avaliar o efeito da duloxetina, adicionada a um regime de analgesia multimodal, na dor pós-hemorroidectomia, no consumo de opioides e seus efeitos colaterais. **Método:** Sessenta e dois pacientes submetidos à hemorroidectomia participaram deste estudo prospectivo, randomizado e controlado. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber por via oral 60 mg de duloxetina ou placebo duas horas antes e 24 horas após a cirurgia. O desfecho primário foi a intensidade da dor em 12, 24 e 48 horas de PO, medida através da escala visual analógica da dor. Os desfechos secundários incluíram consumo de morfina e efeitos colaterais durante as primeiras 48 horas de PO. **Resultados:** Cinquenta e dois pacientes completaram o estudo (25 no grupo duloxetina e 27 no grupo placebo). A intensidade da dor diminuiu de 12 a 48 horas em ambos os grupos ( $p < 0,001$ ). No entanto, os escores de dor não diferiram entre a duloxetina e o placebo: 4,5; 3 – 7,0 vs. 5; 3,5 – 7,0,  $p = 0,68$  às 12 horas, 3,0; 2,0 – 5,0 vs. 3,0; 2,0 – 5,0,  $p = 0,56$  em 24 horas e 2,5; 1,75 – 3,75 vs. 1,5; 0,5 – 3,  $p = 0,08$  após 48 horas de PO. Além disso, o consumo de morfina não diferiu entre os grupos duloxetina e placebo: 4,0; 1,25 – 10,75 mg vs. 7,0; 1,0 – 12,0 mg,  $p = 0,68$  às 12 horas, 2,5; 0,25 – 8,0 mg vs. 3,0; 0,0 – 5,0 mg,  $p = 1,00$  em 24 horas e 0,5; 0,0 – 9,75 mg vs. 1,0; 0,0 – 8,0 mg,  $p = 0,58$  em 48 horas de PO. Não houve diferença estatística na prevalência de efeitos colaterais entre os grupos. **Conclusão:** Duloxetina em comparação ao placebo não diminuiu a intensidade da dor ou o consumo de morfina durante as primeiras 48 horas de PO.

**Palavras-chave:** Hemorroidectomia. Dor Pós-operatória. Duloxetina. Consumo de Morfina.

## ABSTRACT

**Introduction:** Excisional hemorrhoidectomy is considered the gold standard in the surgical treatment of hemorrhoidal disease, but it is usually associated with intense postoperative (PO) pain. Duloxetine is widely used for the control of chronic pain. **Objectives:** To evaluate the effect of duloxetine added to a multimodal analgesia regimen on posthemorrhoidectomy pain, opioid consumption, and side effects. **Method:** Sixty-two patients scheduled for hemorrhoidectomy participated in this prospective, randomized, controlled trial. Patients were randomly assigned to receive oral duloxetine 60 mg or placebo two hours before and 24 h after surgery. The primary outcome was pain intensity at 12, 24, and 48 hours postoperatively, measured on a visual analog pain scale. Secondary outcomes included morphine consumption and side effects during the initial 48 postoperative hours. **Results:** Fifty-two patients completed the study (25 in the duloxetine group and 27 in the placebo group). Pain intensity decreased from 12 through 48 hours in both groups ( $p < 0.001$ ). However, pain scores did not differ between duloxetine and placebo: 4.5; 3.0 – 7.0, vs. 5.0; 3.5 – 7.0,  $p = 0.68$  at 12 hours, 3.0; 2.0 – 5.0 vs. 3.0; 2.0 – 5.0,  $p = 0.56$  at 24 hours, and 2.5; 1.75 – 3.75 vs. 1.5; 0.5 – 3.0,  $p = 0.08$  at 48 hours. Also, morphine consumption did not differ between duloxetine and placebo groups: 4.0; 1.25 – 10.75 mg vs. 7.0; 1.0 – 12.0 mg,  $p = 0.68$  at 12 hours, 2.5; 0.25 – 8.0 mg vs. 3.0; 0.0 – 5.0 mg,  $p = 1.00$  at 24 hours, and 0.5; 0.0 – 9.75 mg vs. 1.0; 0.0 – 8.0 mg,  $p = 0.58$  at 48 hours PO. Side effects did not differ between groups. **Conclusion:** Duloxetine compared to placebo did not decrease pain intensity or morphine consumption during the first 48 hours PO.

**Keywords:** Hemorrhoidectomy. Postoperative Pain. Duloxetine. Morphine Consumption.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sistema de Bomba de Seringa de Infusão Perfusor® Space Acoplado ao Kit Space PCA.....	26
Figura 2 – Fluxograma CONSORT .....	30

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos, graduação da DH e sintomas pré-operatórios dos pacientes submetidos à hemorroidectomia por grupo.....	31
Tabela 2 – Distribuição dos pacientes submetidos à hemorroidectomia segundo o grupo e o grau de escolaridade .....	32
Tabela 3 – Intensidade da dor, pela escala visual analógica, nos pacientes submetidos à hemorroidectomia segundo o grupo e o intervalo de tempo PO.....	33
Tabela 4 – Consumo de morfina, em miligramas, nos pacientes submetidos à hemorroidectomia segundo o grupo e o período em horas após o término da cirurgia.....	34
Tabela 5 – Prevalência de efeitos colaterais nos pacientes submetidos à hemorroidectomia segundo o grupo.....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES – Anti-Inflamatórios Não Esteroidais

APE – Analgesia Preemptiva

ASA – *American Society of Anesthesiologists*

CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

cm – Centímetro

CONSORT – *Consolidated Standards of Reporting Trials*

CPTJ – Cirurgia de Prótese Total de Joelho

DH – Doença Hemorroidária

DP – Desvio-Padrão

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

EV – Endovenosa

EVA – Escala Visual Analógica

FDA – *Food and Drug Administration*

G – *Gauges*

g – Grama

h – Horas

HU-UFSC – Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina

IMC – Índice de Massa Corpórea

kg – Quilograma

m – Metro

mg – Miligrama

mL – Mililitro

m<sup>2</sup> – Metro-Quadrado

PCA – *Patient-Controlled Analgesia* (Analgesia Controlada Pelo Paciente)

PO – Pós-Operatório

ReBEC – Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

SNC – Sistema Nervoso Central

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

SRPA – Sala de Recuperação Pós-Anestésica

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDM – Transtorno Depressivo Maior

TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral Alfa

$\alpha$  – Alfa

$\beta$  – Beta

$\mu\text{g}$  – Micrograma

$\chi^2$  – Qui-quadrado

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
1.1	HIPÓTESES DO ESTUDO.....	20
<b>1.1.1</b>	<b>Hipótese alternativa.....</b>	<b>20</b>
<b>1.1.2</b>	<b>Hipótese nula.....</b>	<b>20</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	21
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	21
<b>3</b>	<b>MÉTODO .....</b>	<b>22</b>
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	22
3.2	ASPECTOS ÉTICOS .....	22
3.3	PARTICIPANTES.....	22
<b>3.3.1</b>	<b>Critérios de inclusão .....</b>	<b>22</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Critérios de exclusão.....</b>	<b>23</b>
3.4	RANDOMIZAÇÃO E OCULTAÇÃO DA ALOCAÇÃO .....	23
3.5	INTERVENÇÕES .....	23
<b>3.5.1</b>	<b>Regime de internação e preparo dos pacientes .....</b>	<b>23</b>
<b>3.5.2</b>	<b>Preparo das cápsulas .....</b>	<b>24</b>
<b>3.5.3</b>	<b>Administração da medicação.....</b>	<b>24</b>
<b>3.5.4</b>	<b>Procedimentos anestésicos .....</b>	<b>24</b>
<b>3.5.5</b>	<b>Procedimentos cirúrgicos.....</b>	<b>25</b>
<b>3.5.6</b>	<b>Analgesia pós-operatória.....</b>	<b>25</b>
<i>3.5.6.1</i>	<i>Analgesia controlada pelo paciente.....</i>	<i>26</i>
<b>3.5.7</b>	<b>Regime de alta hospitalar.....</b>	<b>27</b>
3.6	COLETA DE DADOS .....	27
<b>3.6.1</b>	<b>Demográficos.....</b>	<b>27</b>
<b>3.6.2</b>	<b>Cirurgia .....</b>	<b>27</b>
<b>3.6.3</b>	<b>Avaliação da dor pós-operatória .....</b>	<b>27</b>
<b>3.6.4</b>	<b>Avaliação do consumo de morfina .....</b>	<b>27</b>
<b>3.6.5</b>	<b>Eventos adversos.....</b>	<b>28</b>
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28

3.7.1	Cálculo da amostra .....	28
3.7.2	Programa estatístico .....	29
4	RESULTADOS .....	30
5	DISCUSSÃO .....	36
6	CONCLUSÃO.....	43
	REFERÊNCIAS.....	44
	APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido .....	50
	APÊNDICE B – Protocolo para coleta de dados .....	54
	ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP .....	56
	ANEXO B – Registro do estudo no ReBEC .....	60
	ANEXO C – Escala visual analógica da dor .....	65

## 1 INTRODUÇÃO

A doença hemorroidária (DH) é uma afecção frequente, acometendo cerca de 4,0% da população mundial e é considerada uma das principais enfermidades da Coloproctologia (1-3). Incide igualmente em ambos os sexos, principalmente na faixa etária entre 30 e 60 anos (4, 5).

A causa da DH é o prolapso dos coxins hemorroidários localizados no canal anal, que são formados por plexos vasculares com anastomoses arteriovenosas, musculatura lisa e tecido conjuntivo fibroelástico (1, 6). Esses coxins são distribuídos anatomicamente em três posições: lateral esquerda, anterolateral direita e posterolateral direita. De acordo com sua origem em relação à linha pectínea são classificadas em hemorroidas externas ou internas (7). Estas são ainda classificadas em graus I, II, III e IV (4, 8).

A DH tem como fatores predisponentes a história familiar, dieta e hábitos culturais, existe uma tendência familiar que pode estar ligada aos hábitos culturais e dietéticos. Dietas pobres em resíduos, consumo excessivo de cafeína, álcool e condimentos podem estar relacionados com a evolução da doença (9, 10).

As manifestações clínicas mais frequentes da DH são: sangramento, prolapso, dor associada com trombo hemorroidário ou prurido. O tratamento clínico consiste em aumento da ingestão de fibras e líquidos e uso de agentes tópicos. O tratamento cirúrgico é indicado nos casos onde houve falha do manejo conservador, o que ocorre em 5-10% dos pacientes, e é a terapia de escolha naqueles com hemorroidas de terceiro e quarto graus, sintomáticas, ou com quadros agudos que não melhoraram com outra terapêutica (9).

A hemorroidectomia excisional é considerada o padrão-ouro no tratamento cirúrgico da DH, sendo as técnicas de Ferguson (hemorroidectomia fechada) e Milligan-Morgan (hemorroidectomia aberta) as mais realizadas no mundo (11, 12).

Na técnica fechada é realizada uma incisão elíptica no tecido hemorroidário externo que se estende proximalmente através da linha pectínea até o limite superior das hemorroidas. Deve-se ter o cuidado de realizar uma elipse estreita e remover somente o anoderma redundante e o tecido hemorroidário. A ferida é fechada com sutura contínua com fio absorvível. Geralmente os três mamilos hemorroidários são tratados. Esta técnica é efetiva em 95% dos casos, sendo a infecção de ferida operatória muito rara (11, 13).

A técnica aberta é mundialmente difundida e preferida por muitos cirurgiões. A parte inicial do procedimento é semelhante a técnica fechada, com incisão em raquete dos mamilos hemorroidários, ligadura do pedículo vascular, porém sem o fechamento da ferida, respeitando

a ponte cutaneomucosa de no mínimo um quarto de polegada (aproximadamente 0,63 cm) entre as feridas (12).

Metanálise comparando ambas, evidenciou que a última está associada à maior dor no pós-operatório, maior risco de sangramento e cicatrização mais prolongada (14). De uma maneira geral, as complicações das hemorroidectomias convencionais são retenção urinária, sangramento, estenose anal, infecção, incontinência e dor pós-operatória (9, 10, 14).

Embora tais técnicas tenham bons resultados e baixa morbidade, elas geralmente estão associadas à intensa dor pós-operatória, que em muitos casos é um fator limitante para sua execução devido ao receio do paciente. A dor pós-operatória em hemorroidectomias pode variar em intensidade e frequência, e diversas abordagens terapêuticas cirúrgicas e medicamentosas têm sido propostas para evitá-la ou minimizá-la (15).

Além de problemas psicológicos, a dor pós-operatória promove um atraso na recuperação, no retorno laboral, as atividades diárias e aumenta muito os custos hospitalares (16).

A dor pós-hemorroidectomias possui dois componentes principais: o desconforto da incisão cirúrgica no ânus, derme sensível, dor na pele perianal e espasmo reflexo do esfíncter anal interno. Ela é caracterizada como de forte intensidade e é descrita como agonizante e constante, tendo um pico excruciante durante a primeira evacuação. É mais intensa nos primeiros sete dias após a cirurgia, principalmente nas 48 horas iniciais. Essa dor é o principal motivo para a postergação do tratamento entre os pacientes com indicação cirúrgica (17, 18).

A dor no período pós-operatório é do tipo aguda, causada por vários fatores e necessita de uma abordagem terapêutica multimodal a fim de ampliar o espectro de atuação e efeito do tratamento analgésico (17-20).

A analgesia multimodal utiliza duas ou mais modalidades de drogas para o manejo da dor aguda, o que aumenta o efeito analgésico e minimiza os riscos dos efeitos adversos. A abordagem mais utilizada atualmente na analgesia pós-operatória multimodal baseia-se principalmente na combinação de opioides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), dipirona, administração perioperatória de anestésicos locais, anestesia subaracnoidea e uso de pequenas doses de quetamina (18-21).

Cada uma dessas medicações possui suas complicações e efeitos colaterais. Os opioides causam náuseas, vômitos, sedação excessiva, depressão respiratória, prurido e retenção urinária. Os AINES têm efeitos gastrointestinais adversos e aumentam a ocorrência de

sangramento. As técnicas de intervenção, como a analgesia subaracnoidea, trazem o risco de hipotensão e toxicidade de anestésicos locais e a quetamina é psicotoxigênica (22).

