

**Faculdade de Medicina**  
Universidade de Coimbra

*Cronobiologia da Dor Aguda*  
*Após Cirurgia Torácica Não Cardíaca*

---

Autor

**Ana Isabel Bernardino Rafael Ferreira Patrão dos Santos**

Orientador

**Professor Doutor Joaquim Viana**

Coimbra

Março, 2010

Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Anestesiologia e Terapêutica da Dor, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Joaquim Viana (Universidade de Coimbra – Faculdade de Medicina)

## RESUMO

**Introdução e Objectivos:** Vários estudos em animais e humanos defendem existir uma variação circadiana da intensidade da dor, que pode implicar uma importante mudança no raciocínio terapêutico, nomeadamente no ajuste da frequência de administração e dose de fármacos, consoante a hora do dia. Contudo, ainda não está determinado um padrão cronobiológico da dor aguda pós-cirúrgica.

Partindo destes pressupostos, este estudo tem como objectivos investigar um possível padrão cronobiológico da dor aguda pós-operatória, ao longo do dia (24 horas), em cirurgia torácica não cardíaca e compreender se a hora a que é realizada a cirurgia influencia na intensidade da dor.

**Material e Métodos:** Estudo observacional, realizado em 47 doentes, em ambiente de Hospital Central, submetidos a cirurgia torácica não cardíaca, de forma programada. Foram registados, periodicamente, durante as 24 horas do dia (pós-operatórias) e para cada doente: os *scores* de EVA (Escala Visual Análoga), o número de pedidos e respostas de analgesia com morfina endovenosa, contabilizados pela bomba perfusora de PCA (*Patient Controlled Analgesia*).

**Resultados:** Na dor aguda após cirurgia torácica, não cardíaca, existem diferenças estatisticamente significativas nos *scores* de EVA no período "11h00/16h59" comparativamente com os períodos "23h00/4h59" e "05h00/10h59", independentemente das horas pós-operatórias. O mesmo não acontece com o número de pedidos e respostas de analgesia contabilizados pela perfusora de PCA. A altura do dia, em que a cirurgia é realizada, parece não ter influência no modelo e com o Teste Mann-Whitney conclui-se que não há diferença das variáveis em estudo, nos doentes intervencionados nas horas da manhã e da tarde.

**Conclusão:** O presente estudo conclui que parece existir uma maior intensidade de dor no período entre as 11h00/16h59 do que nos períodos da madrugada e manhã. A hora a que termina a cirurgia parece não influenciar a intensidade da dor pós-operatória imediata.

**Palavras-chave:** *ritmos biológicos, cronofarmacologia, cronobiologia, circadiano, Patient Controlled Analgesia, Escala Visual Análoga, cirurgia torácica, dor aguda, dor pós-operatória*

---

## ABSTRACT

**Introduction and Objectives:** The treatment of pain remains a challenge for clinical medicine, and all efforts to better understand its components are important to their approach. Several studies in animals and humans argue that there is a circadian variation of pain which may involve a major change in therapeutic attitudes, setting the frequency of administration and doses of medications, depending on time of day, for a better coverage of pain. However, it is not yet determined a concise chronobiological pattern of post-surgical pain. Under these assumptions, this study attempts to investigate a possible chronobiological pattern of postoperative pain in non-cardiac thoracic surgery, during the day (24 hours) and understand if the time which surgery is performed influences the pain intensity.

**Methods and materials:** An observational study, conducted in 47 patients, in a Central Hospital environment, undergoing thoracic surgery, non-cardiac, scheduled. Were recorded periodically during the 24 hours of the day (postoperative) and for each patient: the scores of VAS (Visual Analogue Scale), number of analgesia requests and responses with intravenous morphine, recorded in the pump perfusion of PCA (Patient Controlled Analgesia).

**Results:** In acute pain after thoracic surgery, non-cardiac, there are statistically significant differences in VAS scores during "11h00/16h59" period compared with the "23h00/4h59" and "05h00/10h59" periods, regardless of postoperative hours. This is not the case with the number of requests and responses of PCA. It seems that the surgery final time has no influence on the model. Mann-Whitney test finds that there is no difference of the variables under study, in the patients surgery submitted at morning and at afternoon.

**Conclusion:** This study concludes that there is a greater intensity of pain in the 11h00/16h59 period than during the dawn and morning periods. The surgery ending does not influence the intensity of acute postoperative pain.

**Keywords:** *biologic rhythms, chronopharmacology, chronobiology circadian, Patient Controlled Analgesia, Visual Analogue Scale, Thoracic Surgery, Acute Pain, Postoperative pain*

---

*À minha Família*

*«O tempo perguntou ao tempo, quanto tempo o tempo tem...»*

## AGRADECIMENTO

Ao Senhor Prof. Doutor Joaquim Viana, agradeço o apoio que recebi e o manifesto reconhecimento pela disponibilidade e sábios conselhos.

Ao Dr. Nuno Medeiros, agradeço a oportunidade que me proporcionou em realizar este estudo, enquanto director do Departamento de Anestesiologia e Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar de Coimbra e o todo o apoio prestado.

Ao Dr. Carlos Azevedo, agradeço a oportunidade e o incentivo na realização deste estudo, enquanto director do Serviço de Anestesiologia do Centro Hospitalar de Coimbra.

À Dra. Edith Tavares, actual director do Serviço de Anestesiologia do Centro Hospitalar de Coimbra, agradeço a amizade e oportunidade que me proporcionou em realizar este trabalho.

À Dra. Teresa Paiva, orientadora do meu internato médico em Anestesiologia, um especial agradecimento pela amizade, disponibilidade, apoio científico e afectivo que sempre me tem dedicado.

À Dra. Joana Gonçalves, agradeço a amizade, colaboração e disponibilidade.

Ao Dr. João Tomé, agradeço a colaboração prestada.

Ao Dr. Correia de Matos agradeço a disponibilidade e incentivo à realização deste trabalho, enquanto director do Departamento de Cirurgia.

Ao Dr. Janelas, actual director do Departamento de Cirurgia, agradeço a contribuição na realização deste trabalho.

A todos os médicos anesthesiologistas do Centro Hospitalar de Coimbra não nomeados, um muito obrigada.

Um especial obrigada à Enf. Elisa Hipólito e restante equipa de

enfermagem da Unidade de Cirurgia Torácica, pela disponibilidade no preenchimento dos registos, tão importantes para este estudo, pela colaboração, profissionalismo, apoio e dedicação.

A todos os enfermeiros do Bloco Operatório e Unidade de Cuidados Pós-Anestésicos do Hospital Geral do Centro Hospitalar de Coimbra, agradeço toda a disponibilidade no preenchimento dos registos.

A todos os não nomeados, que me dedicaram algum do seu tempo.

À minha família, em particular aos meus pais, ao meu irmão e à Carla por todo o apoio, incentivo contínuo e por estarem sempre comigo nos melhores e piores momentos.

Ao Filipe, pela paciência, dedicação e carinho.

## ÍNDICE DE TÍTULOS

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>OBJECTIVOS</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>9</b>
3.1	Plano do Estudo	9
3.2	Outcomes considerados	16
3.3	Metodologia estatística	19
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>20</b>
4.1	Varição dos <i>scores</i> de EVA, pedidos e respostas de analgesia, nas 24 horas do dia	23
4.1.1	Scores de EVA	23
4.1.2	Pedidos de Analgesia	26
4.1.3	Respostas de Analgesia	29
4.2	Varição dos <i>scores</i> de EVA, pedidos e respostas de analgesia, nas 24 horas pós-operatórias	33
4.2.1	Scores de EVA	33
4.2.2	Pedidos de Analgesia	34
4.2.3	Respostas de Analgesia	34
4.3	Comparação dos <i>scores</i> de EVA, pedidos e respostas de analgesia, em função da hora do fim da cirurgia	36
4.3.1	Scores de EVA registados nos dois grupos	39
4.3.2	Pedidos de analgesia registados nos dois grupos	42
4.3.3	Respostas de Analgesia nos dois grupos	43
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>45</b>
5.1	Varição dos <i>scores</i> de EVA, pedidos e respostas de analgesia, nas 24 horas do dia	45

5.2	Varição dos <i>scores</i> de EVA, pedidos e respostas de analgesia, nas 24 horas pós-operatórias	48
5.3	Influência da hora do fim da cirurgia, nos <i>scores</i> de EVA, pedidos e respostas de analgesia	49
6	<b>CONCLUSÃO</b>	50
7	<b>PERSPECTIVAS FUTURAS</b>	51
8	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	52
9	<b>ANEXOS</b>	55

## ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

<i>Ilustração 1 - Hospital Geral do Centro Hospitalar de Coimbra</i>	9
<i>Ilustração 2 – Unidade de Cuidados Pós Anestésicos do HG - CHC</i>	14
<i>Ilustração 3 - Escala Visual Analógica utilizada no estudo</i>	16
<i>Ilustração 4 – Activação do sistema de PCA</i>	18

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<i>Gráfico 1 - Scores de EVA nas 24 horas do dia</i>	23
<i>Gráfico 2 - Scores de EVA nos 6 períodos do dia</i>	24
<i>Gráfico 3 - Scores de EVA nos 4 períodos do dia</i>	25
<i>Gráfico 4 - Pedidos de Analgesia nas 24 horas do dia</i>	27
<i>Gráfico 5 - Pedidos de Analgesia nos 6 períodos do dia</i>	28
<i>Gráfico 6 - Pedidos de Analgesia nos 4 períodos do dia</i>	29
<i>Gráfico 7 – Respostas de Analgesia nas 24 horas do dia</i>	30
<i>Gráfico 8 – Respostas de Analgesia nos 6 períodos do dia</i>	31
<i>Gráfico 9 - Respostas de Analgesia nos 4 períodos do dia</i>	32
<i>Gráfico 10 – Pedidos e Respostas de Analgesia nas 24 horas do dia</i>	32
<i>Gráfico 11 – Scores de EVA nas 24 horas pós-operatórias</i>	33
<i>Gráfico 12 - Pedidos de Analgesia nas 24 horas pós-operatórias</i>	34
<i>Gráfico 13 - Respostas de Analgesia nas 24 horas pós-operatórias</i>	35
<i>Gráfico 14 - Pedidos e Respostas de Analgesia nas 24 horas pós-operatórias</i>	35
<i>Gráfico 15 – Scores de EVA dos dois grupos</i>	39
<i>Gráfico 16 – Scores de EVA dos dois grupos nos 4 períodos de tempo</i>	40
<i>Gráfico 17 - Pedidos de Analgesia nos dois grupos</i>	42
<i>Gráfico 18 – Respostas de Analgesia nos dois grupos</i>	44

## ÍNDICE DE TABELAS

<i>Tabela 1 - Distribuição do início e fim das cirurgias ao longo do dia</i>	21
<i>Tabela 2 - Distribuição do início e fim das anestésias ao longo do dia</i>	21
<i>Tabela 3 - Comparação dos scores de EVA entres os 4 períodos do dia</i>	26
<i>Tabela 4 – Caracterização dos grupos por sexo</i>	36
<i>Tabela 5 – Caracterização dos grupos por idade</i>	37
<i>Tabela 6 – Caracterização dos grupos por classificação ASA</i>	37
<i>Tabela 7 – Duração das cirurgias nos dois grupos</i>	38
<i>Tabela 8 - Duração das anestésias nos dois grupos</i>	38
<i>Tabela 9 – Scores de EVA dos dois grupos</i>	40
<i>Tabela 10 - Scores de EVA máximos registados nos 2 grupos</i>	41
<i>Tabela 11 - Scores de EVA mínimos registados nos 2 grupos</i>	42
<i>Tabela 12 - Pedidos de Analgesia nos dois grupos</i>	43
<i>Tabela 13 - Respostas de Analgesia nos dois grupos</i>	44

# **1 INTRODUÇÃO**

A cronobiologia é a ciência que estuda os ritmos biológicos, em função do tempo e que aplicada à medicina tem um valor adicional na compreensão dos fenômenos fisiológicos e fisiopatológicos (R. Manfredini 1995).

Na fisiologia humana são múltiplos os parâmetros que cumprem um padrão rítmico (como o sono, o ciclo menstrual, variações hormonais, etc.) e que podem ter influência em certos processos patológicos como o enfarte agudo do miocárdio ou a artrite reumatóide. Pensa-se que também a percepção da dor não escapa a esta variabilidade temporal (Chassard e al 2007).

Actualmente, na prática clínica, há necessidade de ter em conta não só a ritmicidade dos fenômenos biológicos, mas também, a variabilidade temporal da eficácia dos fármacos para obter uma maior rentabilidade e sucesso terapêuticos com menores efeitos adversos associados. Consequentemente, a cronofarmacologia, ramo da cronobiologia, visa identificar as alterações rítmicas na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos.

## **Estudos cronobiológicos**

Quando se estuda um ritmo biológico é necessário determinar pelo menos os seguintes parâmetros na variável que estamos a medir (R. Manfredini 1995):

- **Período** (identificado pela letra grega tau  $\tau$ ) - duração de um ciclo completo de uma função rítmica, e que habitualmente é expresso por ano, dia, hora ou segundo;
- **Frequência** (f) - número de ciclos por unidade de tempo. Em cronobiologia a unidade de tempo é igual a 24 horas (1 dia); Considera-se ritmos infradianos quando o período é superior a 28 horas (frequências baixas), ultradianos quando o período é inferior a 20 horas e circadianos quando o período se situa entre as 20 e as 28 horas.
- **Nadir** - valor mínimo da variável;
- **Zénite** - valor máximo da variável;
- **MESOR** (*Midline Estimating Statistic of Rhythm*, M) - valor médio compreendido entre o zénite e o nadir;
- **Amplitude** (A) - metade da variação total de uma função rítmica;
- **Batifase** - momento do dia, semana, mês ou ano em que ocorre o nadir;
- **Acrofase** (identificado pela letra grega  $\phi$ ) - momento do dia, semana, mês ou ano em que ocorre o zénite. Quando se estuda um ritmo circadiano, a acrofase vem expressa em hora ou minuto a partir da meia-noite local, enquanto nos ritmos circanuais o ponto de referência é o 22 de Dezembro (hemisfério Norte) e o 22 de Junho (hemisfério Sul) e é expresso em meses ou dias.

### **Cronobiologia da dor**

A dor é um fenómeno subjectivo e difícil de avaliar, pois factores como a ansiedade, fadiga, emoções, primeira experiência algica ou a própria sugestão, podem influenciar a sua percepção.

O doente, é no entanto, a única pessoa que pode descrever a intensidade da sua dor, e os médicos baseiam-se nesta informação subjectiva para planear o seu tratamento. É por isso, que é tão difícil construir um bom modelo de estudo da dor (Lbrecque e Vanier 1995).

Trabalhos realizados em animais de laboratório detectaram padrões circadianos de vários tipos de dor que parecem estar directamente relacionados com alterações de luz e flutuações hormonais. Estes estudos acentuaram a ideia de que é muito importante conhecer o comportamento cronobiológico algico para uma melhor interpretação e tratamento eficaz da dor (Lbrecque e Vanier 1995).

Estudos em doentes ou voluntários saudáveis também demonstraram haver um comportamento cronobiológico da dor. Ao contrário, dos estudos experimentais em animais, os trabalhos com humanos tornam-se mais complexos, pois é difícil abolir alguns factores perturbadores, nomeadamente os factores emocionais e afectivos.

Em 2004, Aya *et al.* demonstraram existir uma variação circadiana na percepção da dor do parto. A dor, na parturiente, é mais intensa durante a noite (sem luz) do que durante o dia (com luz), sendo o período da manhã aquele que registou valores de *score* de dor mais baixos (A. e al 2004).

Pensa-se que este provável padrão cronobiológico da percepção da dor esteja directamente relacionado com a variabilidade da concentração de substâncias neuroquímicas envolvidas na fisiopatologia da dor, assim como nos efeitos analgésicos dos próprios fármacos (Lbrecque e Vanier 1995).

Através da análise de uma extensa pesquisa bibliográfica, acerca da cronobiologia da dor, verifica-se que os resultados dos estudos são, por vezes, divergentes, devido a:

- Metodologias diferentes;
- Estímulos nóxicos diferentes;
- Locais de estimulação nóxica diferentes;
- Tipos e mecanismos de dor diferentes;
- Existência de co-morbilidades;
- Não caracterização dos padrões actividade/sono, hábitos tabágicos e cafeínicos que alteram vários ritmos biológicos;
- Factores afectivos que interferem na percepção da dor.

Frequentemente, a administração de anestésicos locais ou analgésicos são administrados sob a forma de bólus a horas do dia fixas, previamente programadas ou sob a forma de libertação contínua do fármaco, o que poderá não corresponder à variação temporal da dor e portanto não ser eficaz. Segundo Chassard, a técnica *Patient Controlled Analgesia (PCA)* é a técnica analgésica que melhor corresponderá a uma possível variação cronobiológica da dor, um vez que é o próprio doente, que de uma forma autónoma, solicita ao sistema, a administração de fármaco, quando percepção dor mais intensa (Chassard e al 2007). Mas nem todos os doentes são candidatos capacitados para este tipo de analgesia, pois é necessária colaboração e compreensão da técnica.

## **Neuroquímica da dor**

Muitos mediadores envolvidos na dor apresentam flutuações com ritmicidade durante as vinte e quatro horas do dia, tais como a Met-enkefalina, a  $\beta$ -endorfina, a bradicinina, a 5-hidroxitriptamina, o glutamato, o óxido nítrico, substância P e citocinas,.

Weshe e Frederikson em 1981, demonstraram que as met-enkefalinas cerebrais do rato são duas vezes mais elevadas no início e no fim do período de descanso (Weshe 1981). Também no mesmo ano, Kerdelhue, demonstrou que a concentração de  $\beta$ -endorfina, a nível do sistema nervoso central, tem um comportamento circadiano com pico máximo no período de actividade do rato (Kerdelhue 1981).

Puglisi-Allegra *et al.* e Oliverio demonstraram ritmicidade circadiana da intensidade da dor induzida em ratos (testes *tail-flick* e *hot plate*), assim como, constataram que os ratos submetidos a uma variabilidade de luz (12 horas com luz e 12 horas sem luz), mostravam horas diferentes de máxima e mínima intensidade de dor, comparativamente com os ratos submetidos a luz constante (24 horas de luz). Este padrão circadiano parece estar relacionado com a libertação de um peptídeo opióide, visto que a naloxona consegue reduzir significativamente a tolerância à dor no teste *tail-flick* (Olivierio 1982) (Puglisi-Allegra 1982).

Também em estudos experimentais com ratos há diversidade dos resultados cronobiológicos, e isto deve-se, muito provavelmente, ao facto de diferentes animais terem variações circadianas próprias. Porém, quase todos os trabalhos chegam à conclusão que os picos máximos de concentração de  $\beta$ -endorfinas se verificam nos períodos de actividade do

animal.

Variações de concentrações de  $\beta$ -endorfina foram, também, estudadas em seres humanos (neonatos, crianças e adultos), encontrando-se o maior pico de concentração (acrofase) no período da manhã.

Existem algumas variações interindividuais, que se devem não só, à fisiologia de cada indivíduo, como também, ao ambiente sonoro e actividade de cada um (Hindmarsh 1989) (Sankara 1989) (Räisänen 1988) (Rolandi 1992).

Em 1988, num estudo com grávidas, foram encontradas variações da concentração da  $\beta$ -endorfina ao longo do período de gravidez. No 1º e 2º trimestre de gestação, a concentração de  $\beta$ -endorfina sofre uma descida, subindo para valores duplicados no 3º trimestre (Räisänen 1988).