Pacientes têm necessidades e sensibilidades individuais aos opioides, motivo pelo qual o tradicional conceito de doses fixas, em regime “se necessário”, empregado há muito tempo, tem se mostrado pouco eficaz. Outro fator complicador é a desobediência aos horários de administração dos analgésicos e das doses preconizadas nos esquemas terapêuticos, ignorando as características farmacocinéticas dos medicamentos (23, 24).

O uso de técnicas mais sofisticadas, como analgesia controlada pelo paciente (*patient-controlled analgesia* - PCA), torna-se a uma opção para o manejo adequado de algumas situações na prática clínica. Esse método de analgesia diminui os riscos inerentes à ocorrência de efeitos colaterais dos analgésicos opioides, respeitando as características individuais dos pacientes e passou progressivamente a fazer parte da rotina de vários hospitais e, na atualidade, é largamente utilizado e difundido em centros de referência mundial (25).

A utilização da bomba de PCA ganhou ampla aceitação como método padrão de tratamento da dor pós-operatória. Além de fornecer alívio da dor, a PCA também é amplamente utilizada para avaliar a eficácia analgésica (26). Sechzer sugeriu a aplicação de PCA para analgesimetria, afirmando que a demanda analgésica seria uma medida de dor e que novos analgésicos e terapias para a dor poderiam ser avaliados pela comparação das respectivas demandas analgésicas em estudos adequadamente desenhados. Com isso, o uso da analgesimetria de PCA em estudos da dor para avaliação de novos medicamentos e métodos tornou-se muito popular (27).

As bombas de PCA são equipamentos de infusão que permitem diversas modalidades de programação. Através de dispositivo para solicitação de *bolus* de demanda, o paciente participa ativamente na determinação das doses de analgésico que lhe serão oferecidos. Várias modalidades de programação são possíveis, sendo bastante controversa a utilização de taxas de infusão contínua de analgésico associadas aos *bolus* de demanda, que é aceita por alguns autores, enquanto outros a consideram perigosa por aumentar a ocorrência de efeitos colaterais (28, 29).

Conforme descrito por Kissin, níveis usados para analgesimetria mais comumente utilizam morfina em uma dose de *bolus* de 1,0-1,5 mg, *lock-out* de 5-10 min, e limite em 4 horas de 30-40 mg. No entanto, outros opioides (fentanil, alfentanil) também podem ser usados.

A analgesimetria da PCA tem sido utilizada em vários tipos de estudos, não apenas para avaliação do efeito analgésico de novos fármacos, mas também para avaliação de

modalidades de tratamento como bloqueios de nervos e estimulação elétrica nervosa transcutânea ou para confirmação de novos conceitos, como a analgesia preemptiva (APE). É amplamente empregada para a análise de combinações medicamentosas e abordagens multimodais para o tratamento da dor. Dentre os vários grupos de analgésicos estudados com o uso de analgesimetria de PCA, os AINES são os mais utilizados (26).

Nos últimos anos, um progresso substancial na compreensão dos mecanismos da dor aguda levou a novos conceitos de tratamento. Um dos fatores envolvidos na dor pós-operatória e que está sendo muito estudado por pesquisadores é a liberação de substâncias nos tecidos já lesados, iniciando assim a hiperexcitabilidade medular, que perpetua e aumenta a dor pós-operatória (30). Essas substâncias mediadoras da dor seriam: as purinas, aminas (serotonina, histamina), eicosanoides (prostaglandinas e leucotrienos), citocinas (interleucinas e TNF- $\alpha$ ), fatores de crescimento, radicais livres e peptídeos (cininas, taquicininas e endotelinas). Alguns destes mediadores sensibilizam nociceptores funcionais, enquanto outros ativam nociceptores normalmente silenciosos (31). Estudos epidemiológicos sugerem que a dor pode ser um indicador de risco para o início do transtorno depressivo e de ansiedade, através de neurotransmissores como o glutamato, noradrenalina e a serotonina (32, 33).

Foi demonstrado que a sensibilização dos neurônios do corno dorsal após lesão tecidual leva à hiperalgesia ou alodinia, e assim se considera que este processo desempenha um papel fundamental na cronificação da dor após um estímulo nocivo (34).

A duloxetina é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina e noradrenalina que tem sido utilizado para tratamento de depressão, distúrbios de ansiedade, neuropatia diabética e fibromialgia de depressão. Tanto a serotonina quanto a noradrenalina têm ação neurotransmissora importante nas vias descendentes inibitórias de dor no Sistema Nervoso Central (SNC), reduzindo a transmissão dos sinais de dor dos receptores localizados na periferia. Ela tem ação inibitória na dor de origem central provavelmente relacionada com a potencialização da atividade serotoninérgica e noradrenérgica no SNC (35, 36).

Múltiplos mecanismos têm sido propostos para o efeito analgésico da duloxetina na dor aguda em modelos animais. A duloxetina administrada sistemicamente parece aumentar os níveis de noradrenalina e serotonina espinhais e ativar os receptores 5-HT<sub>2A</sub> ou  $\alpha$ <sub>2</sub>-noradrenérgicos espinhais, além de inibir as correntes de sódio neuronais na medula espinhal de ratos (37, 38). Evidências para uma ação periférica da duloxetina também foram fornecidas em um estudo que demonstrou que a duloxetina administrada localmente por via subcutânea evitou a anti-hiperalgesia cutânea após incisão na pele em animais (39).

Apesar de existirem diversos estudos demonstrando a eficácia da duloxetina para tratamento da dor crônica, poucos abordaram o tratamento da dor aguda pós-operatória e realizados em cirurgias ortopédicas, ginecológicas e de mama (35, 36, 40-46).

Atualmente, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprova o uso de duloxetina para transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade, neuropatia diabética e fibromialgia (35). Em humanos, a duloxetina administrada por via oral é bem absorvida com concentrações plasmáticas máximas ocorrendo 6 horas após a administração. A ingestão com alimentos retarda o pico de concentração em 6 a 10 horas e diminui marginalmente a extensão da absorção. Não há diferença clinicamente importante nos parâmetros farmacocinéticos das doses matinais e vespertinas. A duloxetina é altamente ligada às proteínas, não sendo esta afetada pela insuficiência renal ou hepática. As principais vias de biotransformação para duloxetina envolvem a oxidação do anel naftil seguida pela conjugação e posterior oxidação. Os metabólitos circulantes não são farmacologicamente ativos. A meia-vida média da duloxetina é de 12 horas e o *clearance* plasmático médio é de 101 l/h. A maior parte da duloxetina é excretada na urina como metabólitos da duloxetina e pequena porção é excretada nas fezes (47).

Os efeitos adversos mais comuns da duloxetina geralmente são associados com o uso crônico e desaparecem após algumas semanas, sendo eles: constipação intestinal, boca seca, náusea, dor de cabeça, diarreia, vômito, hiporexia, perda de peso, cansaço, tontura, sonolência, taquicardia, vertigem, entre outros (47, 48).

Alguns estudos sugerem que a duloxetina diminui a dor pós-operatória aguda e auxilie na recuperação do paciente; a duloxetina sistêmica parece ter efeitos analgésicos perioperatórios; ela também atua como um inibidor da recaptção da serotonina-norepinefrina, sendo possível que previna problemas emocionais transitórios no período perioperatório; e finalmente, adicionado a isso pode resultar em melhores escores de independência física e emocional após a cirurgia (36, 49, 50).

O uso da duloxetina na abordagem multimodal para diminuição da dor aguda pós-operatória nas hemorroidectomias ainda não foi estudado. Trata-se de um fármaco com ação comprovadamente eficaz na redução da dor de doenças crônicas. Portanto, se confirmadas essas possibilidades, seu emprego na analgesia multimodal em hemorroidectomias pode contribuir para melhores resultados no controle da dor pós-operatória, na recuperação dos pacientes, na qualidade da assistência e com diminuição dos custos hospitalares nesse tipo de procedimento.

## 1.1 HIPÓTESES DO ESTUDO

### 1.1.1 Hipótese alternativa (H1)

A duloxetina na dose de 60 mg administrados por via oral, duas horas antes e 24 h após a cirurgia a pacientes submetidos a hemorroidectomias diminui a intensidade da dor nas primeiras 48 h do período pós-operatório (PO), durante a primeira evacuação e no oitavo dia de PO, bem como diminui o consumo de morfina nas primeiras 48 h do período PO quando comparada ao placebo.

### 1.1.2 Hipótese nula (H0)

A duloxetina na dose de 60 mg administrados por via oral, duas horas antes e 24 h após a cirurgia a pacientes submetidos a hemorroidectomias não diminui a intensidade da dor nas primeiras 48 h do período PO, nem durante a primeira evacuação e nem no oitavo dia de PO, bem como não diminui o consumo de morfina nas primeiras 48 h do período PO quando comparada ao placebo.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar o efeito analgésico e eventos adversos da administração por via oral da duloxetina, no período perioperatório de hemorroidectomias excisionais, comparando a com o placebo.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Medir e comparar a intensidade da dor PO utilizando a escala visual analógica (EVA) nas primeiras 48 h, durante a primeira evacuação e no oitavo dia de PO entre os grupos que receberam duloxetina e placebo.

Medir e comparar o consumo de morfina em miligrama no PO utilizando os dados da bomba de PCA nas primeiras 48h entre os grupos que receberam duloxetina e placebo.

Verificar a prevalência e frequência de efeitos colaterais entre os grupos que receberam duloxetina ou placebo.

## **3 MÉTODO**

### **3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Trata-se de ensaio clínico de tratamento, prospectivo, randomizado, controlado com placebo, duplo-cego, paralelo, com dois braços, em pacientes submetidos à hemorroidectomia sob anestesia subaracnoidea. O trabalho foi realizado pelos Serviços de Coloproctologia e Anestesiologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC).

### **3.2 ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, sob o parecer nº 2.722.942, em 19 de junho de 2018, CAAE – 89796418.5.0000.0121 (Anexo A). Os participantes que concordaram em participar do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) em obediência à resolução nº 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (Apêndice A). O estudo foi devidamente cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) sob o nº RBR-9pdgms, em 08 de outubro de 2020 (Anexo B), e está de acordo com o *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) (51).

### **3.3 PARTICIPANTES**

Entre 01 de abril de 2019 e 30 de novembro de 2020, 62 pacientes foram avaliados segundo os critérios de inclusão e exclusão para participar do estudo. Destes, 55 participantes foram incluídos na amostra do estudo após leitura e assinatura do TCLE.

#### **3.3.1 Critérios de inclusão**

Pacientes submetidos à hemorroidectomia eletiva, sob anestesia subaracnoidea, por DH grau II, III ou IV sintomática, com idade entre 18 e 65 anos.

### 3.3.2 Critérios de exclusão

Pacientes menores de 18 e maiores de 65 anos; cirurgia de urgência ou emergência; histórico de cirurgia orifical ou doença anorretal concomitante; insuficiência renal, hepática ou coagulopatia; gestantes; portadores de doença psiquiátrica ou distúrbios cognitivos; histórico de abuso de drogas ou álcool; antecedente de dor crônica ou ingestão diária de opioides; pacientes com classificação de risco cirúrgico pela *American Society of Anesthesiologists* (ASA) III e IV; que recusem ou tenham alguma contraindicação à realização de anestesia subaracnoidea; alergia conhecida à duloxetina ou à outras drogas utilizadas no estudo.

### 3.4 RANDOMIZAÇÃO E OCULTAÇÃO DA ALOCAÇÃO

A randomização foi realizada antes do recrutamento dos participantes por pesquisador que não participou em nenhuma outra etapa do estudo. Foram randomizados 60 participantes. Os participantes foram alocados, em blocos de 6 (3:3), aos grupos do estudo (duloxetina ou placebo) usando números aleatórios gerados eletronicamente (<https://www.randomizer.org>).

As cápsulas idênticas contendo duloxetina ou placebo foram acondicionadas em envelopes opacos e lacrados numerados sequencialmente por farmacêutico não envolvido no estudo segundo a lista de alocação dos pacientes aos grupos. Os envelopes só foram abertos no momento da administração da medicação.

Nenhum investigador envolvido na cirurgia, anestesia e coleta de dados pós-operatório conhecia o grupo a que o paciente pertencia. O investigador principal tomou conhecimento da alocação dos pacientes após o término da coleta de dados, durante as análises estatísticas.

### 3.5 INTERVENÇÕES

#### 3.5.1 Regime de internação e preparo do paciente

Todos os pacientes internaram na véspera do procedimento quando foi realizada a anamnese completa, além de explicações sobre os procedimentos, PO e funcionamento da bomba de PCA. Para a realização do procedimento os pacientes não foram submetidos a preparo intestinal, apenas jejum de 8 h.

### 3.5.2 Preparo das cápsulas

Para assegurar o cegamento do estudo, as cápsulas idênticas contendo placebo (500 mg de amido de milho) ou duloxetina (Velija®, Libbs Farmacêutica Ltda, São Paulo) de 60 mg, foram confeccionadas por farmácia de manipulação, tendo validade de 180 dias.

### 3.5.3 Administração das medicações

De acordo com a randomização, os pacientes receberam as cápsulas de placebo ou duloxetina 60mg via oral, fornecidas pela farmácia hospitalar 2 horas antes da cirurgia e a mesma medicação 24 horas após o procedimento, administradas por técnico de enfermagem não envolvido no estudo.

### 3.5.4 Procedimentos anestésicos

A técnica anestésica foi padronizada e realizada por um único médico anesthesiologista.

Ao chegarem à sala cirúrgica, os pacientes foram monitorizados com pressão arterial não invasiva, cardioscópio e oximetria de pulso. Realizada a punção venosa com cateter 20 G para a administração de solução de Ringer Lactato e antibioticoprofilaxia com cefalosporina de segunda geração (cefotaxima). Foram administrados por via endovenosa (EV) midazolam 0,03 mg.kg<sup>-1</sup> e fentanil 1 µg.kg<sup>-1</sup>.

A anestesia subaracnoidea foi realizada com o paciente em posição sentada, após antisepsia da região lombar com clorexidina alcoólica 2%. A punção subaracnoidea foi feita com agulha de Quincke 27 G nos espaços intervertebrais L3-L4, L4-L5 ou L5-S1. A localização da agulha no espaço subaracnoidea foi confirmada pelo refluxo de líquido, sendo injetada bupivacaína hiperbárica 10 mg. Após a injeção os pacientes permaneceram na posição sentada durante 5 minutos. Antes do início da cirurgia os pacientes receberam cetoprofeno 100 mg EV e dipirona 2 g EV, além da profilaxia antiemética com ondansetrona 4 mg EV após o término da cirurgia.