Nas grávidas com 38 a 41 semanas de gestação, existe uma variação circadiana das endorfinas, encontrando-se um valor de concentração mais baixo às 8h00 da manhã e mais altos às 24h00. Esta variação já não foi encontrada no 4º dia após parto (Räisänen 1988).

Num estudo em voluntários novos saudáveis demonstrou-se um ritmo circadiano das concentrações de  $\beta$ -endorfina (com pico de valores às 06h00 e valores mais baixos às 24h00), não se encontrando qualquer padrão no grupo de doentes com demência, por doença de Alzheimer ou por multi-enfartes cerebrais (Rolandi 1992).

Até agora, os dados obtidos, em estudos com animais laboratoriais ou humanos, indicam que há variações circadianas nas concentrações cerebrais e plasmáticas da  $\beta$ -endorfina, encefalinas e substância P e os

seus valores mais elevados são sempre obtidos no período de actividade. Estas variações são melhor caracterizadas quando relacionadas com os períodos de actividade ou do sono, do que com a hora marcada pelo próprio relógio. É portanto muito importante conhecer o padrão de actividade de cada animal ou indivíduo para que o estudo cronobiológico tenha resultados interpretáveis e mais fidedignos.

O tratamento da dor aguda pós-operatória continua a ser um desafio para os médicos, nomeadamente os Anestesiologistas. A dor aguda apesar de ter uma duração limitada, se não for eficazmente tratada pode evoluir para um quadro de dor crónica, com menor resposta ao tratamento e que diminui drasticamente a qualidade de vida do doente.

A cronobiologia poderá contribuir para uma melhor compreensão da fisiopatologia da dor pós-operatória possibilitando abordagens mais eficazes no seu tratamento.

Actualmente, são muito poucos os estudos cronobiológicos na área da dor aguda pós-operatória.

## **2 OBJECTIVOS**

Este estudo tem como objectivos principais:

- Detectar a existência de um padrão cronobiológico da intensidade da dor aguda, no que respeita a dor após cirurgia torácica, não cardíaca.
- Esclarecer se a hora do dia a que é realizada a cirurgia (o estímulo nódico) tem influência na intensidade da dor, nas primeiras 24 horas pós-operatórias

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 Plano do Estudo

Este trabalho observacional e prospetivo, realizado em Humanos, no Hospital Geral do Centro Hospitalar de Coimbra (HG-CHC), obteve aprovação da Comissão de Ética do próprio hospital e consentimento informado **escrito** de todos os doentes incluídos no estudo (Anexo 1).



**Ilustração 1 - Hospital Geral do Centro Hospitalar de Coimbra**

Durante um período de 5 meses (de Abril a Agosto de 2008), foram analisados os registos dos doentes submetidos a cirurgia torácica, não cardíaca, programada, no Bloco Operatório do Hospital Geral do Centro Hospitalar de Coimbra e que respeitaram os seguintes **critérios de**

**inclusão:**

- Doentes propostos para toracoscopia e submetidos ao protocolo de anestesia e analgesia do serviço de anesthesiologia.
- Idade superior ou igual a 18 anos
- Classificação ASA 1 a 3/6 (correspondente ao risco anestésico)
- Doentes que na sua rotina diária apresentavam actividade diurna e descanso nocturno

Foi considerado, como **critério de exclusão**, qualquer uma das seguintes situações:

- Uso crónico de opióides
- Alergia aos fármacos usados no protocolo de anestesia e analgesia
- Patologia respiratória ou cardíaca severa que alterasse a conduta anestésica
- Insuficiência renal crónica
- Doentes que não percebessem o funcionamento da bomba perfusora de PCA (*Patient Controlled Analgesia*)
- Doentes pouco colaborantes
- Alteração da tabela anestésica e analgésica protocolada

A todos os doentes incluídos no estudo foi explicitado, na véspera da cirurgia, o funcionamento da bomba perfusora PCA (*Patient Controlled Analgesia*) e que nas 24 horas após cirurgia ser-lhes-ia solicitada a quantificação da sua dor, com a ajuda de uma régua com a Escala Visual Análoga, de 0 a 10.

O tipo de anestesia e analgesia intra e pós-operatória seguiram o protocolo já existente no hospital e elaborado, há vários anos, pela equipa de anestesia em cirurgia torácica não cardíaca, com especificidade para cirurgia torácica endoscópica, que a seguir se descreve:

### **Na sala operatória**

#### **1. Indução anestésica**

- a. Ondansetrom 4 mg endovenoso(ev)
- b. Propofol 2 mg/Kg ev
- c. Remifentanil 0,5µg/Kg/h ev
- d. Succinilcolina 1 mg/Kg ev (se sinais preditivos de entubação difícil)
- e. Relaxantes musculares não despolarizantes: Cisatracúrio (0,1 mg/Kg) ou Rocurónio (0,6 mg/Kg ) ev

#### **2. Manutenção anestésica**

- a. Sevoflurano (MAC 1,0) inalatório
- b. Remifentanil 0,025 a 0,25 µg/Kg/h ev
- c. Relaxantes musculares não despolarizantes ev atrás citados
- d. Paracetamol 1 g ev
- e. Morfina (5 a 10 mg) ev na 1/2 hora antes do final cirurgia

*Este protocolo adoptado não contempla outros fármacos de resgate no tratamento de situações médicas agudas (por exemplo aminofilina, lidocaína, amiodarona, salbutamol, esmolol, entre outros).*

### **3. Recuperação da anestesia**

- a. *Anatagonistas relaxantes:*
  - i. *Neostigmina 1,5 mg ev*
  - ii. *Atropina 0,5 mg ev*
- b. *Colocação do doente no corredor analgésico (isto é, manter o doente sem dor) com bólus de morfina.*

#### **UCPA (Unidade de Cuidados Pós-Anestésicos)**

*Após recuperação da anestesia todos os doentes são enviados para a Unidade de Cuidados Pós-Anestésicos, sendo monitorizados (Oximetria, Pressão Arterial invasiva ou não invasiva e ECG) e reavaliados de 15 em 15 minutos, por um enfermeiro, sob vigilância de um médico, nos seguintes parâmetros:*

- *Tensão Arterial*
- *Saturação de Oxigénio*
- *Grau de consciência*
- *Intensidade da dor*
- *Náuseas / Vômitos*

*A todos os doentes é instituída oxigenoterapia (fluxo dependente de cada situação clínica) através de máscara de Venturi.*

*A analgesia do doente baseia-se na administração de morfina endovenosa, segundo a modalidade Patient Controlled Analgesia (PCA) durante 48 horas e Paracetamol 1 g endovenoso de 8/8 horas durante 48 horas.*

*Programação da bomba perfusora de PCA:*

- *Seringa de 50 ml contendo Morfina (na concentração 1mg/ml)*
- *Bólus de 1 ml*
- *Sem perfusão de base*
- *Lockout de 8 min*

*Sempre que haja ineficácia analgésica este esquema deverá ser imediatamente alterado.*

Nas 24 horas pós-operatórias, foi solicitado periodicamente (máximo intervalo de 3 em 3 horas) a todos os doentes a quantificação da sua dor, com o auxílio da Escala Visual Análoga (de 0 a 10).

No período pós-operatório, todos os doentes foram observados e acompanhados pelo anestesiolologista durante toda a permanência na Unidade de Cuidados Pós-Anestésicos, sempre que era solicitado pelo enfermeiro responsável do doente e na visita pós-operatória, no dia seguinte à cirurgia.



**Ilustração 2 – Unidade de Cuidados Pós Anestésicos do HG - CHC**

O presente trabalho baseou-se na análise da folha de registos, das 24 horas do dia, de cada doente incluído no estudo, nos seguintes parâmetros:

- *Score* de EVA (0 a 10)
- Número de pedidos de analgésico, por parte do doente, à bomba perfusora de PCA
- Número de respostas efectivas de analgesia, fornecidas e registadas na bomba perfusora de PCA, correspondente ao consumo de opióide (morfina)

Na análise destes parâmetros ainda se consideraram dois grupos de doentes:

- Grupo A – doentes cuja cirurgia terminou até às 13h00, exclusiva
- Grupo B – doentes cuja cirurgia terminou depois das 13h00, inclusiva

Este tipo de trabalho exigiu a colaboração das equipas de enfermagem que acompanharam os doentes e que fizeram os registos das variáveis em estudo, assim como de todo o *staff* de médicos anesthesiologistas que participaram na anestesia, analgesia e observação pós-anestésica dos mesmos.

Para o registo das variáveis em estudo, foi necessário elaborar uma nova folha de registos de enfermagem (Anexo 2), de forma a incluir os registos de PCA (número de pedidos e respostas de analgesia) e os *scores* de EVA.

### 3.2 Outcomes considerados

Nas 24 horas pós-operatórias foram registados os seguintes valores:

- Scores de EVA (Escala Visual Analógica, de 0 a 10)
- Número de pedidos de analgesia registados na perfusora de PCA
- Número de respostas de analgesia registados na perfusora de PCA

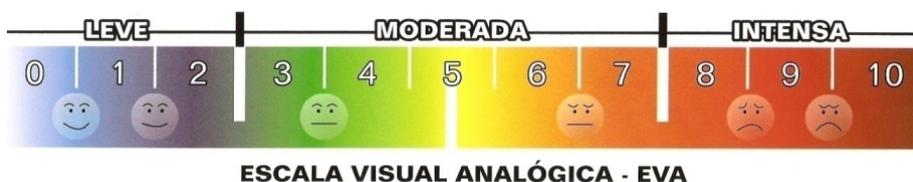
Os instrumentos utilizados neste estudo foram:

- Régua com Escala Visual Analógica (EVA)
- Bomba Perfusora de PCA (*Graseby 3300 PCA Syringe Pump*)

#### Régua com Escala Visual Analógica (EVA)

A régua com a Escala Visual Analógica (fig. 3) mede 100 mm de comprimento e está graduada de 0 a 10, permitindo quantificar numericamente a intensidade da dor. O limite esquerdo da linha representa ausência de dor (0, “zero”, “face alegre”), enquanto o limite direito representa o máximo de dor imaginável (10, “dez”, “face muito triste”).

Foi solicitado aos doentes, que através desta régua, quantificassem a sua dor.



ESCALA VISUAL ANALÓGICA - EVA  
Ilustração 3 - Escala Visual Analógica utilizada no estudo

## **Bomba Perfusora de PCA**

A Bomba Perfusora de PCA (*Graseby 3300 PCA Syringe Pump*), disponível no hospital, permite:

- A analgesia endovenosa pelo método de PCA (técnica analgésica controlada pelo doente que consiste na auto-administração de pequenas doses de analgésico, a intervalos previamente fixados e de acordo com as suas necessidades)
- O reconhecimento do volume da solução contido na seringa introduzida;
- A programação do volume de bólus de solução analgésica fornecida ao doente, quando este o solicita;
- A programação do *Lockout*, ou período durante a qual, bloqueia a administração de fármaco, apesar das solicitações do doente;
- A programação de perfusão de base do fármaco;
- Registo do número de pedidos de analgesia, efectuados pelo doente;
- Registo do número de respostas de analgesia efectuadas pela máquina.

O doente activa o sistema de PCA pressionando um botão que libertará uma dose de analgésico previamente estabelecido, como ilustra a figura 4.



**Ilustração 4 – Activação do sistema de PCA**

A mesma infusora só funciona quando introduzida a seringa com o fármaco e fechada a cápsula com chave própria, que está na posse do Anestesiologista ou enfermeiro da Unidade de Cuidados Pós-Anestésicos.

Possui ainda um sistema de segurança, que bloqueia automaticamente a infusora e acciona o alarme sonoro, quando se verifica:

- Aumento da pressão intraluminal do cateter
- Desconexão do cateter
- Que a solução contida na seringa, em perfusão, está prestes a terminar.

### **3.3 Metodologia estatística**

As variáveis estudadas foram descritas da seguinte forma:

- Variáveis qualitativas ou discretas (sexo e classificação ASA) - através de tabelas de frequências
- Variáveis quantitativas ou contínuas (idade, duração da cirurgia e da anestesia) - através da média e desvio-padrão
- Variáveis quantitativas ou contínuas em estudo (*score* de EVA, número de pedidos e repostas de analgesia registados na perfusora de PCA ao longo das 24 h do dia, nas 24 horas após a cirurgia) - através das medianas e quartis

Aplicou-se o Teste Friedman para comparação das medianas dos *scores* de EVA, do número de pedidos e respostas de analgesia observados em períodos de tempos diferentes e avaliado ao nível de significância de 0.05.

Nos dois grupos de doentes A e B (com cirurgia terminada <13h00 e >=13h00, respectivamente) foram comparadas as proporções das variáveis qualitativas (como o sexo e ASA), utilizando o teste Qui-Quadrado, e as médias das variáveis quantitativas (como a duração da cirurgia e anestesia), utilizando o teste T-Student para amostras independentes. Os *scores* de EVA e o número de pedidos e de repostas de analgesia registados na perfusora de PCA foram comparados através do teste de Mann-Whitney e avaliado ao nível de significância de 0.05.

## 4 RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo 47 doentes, submetidos a toracoscopia (cirurgia torácica, não cardíaca), com idade média de 56,9 +/- 16,68 anos (a variar entre os 19 e os 82 anos), dos quais:

- Sexo masculino - 63,83 % - 30 doentes;
- Sexo feminino - 36,17 % - 17 doentes.

Quanto à classificação ASA (risco anestésico), distribuíram-se da seguinte forma:

- ASA 1 - 12,77% - 6 doentes;
- ASA 2 - 42,55% - 20 doentes;
- ASA 3 - 44,68% - 21 doentes.

A duração média das cirurgias foi 1h20min +/- 41,55 minutos (a variar entre os 33 minutos e 3h27min). A distribuição do início e do fim das cirurgias, segundo a hora do dia, está apresentado na tabela que se segue:

Horas do dia	Início da Cirurgia		Fim da Cirurgia	
	Nº de cirurgias	%	Nº de cirurgias	%
09h00-09h59	7	16,3	1	2,3
10h00-10h59	10	23,3	3	7,0
11h00-11h59	4	9,3	8	18,6
12h00-12h59	8	18,6	6	14,0
13h00-13h59	2	4,7	10	23,3

14h00-14h59	0	0,0	3	7,0
15h00-15h59	3	7,0	0	0,0
16h00-16h59	3	7,0	1	2,3
17h00-17h59	5	11,6	2	4,7
18h00-18h59	0	0,0	6	14,0
19h00-19h59	1	2,3	1	2,3
20h00-20h59	0	0,0	2	4,7
<b>Total</b>	<b>43</b>		<b>43</b>	

**Tabela 1 - Distribuição do início e fim das cirurgias ao longo do dia**

O tempo médio das anestésias foi 2h21min +/- 45,89 minutos (a variar entre 1h14 e 4h37min).

O início e o fim das anestésias distribuíram-se, segundo a hora do dia, como apresentado na tabela que se segue:

Horas do dia	Início da Anestesia		Fim da Anestesia	
	Nº de Anest	%	Nº de Anest	%
08h00-08h59	8	18,6	0	0,0
09h00-09h59	7	16,3	0	0,0
10h00-10h59	5	11,6	3	7,0
11h00-11h59	4	9,3	8	18,6
12h00-12h59	7	16,3	6	14,0
13h00-13h59	0	0,0	10	23,3
14h00-14h59	3	7,0	4	9,3
15h00-15h59	2	4,7	0	0,0
16h00-16h59	4	9,3	0	0,0
17h00-17h59	2	4,7	3	7,0
18h00-18h59	1	2,3	6	14,0
19h00-19h59	0	0,0	1	2,3
20h00-20h59	0	0,0	2	4,7
<b>Total</b>	<b>43</b>		<b>43</b>	

**Tabela 2 - Distribuição do início e fim das anestésias ao longo do dia**

Neste trabalho fizeram-se duas análises:

1. Análise da variação dos *scores* de EVA, do número de pedidos e do número de respostas de analgesia (PCA):
  - Ao longo das 24 horas reais do dia;
2. Comparação das variáveis em estudo, durante o período pós-operatório, dos seguintes grupos:
  - Grupo A (final da cirurgia até às 13h00, exclusiva): 18 casos (38,3%)
  - Grupo B (final da cirurgia após as 13h00, inclusiva): 29 casos (61,7%)

Com o objectivo de testar, se a hora do dia em que ocorreu o fim da cirurgia teve influência na intensidade da dor pós-operatória.

Os resultados obtidos serão apresentados da seguinte forma:

- A. Variação dos *scores* de EVA e do número de pedidos e respostas de analgesia (PCA), nas 24 horas do dia;
- B. Variação dos *scores* de EVA e número de pedidos e respostas de analgesia (PCA), nas 24 horas pós-operatórias;
- C. Comparação dos *scores* de EVA e do número de pedidos e respostas de analgesia (PCA), nos grupos de doentes operados antes e após as 13h00 do dia, nas 24 horas pós-operatórias.

## 4.1 Variação dos *scores* de EVA, pedidos e respostas de analgesia, nas 24 horas do dia

### 4.1.1 *Scores de EVA*

Os valores das medianas dos *scores* de EVA, dos 47 doentes, registados nas 24 horas reais do dia, independentemente da hora pós-operatória, estão esquematizados no gráfico a seguir apresentado:

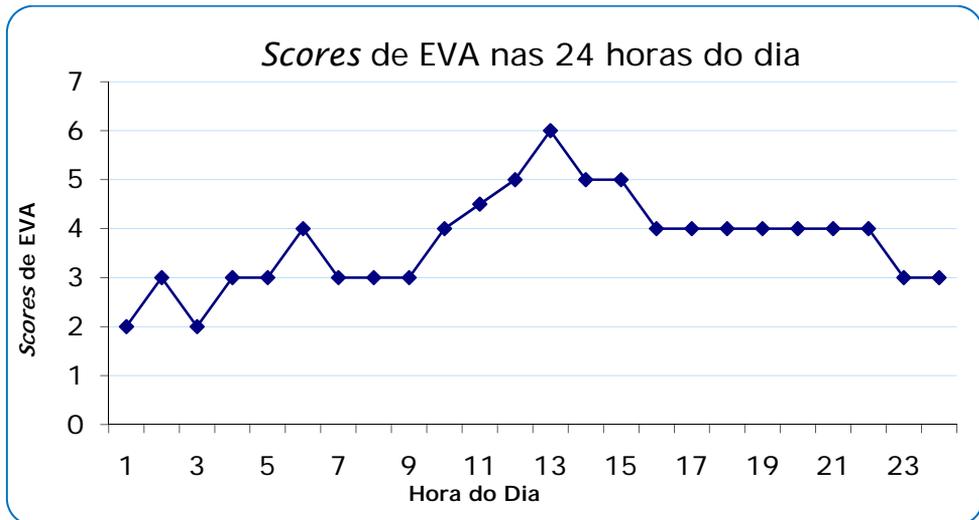


Gráfico 1 - *Scores* de EVA nas 24 horas do dia

Parece existir um pico máximo de *score* de EVA (6) às 13h00.

No entanto, estes resultados não correspondem a todos os doentes, isto é, nem todos tiveram registos de hora a hora das variáveis em estudo (já justificado no capítulo “Material e Métodos”). Para verificar se este valor máximo de *score* de EVA tem significado estatístico (e que poderá corresponder ao zénite), criaram-se períodos de tempo, para que um

maior número de doentes tivesse pelo menos um registo em cada um desses períodos, e portanto, tornar a amostra mais significativa. Escolheram-se 6 períodos do dia (00h00/03h59; 04h00/07h59; 08h00/11h59; 12h00/15h59; 16h00/19h59 e 20h00/23h59), sendo possível incluir 18 doentes dos 47 em que foi possível registar os *scores* de EVA.