### 3.5.5 Procedimentos cirúrgicos

Após o bloqueio anestésico, os pacientes foram colocados na posição de canivete (*jackknife's position*). A técnica cirúrgica utilizada foi a hemorroidectomia fechada com bisturi diatérmico, realizada de maneira padronizada (ressecção dos três mamilos hemorroidários - anterior direito, posterior direito e lateral esquerdo, iniciando sempre pelo mais volumoso), por apenas um cirurgião.

Realizada então, assepsia e antissepsia com clorexidine alcoólica e colocação dos campos operatórios, toque digital suave do reto e introdução de um afastador anal, ambos com geleia de lidocaína à 2% e posteriormente o pinçamento e tração do mamilo hemorroidário externo com uma pinça de Allis e do mamilo interno com uma pinça de Kelly. A seguir, foi feita uma incisão triangular de base externa, a partir do anoderma, englobando a pele e o tecido subcutâneo. O mamilo hemorroidário foi dissecado com o auxílio do eletrocautério, em sentido proximal. Posteriormente, procedeu-se a ligadura do pedículo hemorroidário por transfixação, com um fio de catgut cromado 0, e a excisão do mamilo. Após a hemostasia, a ferida foi fechada por sutura contínua com fio de poliglecaprone 25 (Monocryl®) 3-0, a partir da mucosa até o anoderma, com ancoragem no tecido conjuntivo, para evitar espaço morto.

Os mesmos procedimentos foram repetidos sequencialmente nos outros dois mamilos, respeitando a ponte cutaneomucosa entre as feridas de pelo menos 1 cm.

Após o término da cirurgia, os pacientes foram encaminhados para a sala de recuperação pós-anestésica (SRPA).

### 3.5.6 Analgesia pós-operatória

A prescrição analgésica pós-operatória foi padronizada e constituída por cetoprofeno 100 mg de 12/12 h e dipirona 2 g 6/6 h, ambas EV, por 48 horas.

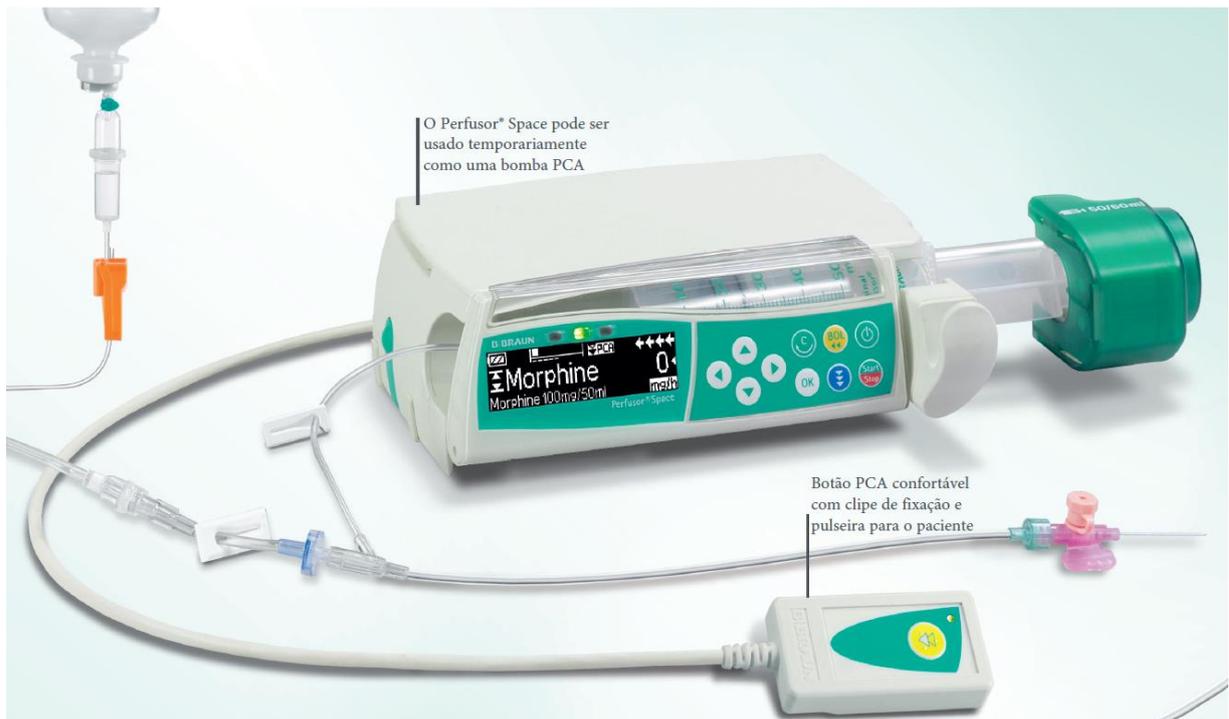
Além da analgesia padrão, todos os pacientes utilizaram analgesia controlada pelo paciente conforme descrito a seguir.

### 3.5.6.1 Analgesia controlada pelo paciente (PCA)

Na SRPA, após os pacientes serem instruídos sobre o acionamento da bomba de PCA (Sistema de Bomba de Seringa de Infusão Perfusor® Space - BBraun®) (Figura 1), foi iniciada a analgesia controlada pelo paciente utilizando o seguinte protocolo:

- Solução: sulfato de morfina 1 mg.mL<sup>-1</sup>, 50 mL;
- Infusão de base: nenhuma;
- Bolus* de demanda: 1 mL;
- Tempo de intervalo (*lock-out time*): 5 minutos;
- Dose máxima em 1 hora: 8 mg.

**Figura 1** – Sistema de Bomba de Seringa de Infusão Perfusor® Space Acoplado ao Kit Space PCA.



FONTE: BBraun, 2019.

### 3.5.7 Regime de alta hospitalar

Todos os pacientes foram de alta hospitalar após 48 h da cirurgia, quando receberam receita padronizada de dipirona 500mg 6/6 h por 7 dias, nimesulida 100mg 12/12 h por 6 dias e tramadol 100 mg se necessário, todos via oral. Além disso, foi agendado retorno ambulatorial

no 8° PO com orientação de procurar o Serviço de Emergência Cirúrgica do HU-UFSC caso houvesse alguma intercorrência nesse intervalo de tempo.

### 3.6 COLETA DE DADOS

#### 3.6.1 Demográficos

A coleta dos dados demográficos seguiu um protocolo (Apêndice B) no qual foram analisadas as informações referentes à idade, gênero, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), grau de instrução, classificação da ASA, tabagismo, comorbidades associadas, uso de medicações e sintomas pré-operatórios da DH.

#### 3.6.2 Cirurgia

Foram coletados os dados referentes ao tempo total do procedimento cirúrgico, permanência na sala de cirurgia, além da graduação da DH (Apêndice B).

#### 3.6.3 Avaliação da dor pós-operatória

Para a avaliação da dor PO foi utilizada a EVA de 10 cm onde 0 (zero) significa nenhuma dor e 10 (dez) a pior dor imaginável (Anexo C). A mensuração foi realizada na chegada do paciente à SRPA, após 12, 24 e 48 horas do procedimento e durante a primeira evacuação. Por fim, foi analisado o escore de dor durante o retorno ambulatorial, no 8° PO.

#### 3.6.4 Avaliação do consumo de morfina

O consumo de morfina nas primeiras 48 h pós-hemorroidectomia foi verificado conforme os parâmetros computadorizados da bomba de PCA (número de solicitações, dose total e número de solicitações não atendidas), extraídos dessa por técnico da BBraun em formato de tabela do Excel®.

### 3.6.5 Eventos adversos

Eventuais eventos adversos (sonolência, náuseas, vômitos, distúrbios visuais, boca seca entre outros) foram questionados nos momentos de mensuração da dor e anotados no protocolo de coleta de dados.

## 3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Estatísticas descritivas foram calculadas para os dados característicos dos pacientes. Todas as variáveis contínuas foram apresentadas como média  $\pm$  desvio-padrão (DP) ou mediana; 25<sup>o</sup> – 75<sup>o</sup> percentis e as variáveis categóricas como frequência (percentual %).

A distribuição das variáveis contínuas foi avaliada por meio dos testes de Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk e Lilliefors. As variáveis contínuas normalmente distribuídas foram comparadas entre os grupos usando testes t de Student não pareados.

O teste de Friedman, com correção de Bonferroni, foi usado para comparar os escores de dor dentro dos grupos e o consumo de morfina em 12, 24 e 48 horas de PO. Os testes de Mann-Whitney foram usados para comparar os escores de dor e o consumo de morfina em cada ocasião de medição. Os coeficientes d de Cohen foram estimados para comparações entre grupos como medidas de tamanho do efeito.

As associações entre as variáveis categóricas e os tratamentos foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou teste exato de Fisher.

### 3.7.1 Cálculo da amostra

Para o cálculo amostral foi considerado como tamanho do efeito uma diferença de 30 mm nos escores da dor pela EVA medido repetidamente às 12, 24 e 48 horas de PO, entre os grupos duloxetina e placebo. DP de 20 mm dos escores de dor, probabilidade de erro tipo I ( $\alpha$ ) de 5% e probabilidade de erro tipo II ( $\beta$ ) de 10% foram assumidos. Conseqüentemente, 27 pacientes teriam que ser inscritos em cada grupo. Embora tamanhos de efeito acima de três DP tenham sido associados ao tratamento com duloxetina na dor PO (35, 52), a maioria dos estudos anteriores relatou diferenças médias padronizadas entre 0,65 e 2,5 DP (média = 1,2 DP), favorecendo o tratamento com duloxetina (46, 49, 53-55).

Para cálculos de tamanho de amostra com base no desfecho secundário, um tamanho de efeito igual a 1,2 DP,  $\alpha = 5\%$  e  $\beta = 10\%$  foram assumidos. Assim, o tamanho total de amostra estimado foi de 34 indivíduos (17 em cada grupo). Com base no desfecho primário e considerando as possíveis perdas, 60 pacientes foram randomizados.

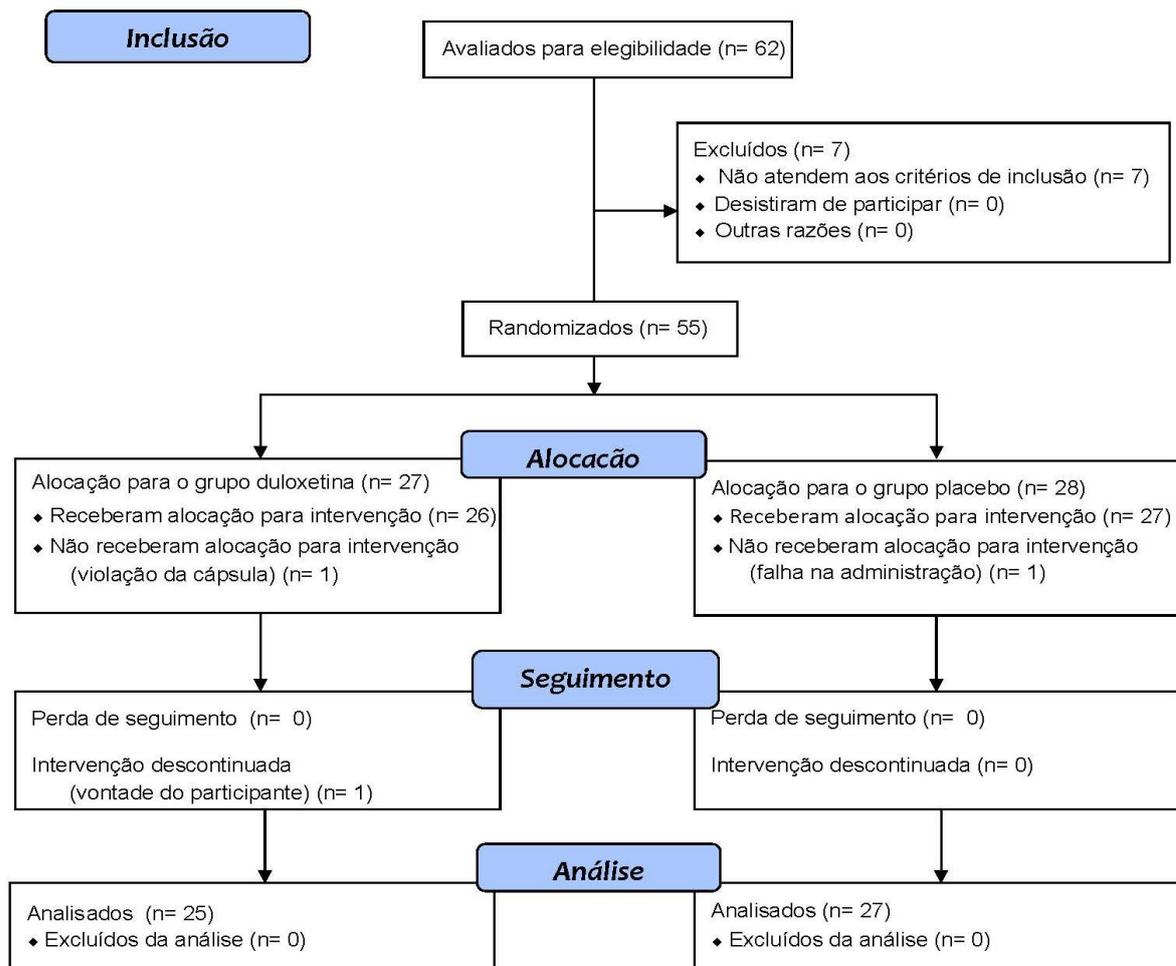
### **3.7.2 Programa estatístico**

A análise estatística foi realizada através do programa SPSS v 27.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os cálculos do tamanho da amostra foram realizados utilizando o *software* G\*Power 3 (56). Probabilidades de erro tipo I menores que 5% foram consideradas significativas.

## 4 RESULTADOS

Foram submetidos à hemorroidectomias 62 pacientes, no período entre 01 de abril de 2019 e 30 de novembro de 2020 no HU-UFSC. Não preencheram critérios para participação no trabalho 7 pacientes (cirurgias de urgência), sendo selecionados inicialmente 55 participantes. Destes, 3 foram excluídos no decorrer do trabalho: um participante teve abertura espontânea da cápsula anterior à sua administração, outro por falha na administração pelo técnico de enfermagem responsável e o último optou por abandonar o estudo durante a sua realização. Após o recrutamento e final da coleta de dados, foram revelados os grupos aos quais os 52 pacientes pertenciam, restando 27 no grupo placebo e 25 no grupo duloxetine (Figura 2).

**Figura 2** – Fluxograma CONSORT.



FONTE: CONSORT, 2010.

Conforme exposto na Tabela 1, os grupos foram homogêneos em relação as características demográficas e cirúrgicas.

**Tabela 1** - Dados demográficos, graduação da DH e sintomas pré-operatórios dos pacientes submetidos à hemorroidectomia por grupo.

	<b>Duloxetina (n = 25)</b>	<b>Placebo (n = 27)</b>	<b>p</b>
Idade (anos)	46,08 ± 11,07	50,41 ± 8,56	0,12
Gênero (masculino/feminino)	14/11	15/12	0,97
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	27,53 ± 4,77	28,16 ± 5,26	0,65
Classificação da <i>ASA</i>			0,17
I	11 (44,0%)	7 (35,0%)	
II	14 (56,0%)	20 (65,0%)	
Tabagismo (passado/presente)	14 (56,0%)	12 (44,4%)	0,64
Grau da DH			0,65
II	4 (16,0%)	7 (25,9%)	
III	15 (60,0%)	15 (55,6%)	
IV	6 (24,0%)	5 (18,5%)	
Sintomas pré-operatórios			
Prolapso	24 (96,0%)	25 (92,6%)	1,00
Sangramento	23 (92,0%)	23 (85,2%)	0,67
Dor	18 (72,0%)	20 (74,1%)	1,00
Trombose	6 (24,0%)	10 (40,0%)	0,36
Prurido	6 (24,0%)	6 (22,2%)	1,00
Dificuldade para higiene	6 (24,0%)	7 (25,9%)	1,00

Dados estão apresentados como média ± DP ou número (%).

*DH*: doença hemorroidária; *IMC*: índice de massa corpórea; *ASA*: *American Society of Anesthesiologists*.

FONTE: Autor.

A comorbidade associada mais frequente foi hipertensão arterial sistêmica, acometendo 11 (21,1%) pacientes. Outras doenças, que tiveram pequena prevalência no estudo (menos de 2%), foram: tireoideopatias, hiperplasia prostática benigna e dislipidemia.

A escolaridade mais comum entre os participantes foi o ensino médio completo (30,9%), não havendo diferença estatística entre o grau de instrução e o grupo ao qual pertencia o paciente (Tabela 2). Apenas 3 (5,7%) participantes possuíam ensino superior completo.

**Tabela 2** – Distribuição dos pacientes submetidos à hemorroidectomia, segundo o grupo e o grau de escolaridade.

Escolaridade	Duloxetina		Placebo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Primário Incompleto	0	0,0	2	3,8	2	3,8
Primário Completo	4	7,7	6	11,6	10	19,3
Fundamental Incompleto	3	5,8	4	7,7	7	13,5
Fundamental Completo	5	9,6	1	1,9	6	11,5
Médio Incompleto	2	3,8	1	1,9	3	5,7
Médio Completo	7	13,5	9	17,4	16	30,9
Superior Incompleto	3	5,8	2	3,8	5	9,6
Superior Completo	1	1,9	2	3,8	3	5,7
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>48,1</b>	<b>27</b>	<b>51,9</b>	<b>52</b>	<b>100,0</b>

Dados estão apresentados como número (%).  $\chi^2$  Pearson = 6,259; p = 0,51.

FONTE: Autor.

A duração da cirurgia não diferiu entre os grupos (40; 35 – 45 minutos nos grupos duloxetina e 35; 32,5 – 40 minutos no grupo placebo, p = 0,06). O tempo total na sala de operação também não diferiu entre os grupos (60; 55 – 70 minutos no grupo duloxetina e 55; 50 – 60 minutos no grupo placebo, p = 0,17).

Quando analisado o tempo cirúrgico e o grau da DH (Tabela 1), independentemente do grupo (duloxetina ou placebo), observou-se que a duração da cirurgia nos pacientes com hemorroidas grau II foi menor que nos portadores de DH graus III e IV. A cirurgia dos pacientes com hemorroidas grau II teve mediana de 30; 25 – 40 minutos. Nos pacientes com DH grau III a cirurgia teve mediana de 40; 35 – 45 minutos. Finalmente, os pacientes com hemorroidas grau IV tiveram uma mediana de 40; 35 – 40 minutos. Este achado tem significância estatística, com p < 0,05.

Desfecho primário do estudo, a intensidade da dor diminuiu significativamente da 12<sup>a</sup> à 48<sup>a</sup> hora de PO (p < 0,001). No entanto, não foram encontradas diferenças entre os pacientes que receberam duloxetina ou placebo (Tabela 3).

**Tabela 3** - Intensidade da dor, pela escala visual analógica, nos pacientes submetidos à hemorroidectomia segundo o grupo e o intervalo de tempo PO.

	Duloxetina (n = 25)	Placebo (n = 27)	Cohen (d)	p
Escore de dor após 12 h de PO	4,5; 3,0 – 7,0	5,0; 3,5 – 7,0	0,08	0,68
Escore de dor após 24 h de PO	3,0; 2,0 – 5,0 <sup>a</sup>	3,0; 2,0 – 5,0 <sup>c</sup>	0,02	0,56
Escore de dor após 48 h de PO	2,5; 1,75 – 3,75 <sup>b</sup>	1,5; 0,5 – 3,0 <sup>d</sup>	0,49	0,08

Dados estão apresentados como mediana; 25<sup>o</sup> – 75<sup>o</sup> percentis. Dados foram analisados pelos testes de Friedman e Cohen (d), com valor de p:

a. p = 0,001 comparado à 12 h intragrupo;

b. p < 0,001 comparado à 12 h e p = 0,01 comparado à 24 h intragrupo;

c. p = 0,004 comparado à 12 h intragrupo;

d. p < 0,001 comparado à 12 h e p < 0,001 comparado à 24 h intragrupo.

h: hora; PO: pós-operatório.

FONTE: Autor.

A mediana do escore da dor pela EVA no 8<sup>o</sup> PO foi de 3,0; 2,0 – 5,0 no grupo duloxetina e de 2,5; 0,5 – 6,25 no grupo placebo, com p = 0,77.

Durante a 1<sup>a</sup> evacuação, foram registrados os mais altos escores de dor, com mediana de 10; 9 – 10 no grupo duloxetina e de 10; 8 – 10 no grupo placebo, sendo valor de p = 0,87. O tempo para a primeira defecação foi semelhante entre os grupos (3; 3 – 4 dias no grupo duloxetina e 3; 2 – 3 dias no grupo placebo, p = 0,63).

Desfecho secundário do trabalho, o consumo de morfina dentro das primeiras 48 h pós-hemorroidectomia foi analisado através dos dados extraídos da bomba de PCA. Na ocasião, verificou-se a perda de informações de 17 participantes, pois o *software* da bomba tem capacidade de armazenamento para somente 3362 eventos, fato até então desconhecido por parte da assistência da empresa BBraun® e detectado apenas ao término da pesquisa. Não foi possível a recuperação dos dados apesar das inúmeras tentativas por parte do suporte técnico.

A casuística final envolvendo o consumo de morfina e número de solicitações (atendidas e não atendidas) da bomba de PCA foi de 35 pacientes, 16 pertencentes ao grupo duloxetina e 19 ao grupo placebo.

A mediana do consumo de morfina nas primeiras doze horas após a cirurgia foi de 4,0; 1,25 – 10,75 mg no grupo duloxetina e de 7,0; 1,0 – 12,0 mg no grupo placebo, conforme exposto na Tabela 4.

**Tabela 4** - Consumo de morfina, em miligramas, nos pacientes submetidos à hemorroidectomia segundo o grupo e o período em horas após o término da cirurgia.

<b>Período</b>	<b>Duloxetina (n = 16)</b>	<b>Placebo (n = 19)</b>	<b>Cohen (d)</b>	<b>p</b>
0 – 12 h de PO	4,0; 1,25 – 10,75	7,0; 1,0 – 12,0	0,04	0,68
12 – 24 h de PO	2,5; 0,25 – 8,0	3,0; 0,0 – 5,0	0,15	1,00
24 – 48 h de PO	0,5; 0,0 – 9,75	1,0; 0,0 – 8,0	0,12	0,58

Dados estão apresentados como mediana; 25° – 75° percentis. Dados foram analisados pelos testes de Friedman e Cohen (d).

*h*: hora; *PO*: pós-operatório.

FONTE: Autor.

Comparando o consumo de morfina entre os grupos duloxetina e placebo (Tabela 4), não houve diferença estatística em todos os períodos analisados: 0 – 12 h ( $p = 0,68$ ), 12 – 24 h ( $p = 1,00$ ) e 24 – 48 h ( $p = 0,58$ ).

O número de solicitações da bomba de PCA não atendidas teve mediana de: 0,5; 0,0 – 4,0 no grupo duloxetina e 0,0; 0,0 – 0,5 no grupo placebo entre 0 – 12 h; 0,0; 0,0 – 1,0 no grupo duloxetina e 0,0; 0,0 – 1,0 no grupo placebo no intervalo de 12 – 24 h após o procedimento; e 0,0; 0,0 – 0,5 no grupo duloxetina e 0,0; 0,0 – 0,0 no grupo placebo no período entre 24 – 48 h. Testada a hipótese nula de que as distribuições nesses intervalos eram iguais, pelo teste de Friedman, obteve-se  $p = 0,08$ . Ou seja, não houve diferença estatística no número de solicitações, não sendo possível a realização de comparações múltiplas, pois o teste geral manteve a hipótese nula de nenhuma diferença.

Náusea e vômito foram os eventos adversos mais comuns, sendo mais frequente esses sintomas nas primeiras 12 horas após o procedimento cirúrgico. Os grupos não diferiram quanto à prevalência de náusea, vômito, boca seca, tontura, retenção urinária, cefaleia, íleo e urticária, conforme verificado na Tabela 5.

**Tabela 5** - Prevalência de efeitos colaterais nos pacientes submetidos à hemorroidectomia segundo o grupo.

<b>Efeito Colateral</b>	<b>Duloxetina (n = 25)</b>	<b>Placebo (n = 27)</b>	<b>p</b>
Náusea	11 (44,0%)	17 (62,9%)	0,17
Vômito	6 (24,0%)	7 (25,9%)	0,87
Boca seca	9 (36,0%)	4 (14,8%)	0,11
Tontura	4 (16,0%)	3 (11,1%)	0,69
Retenção urinária	2 (8,0%)	1 (3,7%)	0,60
Cefaleia	0 (0,0%)	1 (3,7%)	1,00
Íleo	0 (0,0%)	1 (3,7%)	1,00
Sonolência	1 (4,0%)	0 (0,0%)	0,48
Urticária	0 (0,0%)	1 (3,7%)	1,00

Dados estão apresentados como número (%).

FONTE: Autor.

## 5 DISCUSSÃO

A DH é uma enfermidade frequente e com impacto negativo na qualidade de vida do paciente. Nos casos em que há indicação de cirurgia, um fator que desmotiva e gera transtorno é a dor pós-operatória. Neste âmbito, alguns estudos têm analisado alternativas na abordagem cirúrgica e sedoanalgesia perioperatória na tentativa de diminuir a dor pós-hemorroidectomia, com rápido retorno às atividades cotidianas e laborais (16).

A APE é uma opção para tentar diminuir a dor e o consumo de opioides no pós-operatório. São raros os trabalhos que avaliaram o uso de pré-medicações nas cirurgias orificiais, particularmente na hemorroidectomia (17, 57). Poylin et al. publicaram o único estudo que analisa o uso perioperatório de medicação exclusivamente via oral (gabapentina) na hemorroidectomia e eles concluíram que é uma maneira econômica de diminuir a dor pós-operatória (17).

A duloxetina é um inibidor seletivo da recaptção de serotonina e noradrenalina que tem sido utilizada para casos de dor crônica, além de transtornos psiquiátricos, e mais recentemente para otimização da dor no pós-operatório. Zorrilla-Vaca et al. e de Oliveira Filho et al., em recentes metanálises, avaliaram o uso desta medicação na dor pós-operatória, mas em nenhum dos estudos analisados foi em cirurgia anorretal (40, 41).

Este estudo avaliou o efeito da duloxetina (60 mg), administrada duas horas antes e 24 horas após a cirurgia, na dor pós-hemorroidectomia, bem como o consumo de morfina e seus efeitos colaterais comparada com o placebo. As principais conclusões foram que a duloxetina não afetou a intensidade da dor pós-operatória e o consumo de morfina. Além disso, a prevalência de efeitos colaterais atribuíveis à duloxetina foi semelhante entre os grupos duloxetina e placebo.

A análise dos dados demográficos evidenciou a homogeneidade da amostra. A média de idade foi de 46,08 anos no grupo duloxetina e 50,41 anos no grupo placebo, muito semelhante ao publicado por Carvajal Lopez et al. e Van Backer et al. (3, 57). Riss et al. encontraram uma associação entre a prevalência de DH e o IMC, podendo ser um fator de risco independente, sendo que os valores da média do IMC no presente trabalho foi de 27,5 kg.m<sup>-2</sup> no grupo duloxetina e 28,1 kg.m<sup>-2</sup> no grupo placebo (5). Quanto ao gênero dos pacientes submetidos à hemorroidectomia, observou-se número ligeiramente maior de homens em ambos os grupos, sem significância estatística, fato corroborado pelo trabalho de Van Backer et al. (57). Entretanto, difere do único estudo prospectivo com medicação preemptiva via oral

(gabapentina) para hemorroidectomia, de Poylin et al., que evidenciou uma diferença estatística entre os grupos, caracterizando uma amostra não homogênea em relação ao gênero (17).

Como um dos critérios de exclusão do trabalho eram pacientes ASA III e IV, não há como avaliar a real associação de comorbidades e a DH. Lin et al., analisando retrospectivamente a incidência de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e DH, sugeriram haver uma relação entre essas duas doenças, sendo o tabagismo a principal causa do DPOC (58). Gallo et al., em trabalho prospectivo com pacientes submetidos à hemorroidectomia, mostraram que 39% eram tabagistas (59). Na análise deste trabalho, 27% dos pacientes são tabagistas e 50% nunca foram fumantes.