As medianas e quartis dos *scores* de EVA, destes 6 períodos de tempo, distribuíram-se da seguinte forma:

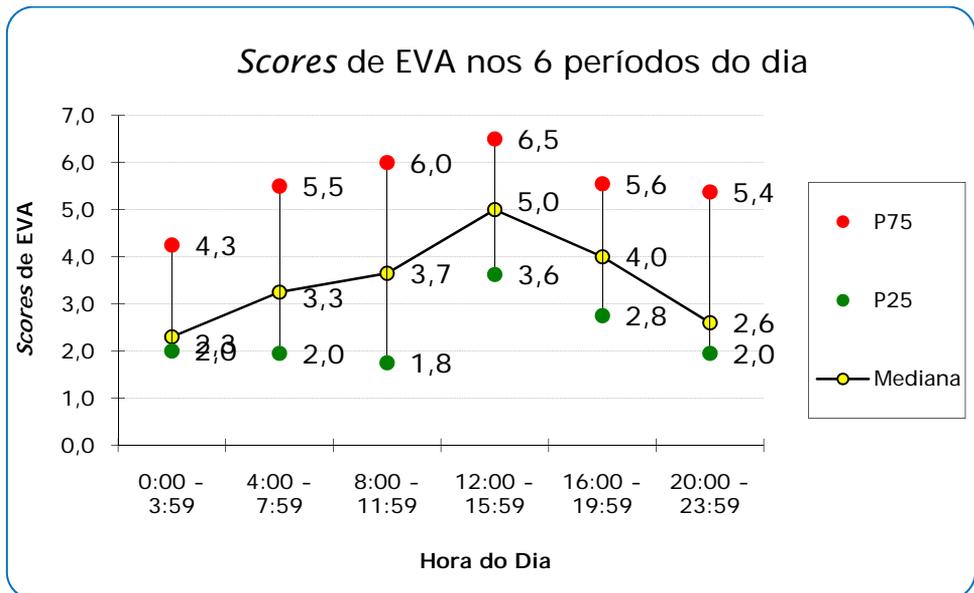


Gráfico 2 - Scores de EVA nos 6 períodos do dia

Para comparação das medianas dos *scores* observados, nos 6 grupos emparelhados de doentes, segundo a hora do dia, aplicou-se o Teste Friedman. Obteve-se um  $p$ -valor = 0,08, que rejeita a hipótese de igualdade das distribuições dos *scores* nos 6 períodos do dia, ao nível de significância 10%, mas não aplicável, ao nível de significância 5%.

Como a amostra de doentes ainda é pequena, poderá existir dificuldade em encontrar uma diferença, se esta realmente existir. Ou seja, a potência do teste é baixa, não se justificando realizar as comparações múltiplas.

Para se realizar, então, esta análise, seleccionaram-se 4 períodos do dia (23h00/4h59; 5h00/10h59; 11h00/16h59 e 17h00/ 22h59), em que foi possível observar o *score* de EVA, em simultâneo em 33 doentes dos 47.

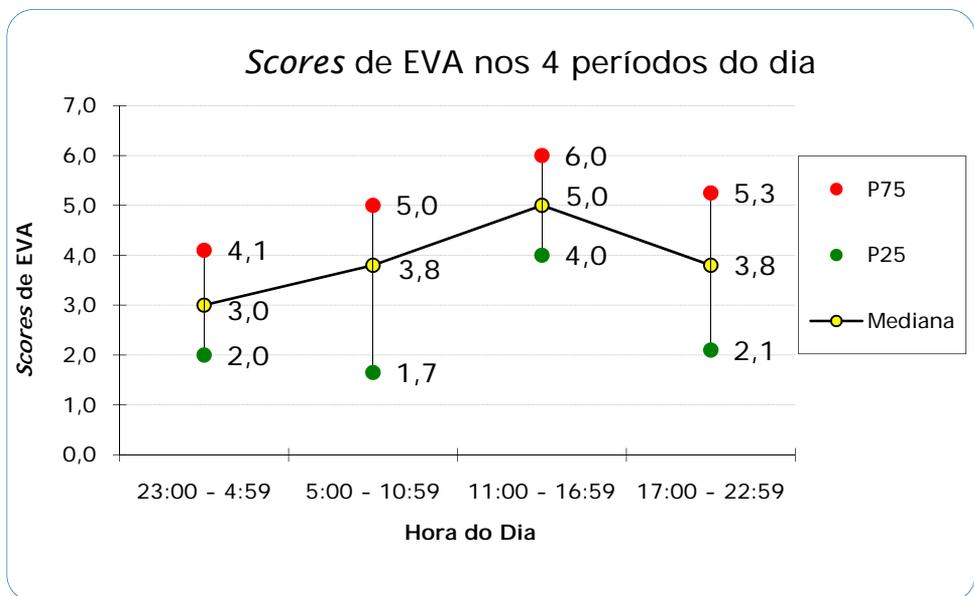


Gráfico 3 - Scores de EVA nos 4 períodos do dia

Aplicou-se, de novo, o Teste Friedman, para comparação das medianas dos *scores* de EVA, segundo a hora do dia, observados nos 4 grupos emparelhados de doentes. Obteve-se um p-valor = 0,003, que levou a rejeitar a hipótese de igualdade das distribuições dos *scores*, nos 4 períodos do dia. A diferença é, portanto, significativa, ao nível de significância 0,05 ou seja 5%.

Como esta diferença é significativa, interessa fazer comparações

entre cada um dos grupos, para determinar quais os que diferem. Como se realizaram 6 comparações (dois a dois grupos emparelhados), o nível de significância de cada grupo será ajustado pelo método de Bonferroni, para 0,008. Aplicou-se o Teste Wilcoxon, para duas amostras emparelhadas:

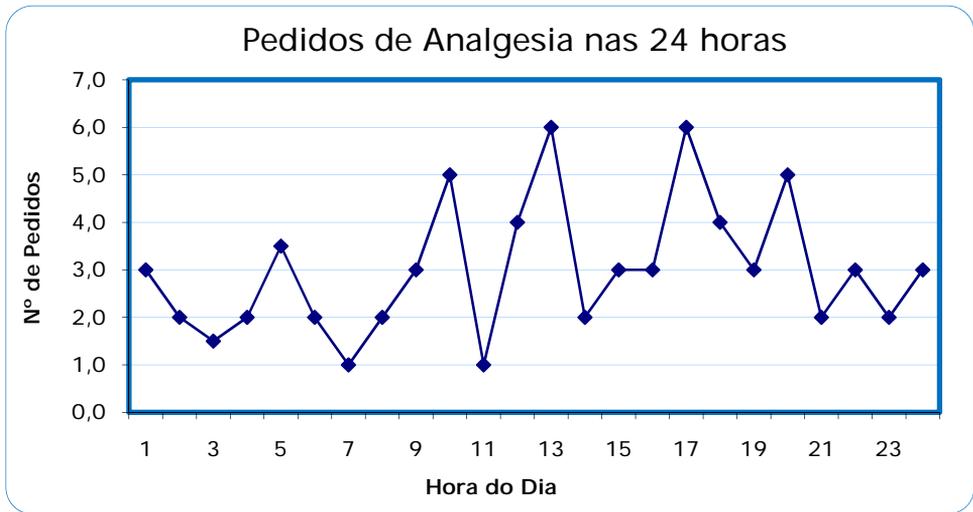
<b>Comparação dos períodos do dia</b>	<b>p-valor</b>
23:00 - 04:59 vs 05:00 - 10:59	0,188
<b>23:00 - 04:59 vs 11:00 - 16:59</b>	<b>&lt;0,001</b>
23:00 - 04:59 vs 17:00 - 22:59	0,032
<b>05:00 - 10:59 vs 11:00 - 16:59</b>	<b>0,001</b>
05:00 - 10:59 vs 17:00 - 22:59	0,357
11:00 - 16:59 vs 17:00 - 22:59	0,024

**Tabela 3 - Comparação dos scores de EVA entres os 4 períodos do dia**

Facilmente, se conclui que os *scores* de EVA observados no período "11:00/16:59" diferem dos *scores* observados nos períodos "23:00/04:59" e "05:00/ 10:59", dado que o seu p-valor é inferior a 0,008.

#### **4.1.2 Pedidos de Analgesia**

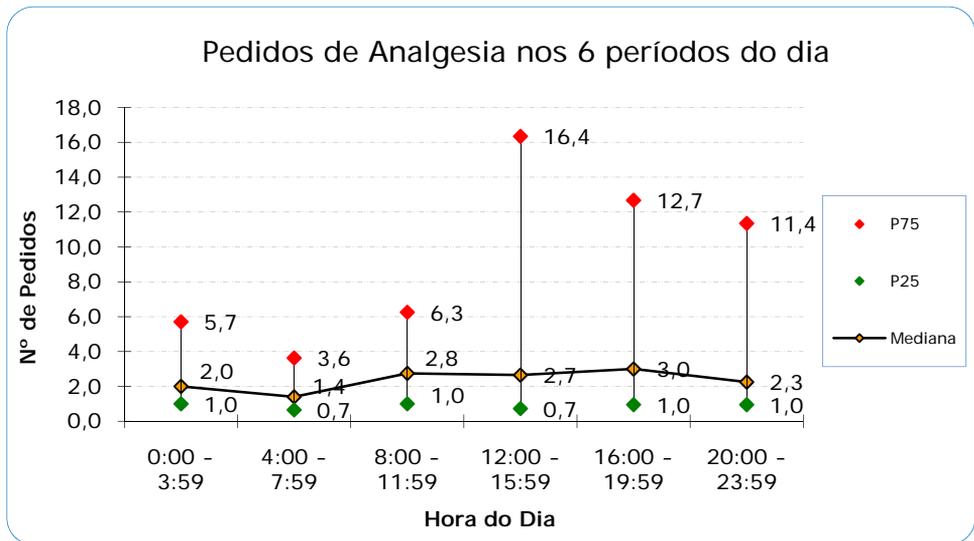
Os valores das medianas do número de pedidos de analgesia (registados na bomba perfusora de PCA), dos 47 doentes, nas 24 horas do dia, independentemente da hora pós-operatória, estão esquematizados no gráfico a seguir apresentado:



**Gráfico 4 - Pedidos de Analgesia nas 24 horas do dia**

Para testar o significado estatístico das diferenças de valores ao longo do dia, analisaram-se apenas os doentes em que foi possível registar o número de pedidos de analgesia (PCA) em simultâneo, 18 doentes dos 47, nos 6 períodos do dia (00h00/03h59; 04h00/07h59; 08h00/11h59; 12h00/15h59; 16h00/19h59 e 20h00/23h59).