No estudo de Brunat et al., prospectivo, randomizado que analisou o uso de bloqueio perineal posterior para dor pós-hemorroidectomia, cerca de 69,3% eram ASA I, enquanto no presente estudo esse número foi de 34,6% (60). Isso pode ter acontecido pela certa subjetividade desta classificação ou pelo fato de uma discreta diferença na idade média entre os dois trabalhos.

Os principais sintomas pré-operatórios observados foram: prolapso, sangramento e dor, semelhantes aos encontrados na casuística de Brusciano et al., onde o sangramento acontecia em 100% dos pacientes, ficando na sequência o prolapso (90%) e dor (66%) (16). Lopez et al., analisando pacientes portadores DH graus III e IV com dados demográficos semelhantes ao atual estudo, encontraram sangramento (92,5%) e prolapso (85%) como principais sintomas, sendo a dor o terceiro sintoma mais frequente, porém ocorrendo em apenas 35% dos pacientes (3).

Apesar de ter influência não apenas fisiopatológica, mas também socioeconômica, não há na literatura um correspondente regional ou nacional para o grau de escolaridade. Riss et al., em um estudo realizado na Áustria com outra realidade social e econômica, mostraram que 24,7% dos pacientes possuíam o ensino médio como grau de escolaridade e 15,9% tinham ensino superior, divergente do observado no presente trabalho, no qual 40,5% dos participantes possuíam ensino médio e apenas 5,7% concluíram o ensino superior (5).

Em sua metanálise, Bhatti et al., compararam as duas principais técnicas cirúrgicas para realização de hemorroidectomias: Ferguson (fechada) e Milligan-Morgan (aberta). Encontraram diferença estatística na duração da cirurgia, favorável à técnica aberta, sendo facilmente explicada pelo fato de não haver o fechamento da ferida operatória. Por outro lado houve uma duração maior para completa cicatrização na técnica aberta, com mais dor no período pós-operatório (14). No presente trabalho, foi realizada a técnica fechada e a cirurgia teve duração mediana de 40 minutos no grupo duloxetina e 35 minutos no placebo, semelhante

ao encontrado naquela metanálise, que variou entre 29 – 48 minutos. O maior tempo despendido para realização da cirurgia fechada pode ser compensado pela cicatrização mais rápida e menor dor PO (14).

Houve diferença estatística ( $p < 0,05$ ) na duração da cirurgia quanto à graduação da DH. Na DH grau II, a mediana foi de 30 minutos e nos graus III e IV, este tempo teve mediana de 40 minutos em ambos os graus. Tal achado poderia ser explicado pela maior facilidade técnica e menor tempo despendido para ressecção, hemostasia e fechamento da ferida.

O desfecho primário deste trabalho, e conseqüentemente seu cálculo amostral, foi baseado na intensidade da dor PO de hemorroidectomias, não havendo até o presente momento outro trabalho que avalie o uso de duloxetina para esse fim. Os estudos publicados são em outros sítios cirúrgicos, não sendo possível a comparação dos escores de dor pela EVA nos trabalhos que utilizaram esta medicação. Esses escores tendem a serem menores do que os trabalhos que analisaram a intensidade da dor pela EVA após cirurgia de hemorroida (14, 41).

No presente estudo, a intensidade da dor pela EVA foi semelhante ao encontrado na metanálise de Bhatti et al, que compararam as técnicas de hemorroidectomias fechada e aberta (14). O escore de dor pela EVA após 12 horas da cirurgia teve mediana de 4,0; 3,0 – 7,0 no grupo duloxetina e de 5,0; 3,5 – 7,0 no grupo placebo, não havendo diferença estatística na comparação entre os grupos ( $p = 0,68$ ). Com o passar do tempo após a cirurgia, houve uma gradativa e esperada diminuição da intensidade da dor pela EVA, tendo um aumento intenso e abrupto durante a primeira evacuação, porém os valores foram muito semelhantes em ambos os grupos, não havendo diferença estatística na comparação às 24 h (duloxetina = 3,0; 2,0 – 5,0 x placebo = 3,0; 2,0 – 5,0, com  $p = 0,56$ ), 48 h (duloxetina = 2,5; 1,75 – 3,75 x placebo = 1,5; 0,5 – 3,0, sendo  $p = 0,08$ ), 8º dia de PO (duloxetina = 3,0; 2,0 – 5,0 x placebo = 2,5; 0,5 – 6,25,  $p = 0,77$ ), e durante a primeira evacuação (duloxetina = 10,0; 9,0 – 10,0 x placebo = 10,0; 8,0 – 10,0, com  $p = 0,69$ ).

Este ensaio clínico não apresentou diferença na intensidade da dor pela EVA em nenhum período quando comparada a duloxetina ao placebo. Isso é semelhante ao encontrado em três estudos, que utilizaram a duloxetina após histerectomia laparoscópica e cirurgia de prótese total de joelho (46, 53, 61). Porém, a maioria dos trabalhos que avaliaram o uso da duloxetina em outros sítios (cirurgias ortopédicas, ginecológicas e de mama), evidenciou diminuição da intensidade da dor pós-operatória em algum momento da análise (2, 6, 24 e 48h) (35, 45, 52, 54, 55, 62-64).

Os escores da intensidade da dor no grupo placebo foram semelhantes ao da maioria dos estudos, considerando a dor pela EVA na hemorroidectomia moderada nas primeiras 12 h e leve na avaliação das 24 e 48 h (35, 45, 46, 52-55, 61-64). No presente estudo a dor foi intensa (com escores próximos do máximo) durante a primeira evacuação, sem diferença entre os grupos duloxetina e placebo. No estudo de Govil et al., que avaliaram o uso de duloxetina no pós-operatório de cirurgia na coluna vertebral e verificaram elevados escores de dor em todos os períodos analisados, concluíram que essa foi eficaz na diminuição da dor aguda quando comparada ao placebo (45).

Em trabalho com desenho semelhante a este, utilizando duloxetina perioperatória e morfina em bomba de PCA, mas após cirurgia de prótese total de joelho (CPTJ), Ho et al. não encontraram diferença estatística na intensidade da dor pela EVA em todos os períodos avaliados no pós-operatório (53).

Yadeau et. al em trabalho randomizado, triplo-cego e que utilizou duloxetina ou placebo por 15 dias após CPTJ, evidenciaram não haver diferença na intensidade da dor, porém com diminuição do consumo de opioides no pós-operatório (46).

Já na casuística de Castro-Alves et. al, utilizando 60 mg de duloxetina ou placebo 2 horas antes e 24 horas após cirurgia de histerectomia abdominal, houve diminuição na intensidade da dor, estatisticamente significativa, no grupo duloxetina apenas nas 24 horas após a cirurgia, não ocorrendo tal fato após 1 hora e 48 horas após o procedimento.

A dor PO, em ambos os grupos, foi menor que o descrito em trabalhos que avaliaram a dor pós-hemorroidectomia. No único trabalho publicado até o momento, que utilizou abordagem da analgesia multimodal com medicação via oral, a gabapentina, após cirurgia de hemorroidas, Poylin et. al relataram haver diferença significativa na intensidade da dor pela EVA e no consumo de morfina. A gabapentina é uma substância análoga ao ácido gama-aminobutírico e como a duloxetina é efetiva no tratamento de dor neuropática, como neuropatia diabética e nevralgia pós-herpética (17). Fica a ressalva de que tal estudo foi aberto, não randomizado, com pequeno número de pacientes, além de não ter homogeneidade em relação ao gênero e não foram padronizadas as técnicas de hemorroidectomias (ressecção de 1, 2 ou 3 mamilos hemorroidários, cirurgia com pinça seladora ou hemorroidectomia convencional).

Conforme descrito por Kissin, o desfecho principal da bomba de PCA é avaliar a diferença na necessidade de opioide entre o grupo controle e o grupo tratamento. Os outros desfechos incluem a medida da intensidade da dor (geralmente pela EVA) e a frequência de demandas eletrônicas para *bolus* de opioide (26).

No presente estudo, o consumo de morfina dentro das primeiras 48h pós hemorroidectomia foi analisado pelos dados extraídos da bomba de PCA (Sistema de Bomba de Seringa de Infusão Perfusor® Space - BBraun®). Como mencionado anteriormente, houve o extravio dos dados de 17 pacientes, sendo que após essas perdas a casuística final envolvendo o consumo de morfina, número de solicitações (atendidas e não atendidas) da bomba de PCA foi de 35 pacientes, 16 pertencentes ao grupo duloxetina e 19 do grupo placebo.

O consumo de morfina não diferiu entre duloxetina e placebo, mas foi inferior ao encontrado na maioria dos estudos que avaliaram o consumo de duloxetina e morfina na dor PO (35, 46, 52-55, 62).

Na publicação de Poylin et. al, utilizando gabapentina após hemorroidectomia, diferente da intensidade da dor pela EVA, não houve diferença estatística no consumo de opioide via oral (hidromorfina ou oxicodona) na comparação dos grupos placebo e gabapentina, semelhante ao encontrado no atual estudo (17).

No trabalho previamente publicado que possui maior semelhança com o atual estudo, utilizando duloxetina perioperatória e morfina em bomba de PCA após CPTJ, Ho et al. obtiveram resultado semelhante ao encontrado neste trabalho em relação à intensidade da dor pela EVA em todos os períodos, porém encontraram um consumo menor de morfina no grupo duloxetina, diferente do atual estudo que o consumo de morfina não apresentou diferença estatística (53).

A utilização do consumo de opioide, através da PCA, para avaliar intervenções analgésicas em pacientes por meio de escalas analógicas é uma medida indireta, clinicamente relevante, mas que possui limitações. No caso de um medicamento com ação ansiolítica, uma diminuição da demanda de opioides no grupo tratamento pode ser por causa do efeito não analgésico, enquanto no grupo controle a demanda não diminui. Além disso, o consumo de opioides pode não refletir a intensidade da dor pelos efeitos de drogas coadministradas (26).

A constipação é um possível efeito colateral da duloxetina, em decorrência de seu uso crônico, como descrito em recente metanálise e na própria bula (47, 65). No estudo de Mahableshwarkar et al., que analisaram seu uso para o tratamento agudo do Transtorno Depressivo Maior (TDM) comparando ao placebo e a vortioxetina, houve diferença estatística na constipação entre o grupo placebo e a duloxetina, avaliadas após 30 dias (66). Na metanálise de Gartlehner et al. a constipação foi descrita em 11% dos pacientes que utilizaram a duloxetina (67).

No trabalho de Brunat et al., analisando os pacientes submetidos à hemorroidectomia (grupo controle e grupo bloqueio perineal com ropivacaína), a primeira evacuação ocorreu após 51 horas em média no grupo controle e 49 horas em média no grupo do bloqueio (60).

Neste estudo, o tempo entre a cirurgia e a primeira evacuação não diferiu entre os grupos, sendo a mediana de 3 dias em ambos. A constipação é prejudicial no pós-hemorroidectomia, pois acarreta maior dor durante a evacuação, hipertonia reflexa, podendo causar inclusive fissuras anais e atraso na recuperação pós-operatória.

Conforme verificado por Marcus et al., os efeitos colaterais mais comuns associados ao uso da duloxetina foram: náusea, boca seca, cefaleia, constipação, tontura, astenia, insônia, diarreia, sonolência e hiperidrose (48).

No presente trabalho, a prevalência de náusea e vômito foi semelhante em ambos os grupos, sendo até mais frequente no grupo placebo, porém sem significância estatística. No único trabalho prospectivo que utilizou a duloxetina para dor pós-operatória associada à bomba de PCA com morfina EV, Ho et al., encontraram resultado semelhante, sendo a prevalência de náusea e vômito ligeiramente mais frequente no placebo, porém sem significância estatística (53). Já de Oliveira et. al, apresentaram em sua metanálise uma frequência maior de náusea e vômito no grupo placebo, inclusive com diferença estatística (41).

Estes achados contrastam com o estudo de Gartlehner et al., uma revisão sistemática do uso de duloxetina para TDM, que verificaram serem as náuseas e vômitos comumente relatadas durante a fase aguda do tratamento, sendo o efeito colateral mais frequente nos estágios iniciais da terapia medicamentosa, ocorrendo em 20% dos casos (67).

Os demais efeitos colaterais relacionados a duloxetina foram boca seca (36%) e tontura (16%), porém sem apresentarem diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo. Esses achados corroboram o encontrado por Gartlehner et al., sendo a boca seca (15%) e a tontura (9%) alguns dos efeitos colaterais mais comumente associados com uso da duloxetina (67). O fato de não haver diferença estatística em relação ao efeito colateral boca seca (9 casos no grupo duloxetina e 4 casos no grupo placebo, com  $p = 0,11$  no presente estudo) poderia ser explicado pela pequena casuística, sendo possível que houvesse diferença caso o tamanho da amostra fosse maior.

A retenção urinária é queixa frequente no pós-operatório de hemorroidectomias, ocorrendo em até 15% dos pacientes, sendo resposta reflexa à dor, resultado da disfunção do músculo detrusor da bexiga e contração do esfíncter uretral, não sendo necessariamente um efeito colateral de medicação (68, 69). Nos trabalhos de Majeed et. al. e Lopez et. al a

prevalência de retenção urinária variou entre 2,7% – 10,0%, muito semelhante ao encontrado neste estudo que foi de 5,8% (3, 70).

Cumprido destacar que, no presente estudo, não houve diferença estatística significativa em relação aos dados demográficos (idade, gênero, IMC, etc.) e tempo operatório nos diferentes grupos. Tanto o procedimento anestésico quanto o cirúrgico foram realizados sempre pelos mesmos profissionais médicos (anestesista e cirurgião), causando uma padronização e permitindo de certa forma controlar variáveis que pudessem interferir nos resultados, realizar comparações entre os grupos, pois a intenção era de verificar apenas o efeito da duloxetina no pós-operatório.

Tendo em vista a originalidade do atual estudo, analisando o uso de duloxetina na dor aguda pós-hemorroidectomias, não há outro trabalho que possa ser completamente comparado, existindo diferenças nos desenhos, medicações, analgesia pós-operatória, técnicas anestésicas e cirúrgicas.

O presente estudo deve ser interpretado no contexto de suas limitações. Este ensaio analisou pacientes ASA I e II, entre 18 e 65 anos, submetidos à hemorroidectomia e, portanto, não pode generalizar os achados para pacientes submetidos a diferentes procedimentos cirúrgicos ou com outras características demográficas. Outra possível limitação, planejada, foi a avaliação da intensidade da dor após 12 horas da hemorroidectomia e não após duas e seis horas de PO como realizada em outros estudos, com intuito de reduzir a influência da raquianestesia na intensidade da dor nas primeiras horas após a cirurgia. Além disso, a perda de alguns dados da bomba de PCA relacionados ao consumo de morfina pode ser considerada uma limitação do estudo, mas os casos restantes atendem ao cálculo do tamanho amostral.

## **6 CONCLUSÃO**

A duloxetina na dose de 60 mg administrada por via oral duas horas antes e 24 horas após a cirurgia em pacientes submetidos à hemorroidectomia excisional não diminuiu a intensidade da dor nas primeiras 48 horas, durante a primeira evacuação e no oitavo dia de PO, da mesma forma, não reduziu o consumo de morfina nas 48 horas iniciais de PO, em comparação com o placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de efeitos colaterais entre os grupos duloxetina e placebo.

## REFERÊNCIAS

1. Cerato MM, Cerato NL, Passos P, Treigue A, Damin DC. Surgical treatment of hemorrhoids: a critical appraisal of the current options. *Arq Bras Cir Dig.* 2014;27(1):66-70.
2. Saad-Hossne R, Prado RG, Bakonyi-Neto A. [Outpatient surgery for anorectal diseases: the experience of the Clinics Hospital of the Medical School, Botucatu, SP, Brazil, in 437 cases]. *Arq Gastroenterol.* 2005;42(3):136-8.
3. Carvajal Lopez F, Hoyuela Alonso C, Juvany Gomez M, Troyano Escribano D, Trias Bisbal MA, Martrat Macia A, et al. Prospective Randomized Trial Comparing HAL-RAR Versus Excisional Hemorrhoidectomy: Postoperative Pain, Clinical Outcomes, and Quality of Life. *Surg Innov.* 2019;26(3):328-36.
4. Mott T, Latimer K, Edwards C. Hemorrhoids: Diagnosis and Treatment Options. *Am Fam Physician.* 2018;97(3):172-9.
5. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, Riss T, Mittlbock M, Steiner G, et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(2):215-20.
6. Thomson WH. The nature of haemorrhoids. *Br J Surg.* 1975;62(7):542-52.
7. Schubert MC, Sridhar S, Schade RR, Wexner SD. What every gastroenterologist needs to know about common anorectal disorders. *World J Gastroenterol.* 2009;15(26):3201-9.
8. Rakinic J. Benign Anorectal Surgery: Management. *Adv Surg.* 2018;52(1):179-204.
9. Davis BR, Lee-Kong SA, Migaly J, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(3):284-92.
10. Cristea C, Lewis CR. Hemorrhoidectomy. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2021.
11. Ferguson JA, Heaton JR. Closed hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum.* 1959;2(2):176-9.
12. Milligan ETC, Morgan CN, Officer R. Surgical anatomy of the anal canal, and the operative treatment of hemorrhoids. *Lancet.* 1937;2:1119-24.
13. Ferguson JA, Mazier WP, Ganchrow MI, Friend WG. The closed technique of hemorrhoidectomy. *Surgery.* 1971;70(3):480-4.
14. Bhatti MI, Sajid MS, Baig MK. Milligan-Morgan (Open) Versus Ferguson Haemorrhoidectomy (Closed): A Systematic Review and Meta-Analysis of Published Randomized, Controlled Trials. *World J Surg.* 2016;40(6):1509-19.
15. Borges LA, da Cunha Leal P, Rey Moura EC, Sakata RK. Randomized clinical study on the analgesic effect of local infiltration versus spinal block for hemorrhoidectomy. *Sao Paulo Med J.* 2017;135(3):247-52.

16. Brusciano L, Gambardella C, Terracciano G, Gualtieri G, Schiano di Visconte M, Tolone S, et al. Postoperative discomfort and pain in the management of hemorrhoidal disease: laser hemorrhoidoplasty, a minimal invasive treatment of symptomatic hemorrhoids. *Updates Surg.* 2020;72(3):851-7.
17. Poylin V, Quinn J, Messer K, Nagle D. Gabapentin significantly decreases posthemorrhoidectomy pain: a prospective study. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(12):1565-9.
18. Oliveira JCC, Lyra Jr HF, de Oliveira Filho GR, Santos JM, Felicio F. Comparação entre a Administração de Tenoxicam no Pré e no Pós-Operatório de Hemorroidectomias. *Rev Bras Anesthesiol.* 1999;49:169-72.
19. Sammour T, Barazanchi AW, Hill AG, group P. Evidence-Based Management of Pain After Excisional Haemorrhoidectomy Surgery: A PROSPECT Review Update. *World J Surg.* 2017;41(2):603-14.
20. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, et al. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Curr Pain Headache Rep.* 2017;21(1):3.
21. Higuero T, Abramowitz L, Castinel A, Fathallah N, Hemery P, Laclotte Duhoux C, et al. Guidelines for the treatment of hemorrhoids (short report). *J Visc Surg.* 2016;153(3):213-8.
22. Moreira H, Jr., Moreira JP, Isaac RR, Alves-Neto O, Moreira TA, Vieira TH, et al. Morphine spinal block anesthesia in patients who undergo an open hemorrhoidectomy: a prospective analysis of pain control and postoperative complications. *Ann Coloproctol.* 2014;30(3):135-40.
23. Cheung CW, Ying CL, Lee LH, Tsang SF, Tsui SL, Irwin MG. An audit of postoperative intravenous patient-controlled analgesia with morphine: evolution over the last decade. *Eur J Pain.* 2009;13(5):464-71.
24. Marchetti G, Calbi G, Villani A. [PCA in the control of acute and chronic pain in children]. *Pediatr Med Chir.* 2000;22(1):9-13.
25. Doleman B, Williams JP. Patient controlled analgesia: effective and cost-effective management of acute pain within the Emergency Department? *Anaesthesia.* 2017;72(8):935-9.
26. Kissin I. Patient-controlled-analgesia analgesimetry and its problems. *Anesth Analg.* 2009;108(6):1945-9.
27. Sechzer PH. Patient-controlled analgesia (PCA): a retrospective. *Anesthesiology.* 1990;72(4):735-6.
28. Rugyte DC, Kilda A, Karbonskiene A, Barauskas V. Systemic postoperative pain management following minimally invasive pectus excavatum repair in children and adolescents: a retrospective comparison of intravenous patient-controlled analgesia and continuous infusion with morphine. *Pediatr Surg Int.* 2010;26(7):665-9.

29. Hwang J, Min SK, Chae YJ, Lim GM, Joe HB. Continuous Fentanyl Background Infusion Regimen Optimised by Patient-Controlled Analgesia for Acute Postoperative Pain Management: A Randomised Controlled Trial. *J Clin Med.* 2020;9(1).
30. Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2015;114(1):10-31.
31. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet.* 1999;353(9169):2051-8.
32. Caraci F, Merlo S, Drago F, Caruso G, Parenti C, Sortino MA. Rescue of Noradrenergic System as a Novel Pharmacological Strategy in the Treatment of Chronic Pain: Focus on Microglia Activation. *Front Pharmacol.* 2019;10:1024.
33. Asmundson GJ, Katz J. Understanding the co-occurrence of anxiety disorders and chronic pain: state-of-the-art. *Depress Anxiety.* 2009;26(10):888-901.
34. Fink WA, Jr. The pathophysiology of acute pain. *Emerg Med Clin North Am.* 2005;23(2):277-84.
35. 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;33(10):865-9.
36. Onutu AH. Duloxetine, an antidepressant with analgesic properties - a preliminary analysis. *Rom J Anaesth Intensive Care.* 2015;22(2):123-8.
37. Sun YH, Li HS, Zhu C, Hu W, Yang J, Zhao GL, et al. The analgesia effect of duloxetine on post-operative pain via intrathecal or intraperitoneal administration. *Neurosci Lett.* 2014;568:6-11.
38. Wang CF, Russell G, Wang SY, Strichartz GR, Wang GK. R-Duloxetine and N-Methyl Duloxetine as Novel Analgesics Against Experimental Postincisional Pain. *Anesth Analg.* 2016;122(3):719-29.
39. 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(2):532-44.
40. Zorrilla-Vaca A, Stone A, Caballero-Lozada AF, Paredes S, Grant MC. Perioperative duloxetine for acute postoperative analgesia: a meta-analysis of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med.* 2019.
41. de Oliveira Filho GR, Kammer RS, Dos Santos HC. Duloxetine for the treatment acute postoperative pain in adult patients: A systematic review with meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2020;63:109785.
42. Wang S, Wang W, Shao L, Ling J. Efficacy and safety of duloxetine for postoperative pain after total knee arthroplasty in centrally sensitized patients: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):316.

43. Branton MW, Hopkins TJ, Nemec EC. Duloxetine for the reduction of opioid use in elective orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm*. 2021.
44. Hetta DF, Elgalaly NA, Hetta HF, Fattah Mohammad MA. Preoperative Duloxetine to improve acute pain and quality of recovery in patients undergoing modified radical mastectomy: A dose-ranging randomized controlled trial. *J Clin Anesth*. 2020;67:110007.
45. Govil N, Parag K, Arora P, Khandelwal H, Singh A, Ruchi. Perioperative duloxetine as part of a multimodal analgesia regime reduces postoperative pain in lumbar canal stenosis surgery: a randomized, triple blind, and placebo-controlled trial. *Korean J Pain*. 2020;33(1):40-7.
46. YaDeau JT, Brummett CM, Mayman DJ, Lin Y, Goytizolo EA, Padgett DE, et al. Duloxetine and Subacute Pain after Knee Arthroplasty when Added to a Multimodal Analgesic Regimen: A Randomized, Placebo-controlled, Triple-blinded Trial. *Anesthesiology*. 2016;125(3):561-72.
47. VELIJA: cloridrato de duloxetina. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda, [2015]. Bula de remédio.
48. Marcus DA. Duloxetine use in painful conditions. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(8):1333-40.
49. Castro-Alves LJ, Oliveira de Medeiros AC, Neves SP, Carneiro de Albuquerque CL, Modolo NS, De Azevedo VL, et al. Perioperative Duloxetine to Improve Postoperative Recovery After Abdominal Hysterectomy: A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Anesth Analg*. 2016;122(1):98-104.
50. Biddiss E, Knibbe TJ, McPherson A. The effectiveness of interventions aimed at reducing anxiety in health care waiting spaces: a systematic review of randomized and nonrandomized trials. *Anesth Analg*. 2014;119(2):433-48.
51. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials*. 2010;11:32.
52. Nasr DA. Efficacy of perioperative duloxetine on acute and chronic postmastectomy pain. *Ain-Shams Journal of Anesthesiology*. 2014;7(2):129-33.
53. Ho KY, Tay W, Yeo MC, Liu H, Yeo SJ, Chia SL, et al. Duloxetine reduces morphine requirements after knee replacement surgery. *Br J Anaesth*. 2010;105(3):371-6.
54. Altiparmak B, Guzel C, Gumus Demirbilek S. Comparison of Preoperative Administration of Pregabalin and Duloxetine on Cognitive Functions and Pain Management After Spinal Surgery: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Clin J Pain*. 2018;34(12):1114-20.
55. El-Behairy MS, El-Hawarya SI, El-Sheikh NA, Sadek SM. Efficacy of Duloxetine on the Duration of Spinal Anesthesia and Acute Post-Operative Pain after Hip Surgery Prospective Randomized Controlled Study. *Med J Cairo Univ*. 2019;87(5):3535-40.

56. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-91.
57. Van Backer JT, Jordan MR, Leahy DT, Moore JS, Callas P, Dominick T, et al. Preemptive Analgesia Decreases Pain Following Anorectal Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(7):824-9.
58. Lin LH, Siu JJ, Liao PC, Chiang JH, Chou PC, Chen HY, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and hemorrhoids: A nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(10):e6281.
59. Gallo G, Di Saverio S, Clerico G, Sturiale A, Manigrasso M, Luc AR, et al. Mesoglycan for pain control after open excisional HAEMORrhoidectomy (MeHAEMO): an observational multicentre study on behalf of the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR). *BMC Surg*. 2020;20(1):251.
60. Brunat G, Pouzeratte Y, Mann C, Didelot JM, Rochon JC, Eledjam JJ. Posterior perineal block with ropivacaine 0.75% for pain control during and after hemorrhoidectomy. *Reg Anesth Pain Med*. 2003;28(3):228-32.
61. Takmaz O, Bastu E, Ozbasli E, Gundogan S, Karabuk E, Kocyigit M, et al. Perioperative Duloxetine for Pain Management After Laparoscopic Hysterectomy: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(3):665-72.
62. Attia JZ, Mansour HS. Perioperative Duloxetine and Etoricoxibto improve postoperative pain after lumbar Laminectomy: a randomized, double-blind, controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2017;17(1):162.
63. Kassim DY, Esmat IM, Elgendy MA. Impact of duloxetine and dexamethasone for improving postoperative pain after laparoscopic gynecological surgeries: A randomized clinical trial. *Saudi J Anaesth*. 2018;12(1):95-102.
64. Koh IJ, Kim MS, Sohn S, Song KY, Choi NY, In Y. Duloxetine Reduces Pain and Improves Quality of Recovery Following Total Knee Arthroplasty in Centrally Sensitized Patients: A Prospective, Randomized Controlled Study. *J Bone Joint Surg Am*. 2019;101(1):64-73.
65. Oliva V, Lippi M, Paci R, Del Fabro L, Delvecchio G, Brambilla P, et al. Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;109:110266.
66. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Trivedi MH. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(12):2061-70.

67. Gartlehner G, Thaler K, Hansen RA, Gaynes BN. The general and comparative efficacy and safety of duloxetine in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2009;32(12):1159-73.
68. Petros JG, Bradley TM. Factors influencing postoperative urinary retention in patients undergoing surgery for benign anorectal disease. *Am J Surg.* 1990;159(4):374-6.
69. Hoff SD, Bailey HR, Butts DR, Max E, Smith KW, Zamora LF, et al. Ambulatory surgical hemorrhoidectomy--a solution to postoperative urinary retention? *Dis Colon Rectum.* 1994;37(12):1242-4.
70. Majeed S, Naqvi SR, Tariq M, Ali MA. Comparison of Open and Closed Techniques of Haemorrhoidectomy in Terms of Post-Operative Complications. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2015;27(4):791-3.

**APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE SANTA CATARINA**

COREME - COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO/UFSC; Hospital Universitário, 3º Andar; Trindade, Florianópolis - Santa  
Catarina; CEP: 88036-800;

Eu, \_\_\_\_\_, portador(a) da Carteira de  
Identidade número: \_\_\_\_\_ fui convidado(a) a participar da pesquisa: “EFICÁCIA  
DA ANALGESIA PERIOPERATÓRIA COM DULOXETINA NA DOR PÓS-  
HEMORROIDECTOMIA: ESTUDO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E  
PLACEBO CONTROLADO”, cujo objetivo é avaliar a eficácia do uso perioperatório de  
Duloxetina na dor após hemorroidectomia.

A doença hemorroidária é muito comum, acometendo cerca de 4,0% da população mundial,  
sendo considerada a principal enfermidade em Coloproctologia. Acomete ambos os sexos,  
principalmente na faixa etária entre 30 e 60 anos. A cirurgia de hemorroidas apesar de ser um  
procedimento seguro e eficaz, é muito doloroso. A dor atrasa a recuperação dos pacientes.

A duloxetina é um remédio com propriedades de diminuir a dor já utilizada para o  
tratamento de dor crônica e que já mostrou reduzir a intensidade da dor após cirurgias do útero  
e aparelho locomotor.

Para que o objetivo do trabalho seja alcançado, serão formados dois grupos de forma  
aleatória, sendo que um dos grupos receberá duas cápsulas com o remédio Duloxetina e o outro  
grupo receberá duas cápsulas idênticas, porém com placebo - substância inativa. Ambos serão  
administrados 2 horas antes e 24 horas após a cirurgia, por via oral. Então, em relação ao estudo,  
você poderá ou não ser submetido ao tratamento, pois existe um grupo placebo que não receberá  
o remédio ativo. Tanto o paciente do grupo placebo como o do grupo da Duloxetina não saberá  
em qual grupo está inserido no momento da ingestão das cápsulas.

Este tipo de estudo, placebo-controlado é ideal para avaliar a eficácia de tratamentos  
médicos, sendo justificado eticamente se não existir tratamento padrão eficaz. A dor após  
cirurgia de hemorroidas é muito intensa e não é tratada de forma eficaz com as medicações  
usadas até o momento.

Esta pesquisa não vai modificar em nada o seu seguimento pela equipe (equipe médica que  
presta assistência independente da pesquisa), pois ela é e vai continuar sendo responsável por  
você como paciente e você irá receber todos os remédios padrão para dor usados comumente  
após cirurgia de hemorroidas como morfina, anestesia na coluna e anti-inflamatórios

independente do grupo em que estará alocado.

Após o procedimento cirúrgico, você irá responder a um questionário no primeiro, segundo e quinto dia após a cirurgia, que será realizado pelo pesquisador. Os dois primeiros dias, o questionário será realizado na internação hospitalar e no quinto dia será realizado por meio de ligação telefônica. Durante os procedimentos de coleta de dados você estará sempre acompanhado por um dos pesquisadores, que lhe prestará toda a assistência necessária ou acionará pessoal competente para isso.

O presente estudo é parte do projeto de pesquisa apresentado ao Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Catarina como parte dos requisitos necessários à tese de Mestrado de Marlus Tavares Gerber, orientado pelo Prof. Dr. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da UFSC.

Os benefícios que você pode esperar dessa pesquisa são em relação ao processo de prestação de serviços aos pacientes, ajudando a ter um melhor controle da dor após cirurgias de hemorroidas. O conhecimento que será construído a partir dessa pesquisa trará um melhor planejamento de ações terapêuticas para o alívio da dor pós-operatória e para a contínua qualificação do ensino, no Serviço de Anestesiologia e Cirurgia Coloproctológica do HU-UFSC.

Os possíveis desconfortos e riscos decorrentes do estudo são referentes a ingestão medicamentosa – boca seca, náuseas, diarreia, dor de cabeça, insônia, palpitações, vômitos, azia, cansaço excessivo, rigidez muscular, tonturas, sonolência, tremores, visão embaçada, ansiedade, dor abdominal, formigamentos e zumbidos nos ouvidos. Caso qualquer sintoma venha a ocorrer com você, os pesquisadores se responsabilizam pela sua assistência integral. Nesses casos, será suspenso o medicamento e instituído tratamento médico adequado imediatamente.

Tomamos todas as providências e cautelas para diminuir a incidência de efeitos colaterais da Duloxetina. Os efeitos colaterais são descritos da literatura após altas doses ou longo período de uso. Nosso trabalho usará baixas dosagens e apenas duas doses.

Você poderá se sentir cansado ou aborrecido ao responder os questionários e pode interromper o questionário quando desejar. Sinta-se absolutamente à vontade em se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar e se desejar sair da pesquisa, não sofrerá qualquer prejuízo à assistência que vem recebendo.

Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, lhe identificar, será mantido em sigilo. É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como lhe é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que você quiser saber antes, durante e depois da sua participação.

Somente os pesquisadores terão acesso aos seus dados e tomarão todas as providências necessárias para manter o sigilo, mas sempre existe a remota possibilidade da quebra do sigilo, mesmo que involuntário e não intencional. Se ocorrer a quebra de sigilo e você se sentir prejudicado, poderá receber indenização por danos materiais e morais nos termos da lei.

Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros, congressos, eventos ou revistas científicas. Mostrarão apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição ou qualquer informação relacionada à sua privacidade.

A legislação brasileira não permite que você tenha qualquer compensação financeira pela sua participação nesta pesquisa. Você não terá nenhuma despesa advinda da sua participação, mas caso alguma despesa extraordinária associada à pesquisa venha a ocorrer, será ressarcido nos termos da lei. Caso você tenha algum prejuízo material ou imaterial em decorrência da pesquisa poderá solicitar indenização, de acordo com a legislação vigente e amplamente consubstanciada.

Os pesquisadores que também assinam esse documento se comprometem a conduzir a pesquisa de acordo com o que preconiza a Resolução CNS 466/12 de 12/06/2012, que determina as boas práticas de pesquisa clínica e trata dos preceitos éticos e da proteção aos participantes da pesquisa. Em caso de dúvidas sobre os procedimentos ou sobre o projeto, você poderá entrar em contato com o professor que está conduzindo o estudo, Dr. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho (048- 996111830), do Departamento de Clínica Cirúrgica do Hospital Universitário – UFSC, Rua Profa. Maria Flora Pausewang, s/n – Trindade, Florianópolis, SC, fone (48) 3721-9014 ou com o médico coloproctologista, mestrando, Marlus Tavares Gerber (048-996179553).

Se tiver alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina Universidade Federal de Santa Catarina no seguinte endereço: Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401, Trindade, Florianópolis/SCCEP 88.040-400, e-mail: [cep.propesq@contato.ufsc.br](mailto:cep.propesq@contato.ufsc.br). Telefone: + 55 48 3721-6094.

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado e compreendido a natureza e o objetivo do estudo, EU CONCORDO EM PARTICIPAR DESSE ESTUDO, recebendo uma cópia assinada deste termo de consentimento e telefones do pesquisador responsável e pesquisador principal para contato.

Esse termo será elaborado em duas vias, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, por você ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela (s) pessoa (s) por ele delegada (s), devendo as páginas de assinaturas estar na mesma folha. Guarde cuidadosamente a sua via, pois é um documento que traz importantes informações de contato e garante os seus direitos como participante da pesquisa.

Eu, ....., RG ....., li este documento (ou tive este documento lido para mim por uma pessoa de confiança) e obtive dos pesquisadores todas as informações que julguei necessárias para me sentir esclarecido e opto por livre e espontânea vontade participar da pesquisa.

Florianópolis, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

---

Assinatura do Sujeito da Pesquisa ou Responsável Legal

Eu, \_\_\_\_\_, declaro que forneci todas as informações referentes ao projeto ao participante e/ou responsável legal.

---

Assinatura do Pesquisador Responsável ou do Pesquisador Principal

Eu, Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, declaro cumprimento das exigências contidas nos itens IV.3 e IV.4 da Resolução do CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012, referente ao processo de consentimento livre e esclarecido.

---

Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho  
Pesquisador Responsável

CONTATOS  
Pesquisador Responsável  
Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho  
Contato: 0xx(48) 996111830

Pesquisar Principal  
Marlus Tavares Gerber  
Contato: 0xx(48)996179553

**APÊNDICE B - PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS****Paciente:** \_\_\_\_\_ **Prontuário:** \_\_\_\_\_**Endereço:** \_\_\_\_\_ **Telefone:** \_\_\_\_\_**Dia do procedimento:** \_\_\_\_\_**Peso:** \_\_\_\_\_ **Altura:** \_\_\_\_\_ **IMC:** \_\_\_\_\_**Idade:** \_\_\_\_\_ anos**Sexo:** Feminino ( ) Masculino ( )**Raça:** Branca ( ) Negra ( ) Parda ( ) Amarela ( ) Indígena ( )**Estado civil:** Casado ( ) Solteiro ( ) Viúvo ( ) Divorciado ( ) Outros ( )**ASA:** ( ) I ( ) II**Tabagista:** ( ) Sim ( ) Não**Uso de medicamentos:**  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**Sintomas:** ( ) Prolapso ( ) Sangramento ( ) Dor ( ) Trombose ( ) Prurido ( ) Dificuldade para higiene ( ) Outros:**Doenças associadas:** ( ) Cardíaca ( ) Hepática ( ) Pulmonar ( ) Renal ( ) HAS ( ) DM2 ( ) Depressão ( ) Outras:**Tempo total do procedimento:** \_\_\_\_\_ min**Tempo da incisão cirúrgica ao curativo:** \_\_\_\_\_ min**Grau das Hemorróidas:** ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV**Consumo de Morfina pela bomba PCA:**

BOMBA PCA	Nº SOLICITAÇÕES	DOSE TOTAL	Nº SOLICITAÇÕES NÃO ATENDIDAS
12 h			
24 h			
48 h			

**Escala de Ramsay**

<b>1</b>	Paciente ansioso, agitado
<b>2</b>	Paciente cooperativo, orientado, tranquilo
<b>3</b>	Paciente sonolento, atendendo aos comandos
<b>4</b>	Paciente dormindo, responde rapidamente ao estímulo glabellar ou ao estímulo sonoro vigoroso
<b>5</b>	Paciente dormindo, responde lentamente ao estímulo glabellar ou ao estímulo sonoro vigoroso
<b>6</b>	Paciente dormindo, sem resposta

	<b>SRPA(0h)</b>	<b>12h</b>	<b>24h</b>	<b>48h</b>
<b>RAMSAY</b>				

**NÁUSEAS E VÔMITOS: 0- NÃO 1- SIM**

	<b>SRPA (0h)</b>	<b>12h</b>	<b>24h</b>	<b>48h</b>
<b>NVPO</b>				
<b>VÔMITO</b>				
<b>NÁUSEA</b>				

**EFEITOS COLATERAIS: 0- NÃO 1- SIM**

	<b>SRPA (0h)</b>	<b>12h</b>	<b>24h</b>	<b>48h</b>
<b>BOCA SECA</b>				
<b>DISTÚRBIOS VISUAIS</b>				

	<b>SRPA (0h)</b>	<b>12h PO</b>	<b>24h PO</b>	<b>48h PO</b>	<b>8° PO</b>	<b>1° EVACUAÇÃO</b>
<b>NOTA DA EVA</b>						

**ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** EFICÁCIA DA ANALGESIA PERIOPERATÓRIA COM DULOXETINA NA DOR PÓS-HEMORROIDECTOMIA: ESTUDO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E PLACEBO CONTROLADO

**Pesquisador:** Getúlio Rodrigues de oliveira Filho

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 89796418.5.0000.0121

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Santa Catarina

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.722.942

**Apresentação do Projeto:**

"EFICÁCIA DA ANALGESIA PERIOPERATÓRIA COM DULOXETINA NA DOR PÓS-HEMORROIDECTOMIA: ESTUDO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E PLACEBO CONTROLADO". Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo objetiva verificar a eficácia do uso perioperatório de duloxetina na analgesia pós-operatória em pacientes submetidos a hemorroidectomia sob anestesia subaracnóidea, bem como analisar o consumo de morfina pós-operatória no grupo da Duloxetina versus o grupo Placebo.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Comparar os scores da escala visual analógica da dor entre pacientes que recebam duloxetina ou placebo no perioperatório (2 horas antes e 24 horas após o procedimento) para analgesia pós-operatória em pacientes submetidos a hemorroidectomia sob anestesia subaracnóidea no 1º, 2º, 5ºPO e durante a 1ª evacuação.

Objetivo Secundário:

- Comparar o uso de Morfina no pós-operatório no grupo da Duloxetina com relação ao placebo;
- Comparar a incidência de efeitos colaterais (sonolência, náuseas e vômitos e distúrbios visuais);
- Comparar o tempo para aptidão ao retorno ao trabalho.

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 2.722.942

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### Riscos:

Os únicos riscos identificáveis, são referentes aos efeitos colaterais da duloxetina como tontura, sonolência, boca seca, náuseas, distúrbios na visão, perda de peso, que embora não sejam comuns em baixas doses, podem ocorrer. Quanto ao procedimento cirúrgico e anestésico, não será alterado nada da técnica. Vale lembrar que a execução deste trabalho, não sobrecarregará o centro cirúrgico e nem tornará o serviço mais oneroso para o SUS. Será adicionado uma medicação\placebo 2 horas antes e 24 horas após o procedimento cirúrgico. Quanto a hemorroidectomia, será mantido o procedimento cirúrgico já consagrado.

##### Benefícios:

Melhor planejamento de ações terapêuticas analgésicas para alívio da dor pós-operatórias e contínua qualificação do ensino, no Serviço de Anestesiologia e Coloproctologia do HU-UFSC. Identificar possível fator de melhora na dor desses pacientes.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de Pesquisa de Mestrado de MARLUS TAVARES GERBER, orientado pelo Prof. Dr. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas do

O presente estudo será randomizado, duplo-cego, controlado com placebo objetiva verificar a eficácia do uso perioperatório da duloxetina na analgesia pós-operatória em pacientes submetidos a hemorroidectomia sob anestesia subaracnóidea, bem como analisar o consumo de morfina pós-operatória no grupo da Duloxetina versus no grupo Placebo.