As medianas e quartis dos pedidos de analgesia, destes 6 períodos de tempo, distribuíram-se segundo o gráfico seguinte:



**Gráfico 5 - Pedidos de Analgesia nos 6 períodos do dia**

Aplicou-se o Teste Friedman, para comparação das medianas dos pedidos de analgesia (PCA) observados nos 6 grupos emparelhados de doentes, segundo a hora do dia. Obteve-se um  $p$ -valor = 0,58 que não rejeita a hipótese de igualdade das distribuições dos pedidos, nos 6 períodos do dia. A diferença encontrada não é, portanto, estatisticamente significativa ao nível de significância 0,05 ou seja 5%.

Ainda se compararam as medianas, dos pedidos de analgesia dos doentes com registos em simultâneo nos 4 períodos do dia: 23h00/04h5; 05h00/10h59; 11h00/16h59 e 17h00/22h59, correspondendo a 33 dos 47 doentes.

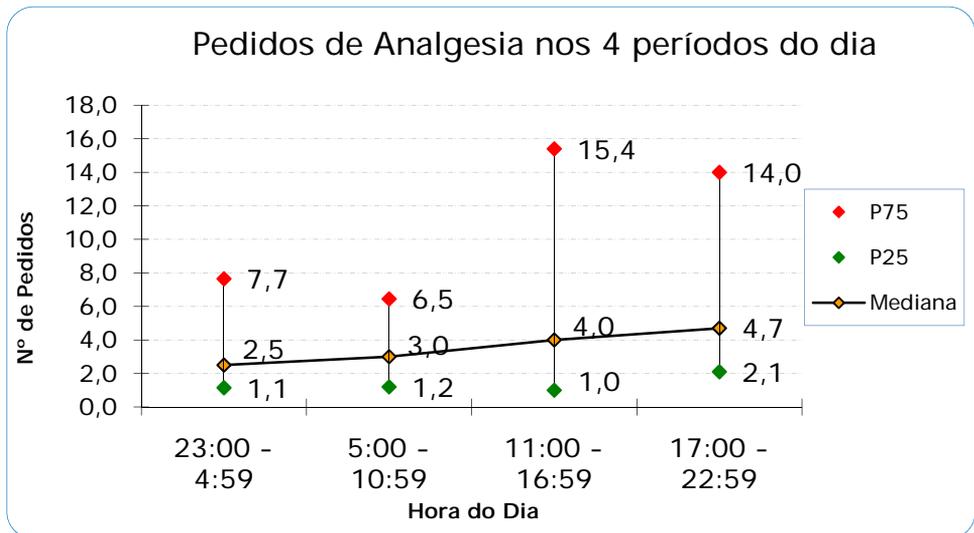


Gráfico 6 - Pedidos de Analgesia nos 4 períodos do dia

Para comparação das medianas dos totais de pedidos registados, nos 4 grupos emparelhados de doentes, segundo a hora do dia, aplicou-se o Teste Friedman. Um p-valor = 0,20 não rejeitou a hipótese de igualdade das distribuições dos pedidos nos 4 períodos do dia. A diferença encontrada, mais uma vez, não é estatisticamente significativa ao nível de significância 0,05 ou seja 5%.

#### 4.1.3 Respostas de Analgesia

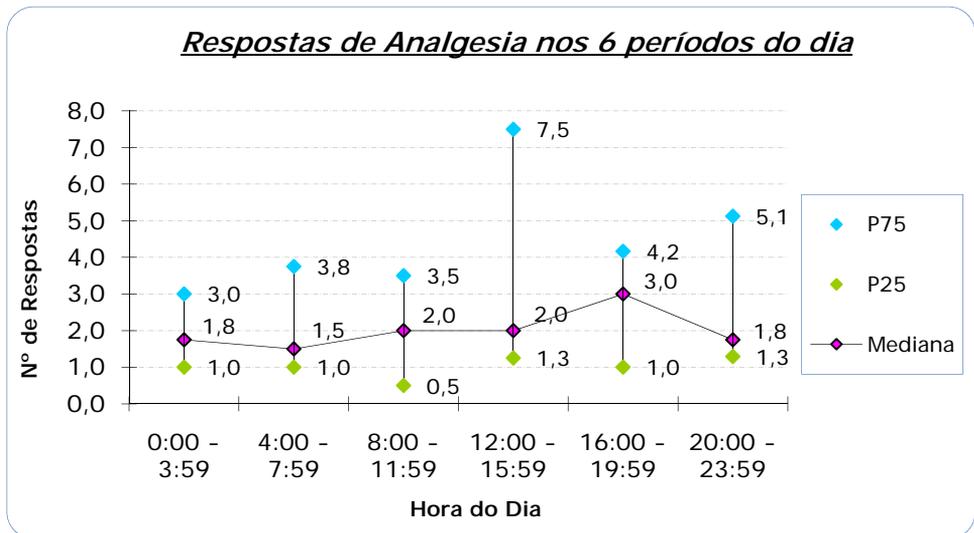
Os valores das medianas do número de respostas de analgesia (registadas pela bomba perfusora de PCA), dos 47 doentes, nas 24 horas do dia, independentemente da hora pós-operatória, estão esquematizados no gráfico a seguir apresentado:



**Gráfico 7 – Respostas de Analgesia nas 24 horas do dia**

Para testar a significação estatística das diferenças de valores ao longo do dia, analisaram-se apenas os doentes em que foi possível registar o número de respostas de analgesia em simultâneo, nos 6 períodos do dia (00h00/03h59; 04h00/07h59; 08h00/11h59; 12h00/15h59; 16h00/19h59 e 20h00/23h59), em 14 doentes dos 47.

As medianas e quartis das respostas de analgesia, destes 6 períodos de tempo, distribuíram-se segundo o gráfico seguinte:



**Gráfico 8 – Respostas de Analgesia nos 6 períodos do dia**

Comparando as medianas das respostas registadas, nos 6 grupos emparelhados de doentes, aplicando o Teste Friedman, obteve-se um valor de p igual a 0,84 que não rejeita a hipótese de igualdade das distribuições das respostas nos 6 períodos do dia.

Comparou-se, também, a mediana de todas as respostas dos doentes em cada um dos 4 períodos de horas: 23h00/04h59; 05h00/10h59; 11h00/16h59 e 17h00/22h59. Para se realizar esta análise, foram considerados 33 doentes dos 47, apenas aqueles em que foi possível observar os registos nos 4 períodos do dia em simultâneo.

As medianas e quartis das respostas de analgesia, destes 4 períodos de tempo, distribuíram-se segundo o gráfico seguinte:

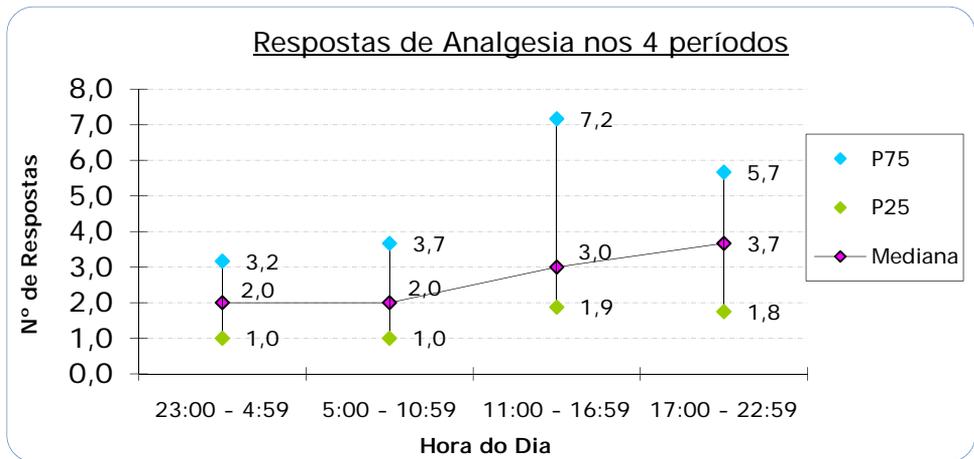


Gráfico 9 - Respostas de Analgesia nos 4 períodos do dia

Na comparação das medianas das respostas de analgesia, observadas nos 4 grupos emparelhados de doentes, segundo o Teste Friedman, obteve-se um  $p\text{-valor} = 0,05$ .

Segue-se um gráfico com as medianas dos números de pedidos e respostas de analgesia (PCA) ao longo das 24 horas do dia:

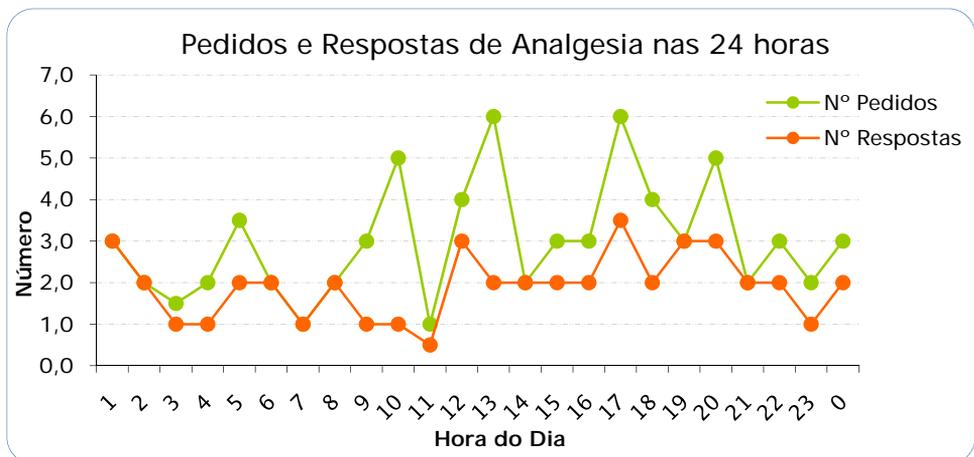


Gráfico 10 – Pedidos e Respostas de Analgesia nas 24 horas do dia

## 4.2 Variação dos *scores* de EVA, pedidos e respostas de analgesia, nas 24 horas pós-operatórias

Segue-se uma breve descrição gráfica das medianas das variáveis em estudo ao longo do período pós-operatório, isto é, tendo em conta o período de tempo que decorreu desde o fim da cirurgia (que corresponde a hora 0, “zero”) e não entrando em linha de conta com a hora do dia (por exemplo, às 15h00 do dia corresponde a 2 horas pós-operatórias, se a cirurgia terminou às 13h00 do dia).

### 4.2.1 *Scores de EVA*

Os valores das medianas dos *scores* de EVA, dos 47 doentes registados nas 24 horas pós-operatórias, estão esquematizados no gráfico a seguir apresentado:

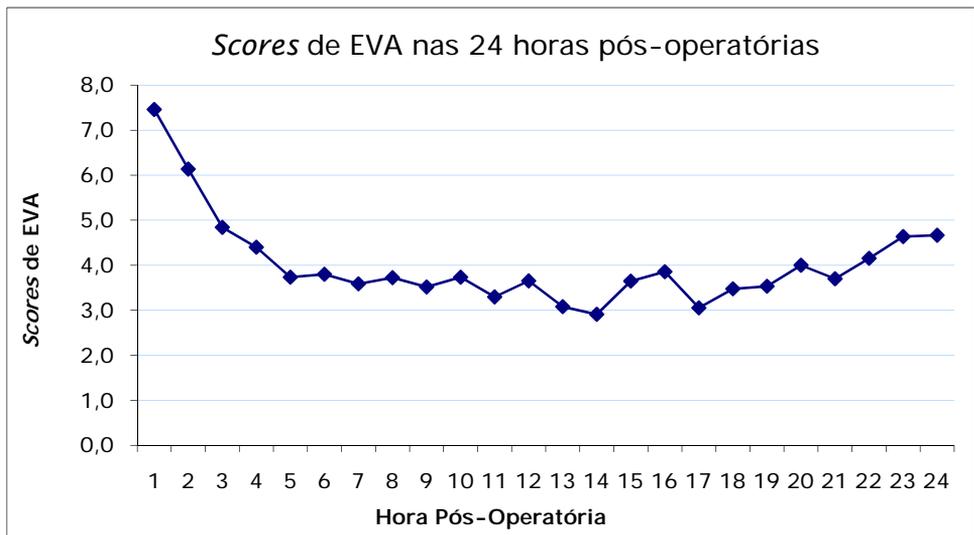
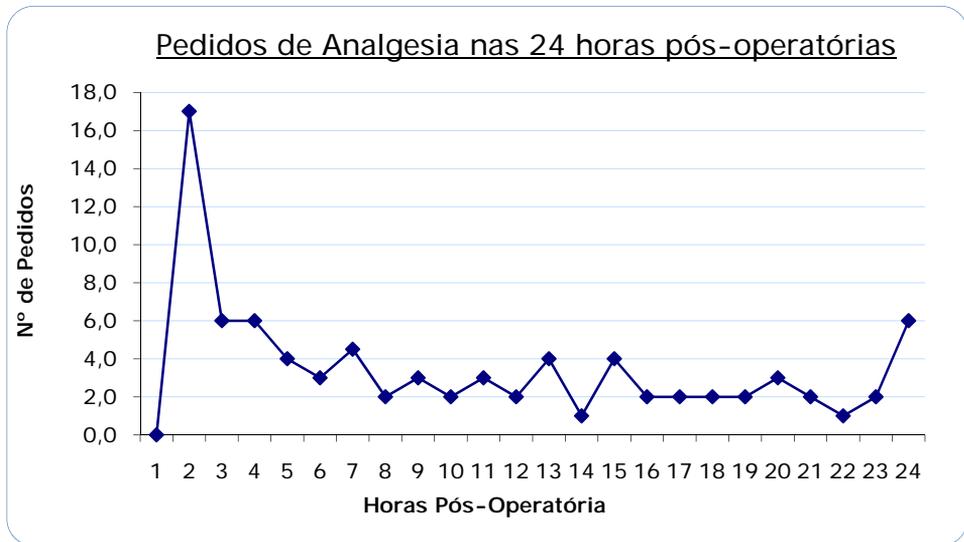


Gráfico 11 – Scores de EVA nas 24 horas pós-operatórias

### **4.2.2 Pedidos de Analgesia**

Os valores das medianas dos pedidos de analgesia registados na bomba perfusora de PCA, dos 47 doentes, nas 24 horas pós-operatórias, estão esquematizados no gráfico a seguir apresentado:



**Gráfico 12 - Pedidos de Analgesia nas 24 horas pós-operatórias**

### **4.2.3 Respostas de Analgesia**

Os valores das medianas das respostas de analgesia registados na bomba perfusora PCA, dos 47 doentes nas 24 horas pós-operatórias, estão esquematizados no gráfico a seguir apresentado:

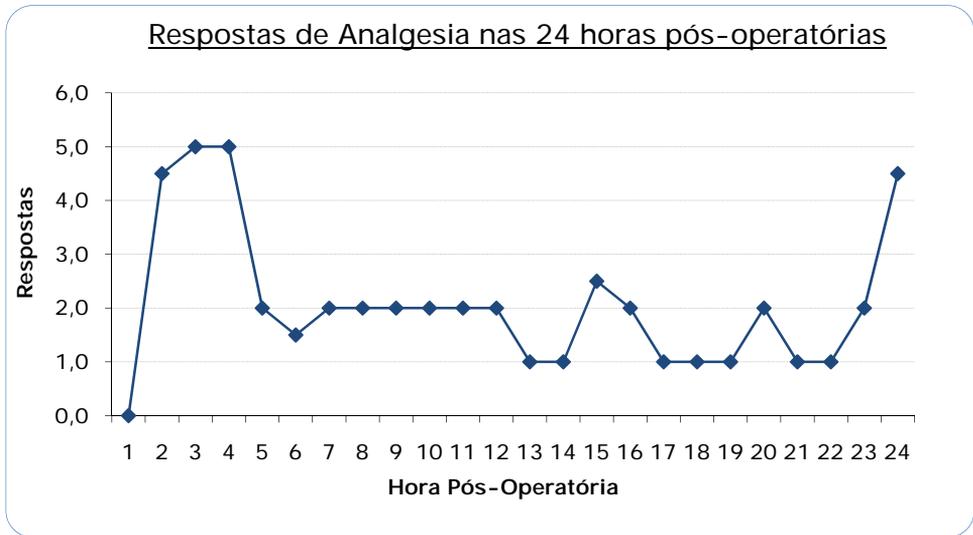


Gráfico 13 - Respostas de Analgesia nas 24 horas pós-operatórias

Segue-se um gráfico com as medianas dos números de pedidos e respostas de analgesia no período das 24 horas pós-operatórias:

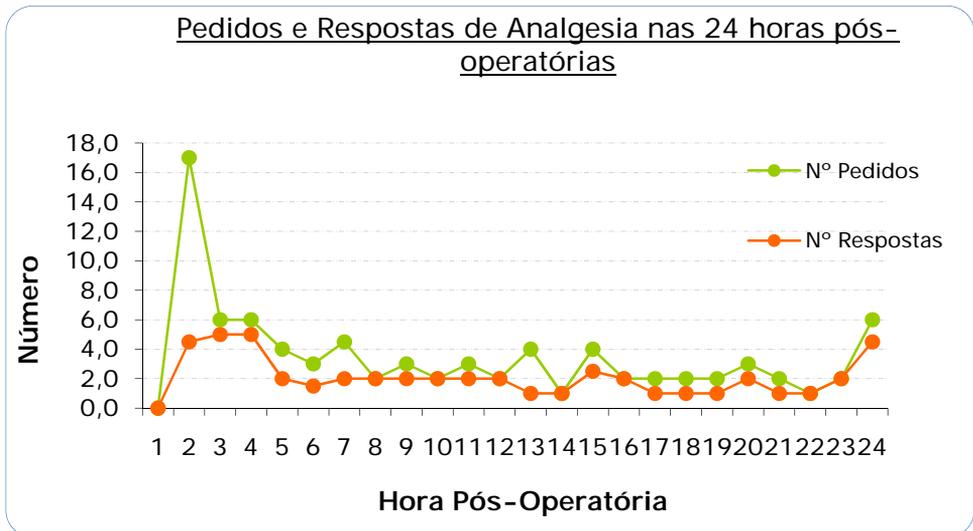


Gráfico 14 - Pedidos e Respostas de Analgesia nas 24 horas pós-operatórias

### 4.3 Comparação dos *scores* de EVA, pedidos e respostas de analgesia, em função da hora do fim da cirurgia

Tendo em conta a hora a que terminou a cirurgia, dividiu-se a amostra em dois grupos de doentes:

<b>Grupos de Doentes</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>Grupo A:</b> Cirurgia terminou antes das 13h00, exclusiva	18	38,3
<b>Grupo B:</b> Cirurgia terminou depois das 13h00, inclusiva	29	61,7
<b>Total</b>	<b>47</b>	

Pretendeu-se com estes dois grupos, comparar os *scores* EVA e o número de pedidos e respostas de analgesia.