A hipótese do estudo é que o uso da duloxetina reduza a dor pós-operatória e diminua o consumo de morfina após hemorroidectomia. O trabalho será realizado em parceria com o serviço de Anestesiologia e Coloproctológica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU - UFSC). Participarão do estudo pacientes ASA I e II, com idade entre 18 e 65 anos, de ambos sexos submetidos a hemorroidectomia eletiva por DH sintomática, no período proposto sob anestesia subaracnóidea, assim como pacientes que permitiram a utilização de seus dados para as atividades de pesquisa a partir da assinatura de seus Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos mesmos ou por um familiar responsável. Serão excluídos: menores de 18 anos e maiores de 65 anos e doentes com insuficiência renal ou hepática. O estudo tem relevância científica, a documentação está completa e o TCLE apresentado atende a todas as exigências da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Assim, recomendamos a sua

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 2.722.942

aprovação.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados os seguintes documentos obrigatórios:

- 1) PB - INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO;
- 2) Folha de rosto;
- 3) Declaração do HU;
- 4) Projeto - Brochura - Plataforma Brasil;
- 5) TCLE.

O TCLE apresentado atende na íntegra a Resolução CNS 466/12.

**Recomendações:**

- 1) Substituir sujeito participante no TCLE.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram detectadas pendências ou inadequações neste projeto.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1136366.pdf	16/05/2018 19:50:11		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Prof_Getulio_Assinada.pdf	16/05/2018 19:49:11	Marlus Tavares Gerber	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_Consubstanciado_CEPSH.pdf	15/05/2018 15:03:17	Marlus Tavares Gerber	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_HU_assinada.pdf	15/05/2018 15:00:19	Marlus Tavares Gerber	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Brochura_Plataforma_Brasil.docx	15/05/2018 14:59:47	Marlus Tavares Gerber	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CEP.docx	15/05/2018 14:59:29	Marlus Tavares Gerber	Aceito

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 2.722.942

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FLORIANOPOLIS, 19 de Junho de 2018

---

**Assinado por:**  
**Maria Luiza Bazzo**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

## ANEXO B – REGISTRO DO ESTUDO NO REBEC

BRASIL

[Ir para o conteúdo \[1\]](#) [Ir para o menu \[2\]](#) [Habilitar alto contraste \[3\]](#)


## Estudo publicado

### RBR-9pdgms Efficacy of Duloxetine in pain after Hemorrhoid surgery

Data de registro: 08/10/2020 <sup>(dd/mm/yyyy)</sup>

Última data de aprovação: 08/10/2020 <sup>(dd/mm/yyyy)</sup>

#### Tipo de estudo:

Intervenções

#### Título científico:

##### en

Efficacy of perioperative Duloxetine analgesia in posthemorrhoidectomy pain: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study

##### pt-br

Eficácia da analgesia perioperatória com Duloxetina na dor pós-pain: Hemorroidectomia: estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo controlado

#### Identificação do ensaio

- Número do UTN: U1111-1246-4214
- Título público:

##### en

Efficacy of Duloxetine in pain after Hemorrhoid surgery

##### pt-br

Eficácia da Duloxetina na dor após cirurgia de Hemorroidas

- Acrônimo científico:
- Acrônimo público:

- Identificadores secundários:

- 2.722.942

Orgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina - CEPESH

- 89796418.5.0000.0121 - CAAE

Orgão emissor: Plataforma Brasil

#### Patrocinadores

- Patrocinador primário: Universidade Federal de Santa Catarina

- Patrocinador secundário:

- Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

- Fontes de apoio financeiro ou material:

- Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

#### Condições de saúde

- **Condições de Saúde:**

<b>en</b>	<b>pt-br</b>
Hemorrhoid Disease, Acute Pain.	Hemorroidas, Dor Aguda.

- **Descritores gerais para condições de saúde:**

<b>en</b>	<b>pt-br</b>	<b>es</b>
C06 Digestive system diseases	C06 Doenças do sistema digestório	C06 Enfermedades del sistema digestivo
<b>en</b>	<b>pt-br</b>	
K00-K93 XI - Diseases of the digestive system	K00-K93 XI - Doenças do aparelho digestivo	

- **Descritores específicos para condições de saúde:**

## Intervenções

- **Intervenções:**

<b>en</b>	<b>pt-br</b>
Experimental Group: 27 patients undergoing hemorrhoidectomies, which precede the inclusion and exclusion criteria. Receive 1 tablet of Duloxetine 60mg orally, 2 hours before and 24 hours after hemorrhoidectomy. Placebo Group: 27 patients undergoing hemorrhoidectomies, which precede the inclusion and exclusion criteria. Receive 1 placebo tablet (500mg maize starch) orally, 2 hours before and 24 hours after hemorrhoidectomy. The surgical and anesthetic technique is systematically the same in two groups. Patients in both groups were selected at random. The tablets are identical. The medication is administered by a person not directly involved in the study.	Grupo Experimental: 27 pacientes submetidos a hemorroidectomias fechadas, que preenchem os critérios de inclusão e exclusão. Receberão 1 comprimido de Duloxetina 60mg via oral, 2 horas antes e 24 horas após a hemorroidectomia. Grupo Placebo: 27 pacientes submetidos a hemorroidectomias fechadas, que preenchem os critérios de inclusão e exclusão. Receberão 1 comprimido de Placebo (amido de milho 500mg) via oral, 2 horas antes e 24 horas após a hemorroidectomia. A técnica cirúrgica e anestésica é sistematicamente a mesma nos dois grupos. Os pacientes de ambos os grupos foram selecionados de forma aleatorizada. Os comprimidos são idênticos. A medicação é administrada por pessoa não envolvida diretamente no estudo.

- **Descritores para as intervenções:**

<b>en</b>	<b>pt-br</b>	<b>es</b>
D02.886.778.260 Duloxetine Hydrochloride	D02.886.778.260 Cloridrato de Duloxetina	D02.886.778.260 Cloridrato de Duloxetina
<b>en</b>	<b>pt-br</b>	<b>es</b>
HP3.073.433.101 Placebo Effect	HP3.073.433.101 Efeito Placebo	HP3.073.433.101 Efecto Placebo
<b>en</b>	<b>pt-br</b>	<b>es</b>
E04.210.526 Hemorrhoidectomy	E04.210.526 Hemorroidectomia	E04.210.526 Hemorroidectomía

## Recrutamento

- **Situação de recrutamento:** Recrutando

- **Países de recrutamento**
  - Brasil



- **Data prevista do primeiro recrutamento:** 01/04/2019 <sup>(dd/mm/yyyy)</sup>
  - **Data prevista do último recrutamento:** 31/08/2020 <sup>(dd/mm/yyyy)</sup>
  - **Tamanho da amostra alvo:** Gênero para Inclusão: Idade mínima para inclusão: Idade máxima para inclusão:
- |    |   |      |      |
|----|---|------|------|
| 54 | - | 18 Y | 65 Y |
|----|---|------|------|

- **Critérios de inclusão:**

**en**

ASA I and II patients; of both genders; age between 18 and 65 years; elective hemorrhoidectomy due to symptomatic hemorrhoidal disease. Patients who allow the use of their data for research activities after signing their Free and Informed Consent Terms (ICF) by them or a responsible family member.

**pt-br**

Pacientes ASA I e II; de ambos os gêneros; idade entre 18 e 65 anos; hemorroidectomia eletiva por doença hemorroidária sintomática. Pacientes que permitam a utilização de seus dados para as atividades de pesquisa a partir da assinatura de seus Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos mesmos ou por um familiar responsável.

- **Critérios de exclusão:**

**en**

Under 18 and over 65; renal or liver failure; history of drug or alcohol abuse; chronic pain or daily opioid intake; ASA III and IV patients; urgency / emergency surgery; pregnancy; psychiatric illness or cognitive disorders; known allergy to Duloxetine or the other drugs used in the study; coagulopathies; patients who refuse or have a contraindication to subarachnoid anesthesia.

**pt-br**

Menores de 18 anos e maiores de 65 anos; insuficiência renal ou hepática; histórico de abuso de drogas ou álcool; dor crônica ou ingestão diária de opioides; pacientes ASA III e IV; cirurgia de urgência/emergência; gravidez; doença psiquiátrica ou distúrbios cognitivos; alergia conhecida a Duloxetina ou as outras drogas usadas no estudo; coagulopatias; pacientes que recusem ou tenham contra-indicação a realização de anestesia subaracnóidea.

### Tipo de estudo

- **Desenho de estudo:**

**en**

Randomized, double-blind, parallel, 2-arms clinical trial.

**pt-br**

Ensaio clínico de tratamento, randomizado-controlado, duplo-cego, paralelo, com dois braços.

Programa de acesso expandido	Enfoque do estudo	Desenho da intervenção	Número de braços	Tipo de mascaramento	Tipo de alocação	Fase do estudo
	Tratamento	Paralelo	2	Duplo-cego	Randomizado controlado	4

### Desfechos

- **Desfechos primários:**

**en**

Expected outcome 1 Pain reduction, verified by the visual analogue scale (VAS), from the observation of a variation of at least 30% between the placebo group

**pt-br**

Desfecho esperado 1 Diminuição da dor, verificada pela escala visual analógica (EVA), a partir da constatação de uma variação de pelo menos de 30% entre o



and the control in the measurement of the 6 hours postoperatively.

**en**

Expected outcome 2 Pain reduction, verified by the visual analogue scale (VAS), from the observation of a variation of at least 30% between the placebo group and the control in the measurement of the 12 hours postoperatively.

**en**

Expected outcome 3 Pain reduction, verified by the visual analogue scale (VAS), from the observation of a variation of at least 30% between the placebo group and the control in the measurement of the 24 hours postoperatively.

**en**

Expected outcome 4 Pain reduction, verified by the visual analogue scale (VAS), from the observation of a variation of at least 30% between the placebo group and the control in the measurement of the 48 hours postoperatively.

**en**

Expected outcome 5 Pain reduction, verified by the visual analog scale (VAS), from the observation of a variation of at least 30% between the placebo group and the control in the measurement during the first evacuation.

**en**

Expected outcome 6 Pain reduction, verified by the visual analogue scale (VAS), from the observation of a variation of at least 30% between the placebo group and the control in the measurement of the 8th postoperative day.

• **Desfechos secundários:**

**en**

Expected outcome 1 Decrease in the consumption of morphine, verified by the use of the intravenous pump (morphine 1mg / ml) with patient controlled analgesia, at 6 hours, 12 hours and 24 hours after surgery.

**en**

grupo placebo e o controle na medição das 6 horas de pós-operatório.

**pt-br**

Desfecho esperado 2 Diminuição da dor, verificada pela escala visual analógica (EVA), a partir da constatação de uma variação de pelo menos de 30% entre o grupo placebo e o controle na medição das 12 horas de pós-operatório.

**pt-br**

Desfecho esperado 3 Diminuição da dor, verificada pela escala visual analógica (EVA), a partir da constatação de uma variação de pelo menos de 30% entre o grupo placebo e o controle na medição de 24h de pós-operatório.

**pt-br**

Desfecho esperado 4 Diminuição da dor, verificada pela escala visual analógica (EVA), a partir da constatação de uma variação de pelo menos de 30% entre o grupo placebo e o controle na medição de 48h de pós-operatório.

**pt-br**

Desfecho esperado 5 Diminuição da dor, verificada pela escala visual analógica (EVA), a partir da constatação de uma variação de pelo menos de 30% entre o grupo placebo e o controle na medição durante a primeira evacuação.

**pt-br**

Desfecho esperado 6 Diminuição da dor, verificada pela escala visual analógica (EVA), a partir da constatação de uma variação de pelo menos de 30% entre o grupo placebo e o controle na medição do 8º dia de pós-operatório.

**pt-br**

Desfecho esperado 1 Diminuição no consumo de morfina, verificada pela utilização da bomba endovenosa (morfina 1mg/ml) com analgesia controlada pelo paciente, às 6 horas, 12 horas e 24 horas após a cirurgia.

**pt-br**



Expected outcome 2  
Incidence of side effects possibly related to the use of duloxetine (dry mouth, nausea, vomiting, dizziness, visual disturbance, headache, etc.), verified through anamnesis and physical examination at 6 hours, 12 hours and 24 hours after surgery.

Desfecho esperado 2  
Incidência de efeitos colaterais possivelmente relacionados com uso da duloxetina (boca seca, náusea, vômito, tontura, distúrbio visual, dor de cabeça, etc), verificado através da anamnese e exame físico às 6 horas, 12 horas e 24 horas após a cirurgia.

## Contatos

- **Contatos para questões públicas**

- **Nome completo:** Marlus Tavares Gerber
- **Endereço:**ampus Universitário, Rua Professora Maria Flora Pausewang, s/nº, Trindade
  - **Cidade:** Florianópolis / Brazil
  - **CEP:** 88036-800
- **Fone:** +5548996179553
- **Email:** marlusgerber@yahoo.com.br
- **Filiação:** Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago

- **Contatos para questões científicas**

- **Nome completo:** Marlus Tavares Gerber
- **Endereço:**ampus Universitário, Rua Professora Maria Flora Pausewang, s/nº, Trindade
  - **Cidade:** Florianópolis / Brazil
  - **CEP:** 88036-800
- **Fone:** +5548996179553
- **Email:** marlusgerber@yahoo.com.br
- **Filiação:** Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago

- **Contatos para informação sobre os centros de pesquisa**

- **Nome completo:** Marlus Tavares Gerber
- **Endereço:**ampus Universitário, Rua Professora Maria Flora Pausewang, s/nº, Trindade
  - **Cidade:** Florianópolis / Brazil
  - **CEP:** 88036-800
- **Fone:** +5548996179553
- **Email:** marlusgerber@yahoo.com.br
- **Filiação:** Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago

## Links adicionais:

- [Download no formato ICTRP](#)



Total de Ensaios Clínicos 10462.

cadastre um novo usuário

ajuda

Existem 4924 ensaios clínicos registrados.

notícias

contato

Existem 2854 ensaios clínicos recrutando.

sobre

equipe

Existem 293 ensaios clínicos em análise.

links úteis

Existem 3959 ensaios clínicos em rascunho.

glossário

## ANEXO C – ESCALA VISUAL ANALÓGICA DA DOR

### ORIENTAÇÃO PARA A UTILIZAÇÃO DA ESCALA VISUAL ANALÓGICA:

Após a leitura da régua de 10 cm, onde a marca da esquerda representa ausência de dor e a marca da direita representa a pior dor imaginável, marque um risco perpendicular ao longo da linha horizontal no ponto que melhor identifique a sua dor.

#### Escala Visual Analógica (EVA):