Em seguida, segue-se a caracterização estatística destes dois grupos, quanto às variáveis: sexo, idade, classificação ASA, duração da anestesia e duração da cirurgia.

#### Sexo:

<b>Sexo</b>	<b>Final da Cirurgia</b>			
	<b>&lt;13h</b>		<b>&gt;=13h</b>	
	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Masculino	9	50,0	21	72,4
Feminino	9	50,0	8	27,6
Total	18		29	

Tabela 4 – Caracterização dos grupos por sexo

Para comparação das proporções de mulheres (e,

consequentemente, homens) nos dois grupos, aplicou-se o Teste Qui-Quadrado. O p-valor = 0,12 rejeita a hipótese de igualdade das proporções. Pode-se concluir que a diferença encontrada se deve apenas ao acaso e, portanto, considera-se idêntica a distribuição dos sexos nos dois períodos do dia.

**Idade:**

Idade	Final da Cirurgia	
	<13h	>=13h
Média $\pm$ DP	57,3 $\pm$ 16,5	56,7 $\pm$ 17,1
Mínimo	19	19
Máximo	82	81

**Tabela 5 – Caracterização dos grupos por idade**

Aplicou-se o Teste T de duas amostras independentes, para comparação das médias das idades nos dois grupos. O p-valor = 0,90 não rejeita a hipótese de igualdade das médias. A média das idades é igual nos dois grupos.

**Classificação ASA:**

ASA	Hora Final da Cirurgia			
	<13h		>=13h	
	Nº	%	Nº	%
1	1	5,6	5	17,2
2	10	55,6	10	34,5
3	7	38,9	14	48,3
Total	18		29	

**Tabela 6 – Caracterização dos grupos por classificação ASA**

Aplicou-se o Teste Qui-Quadrado para comparação das distribuições dos doentes, nas 3 categorias ASA, nos dois grupos. Obteve-se um p-valor = 0,32 que não rejeita a hipótese de igualdade das distribuições. A diferença encontrada, deve-se apenas ao acaso e, portanto, a distribuição das categorias ASA é igual nos dois períodos do dia.

### **Duração da cirurgia:**

<b>Duração da cirurgia</b>	<b>&lt;13h</b>	<b>&gt;=13h</b>
Média ± DP	1h15 ± 0h31	1h40 ± 0h45
Mínima	0h33	0h37
Máxima	2h15	3h27

**Tabela 7 – Duração das cirurgias nos dois grupos**

Aplicou-se o Teste T de duas amostras independentes para comparação das médias das idades nos dois grupos. Obteve-se um p-valor = 0,05 que não rejeita a hipótese de igualdade das médias. Conclui-se que a média das idades é idêntica nos dois grupos.

### **Duração da Anestesia**

<b>Duração da anestesia</b>	<b>&lt;13h</b>	<b>&gt;=13h</b>
Média ± DP	2h11 ± 0h36	2h36 ± 0h50
Mínima	1h14	1h36
Máxima	3h16	4h37

**Tabela 8 - Duração das anestésias nos dois grupos**

Aplicou-se o Teste T de duas amostras independentes para comparação das médias das durações das anestésias nos dois grupos. Um p-valor = 0,08 não rejeita a hipótese de igualdade das médias. Pode-se concluir que a média das durações das anestésias é igual nos dois grupos.

#### 4.3.1 Scores de EVA registados nos dois grupos

As variações das medianas dos *scores* de EVA ao longo do período pós-operatório (24 horas), nos dois grupos, estão representadas no gráfico e que se segue:

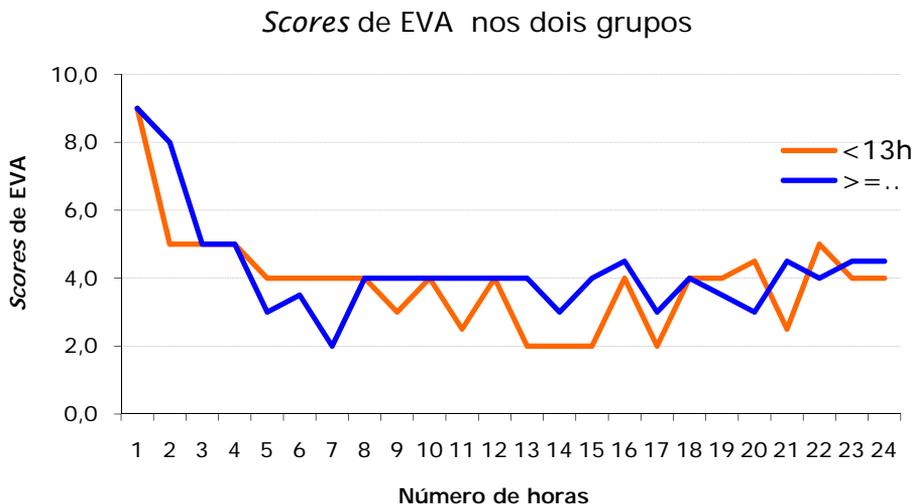
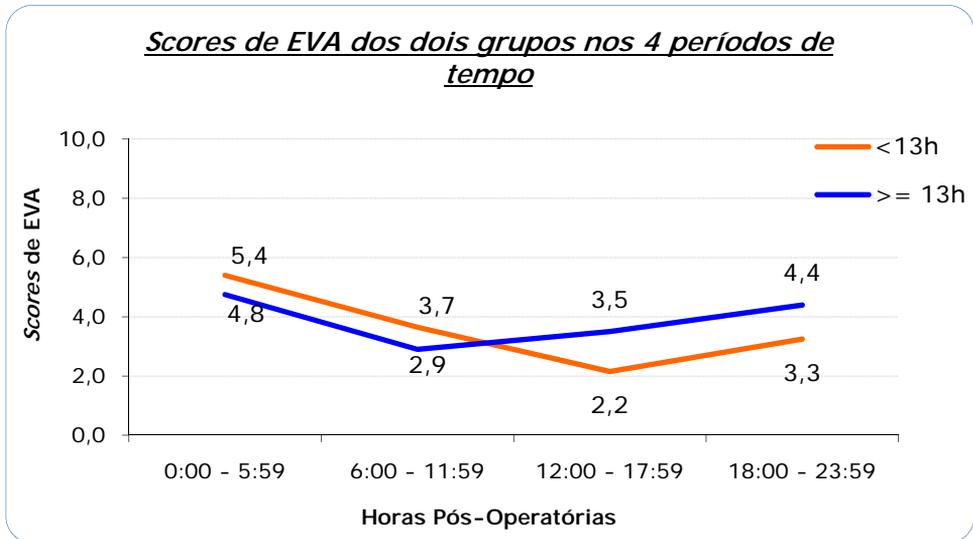


Gráfico 15 – Scores de EVA dos dois grupos

N.B. – O traçado a laranja representa o Grupo A e a azul o Grupo B.

Também se calcularam as medianas e quartis dos *scores* de EVA registados nos dois grupos, em 4 períodos do dia: 23h00/04h59;

05h00/10h59; 11h00/16h59 e 17h00/22h59, representados no gráfico seguinte:



**Gráfico 16 – Scores de EVA dos dois grupos nos 4 períodos de tempo**

N.B. – O traçado a laranja representa o Grupo A e a azul o Grupo B.

As medianas, quartis, mínimos e máximos dos *scores* de EVA dos dois grupos observados ao longo das 24 horas, estão representados na seguinte tabela:

	<13h	>=13h
Mediana	3,8	3,9
P25	2,0	3,0
P75	5,0	5,0
Mínimo	0,0	2,0
Máximo	6,5	6,0

**Tabela 9 – Scores de EVA dos dois grupos**

Aplicou-se o Teste Mann-Whitney de duas amostras independentes

para comparação das distribuições das medianas dos *scores* nos dois grupos. Obteve-se um p-valor = 0,57, o que leva a não rejeitar a hipótese de igualdade das distribuições.

Pode-se concluir que os *scores* de EVA são iguais nos dois grupos.

Também se tentou comparar os valores máximos de *scores* de EVA registados nos dois grupos, nas 24 horas pós-operatórias e para isso, determinaram-se as medianas, P25, P75, valores mínimo e máximo destes *scores*:

	<b>Fim cirurgia &lt;13h</b>	<b>Fim cirurgia &gt;=13h</b>
Mediana	8,5	7,0
P25	5,8	5,0
P75	9,0	9,0
Mín	0,0	2,0
Máx	10,0	10,0

**Tabela 10 - Scores de EVA máximos registados nos 2 grupos**

Aplicou-se o Teste Mann-Whitney de duas amostras independentes para comparação das distribuições dos *scores* máximos, nos dois grupos. Obteve-se um p-valor = 0,49 que levou a não rejeitar a hipótese de igualdade das distribuições. Pode-se concluir que os *scores* de EVA máximos são iguais nos dois grupos.

Dos valores observados em cada doente nas 24 horas pós-operatórias, determinou-se, ainda, o valor mais baixo de *score* de EVA e calcularam-se a mediana, P25, P75, mínimo e máximo desses valores, a seguir apresentados:

	Fim cirurgia <13h	Fim cirurgia >=13h
Mediana	1,0	2,0
P25	0,0	1,0
P75	2,3	3,0
Mín	0,0	0,0
Máx	5,0	5,0

Tabela 11 - Scores de EVA mínimos registados nos 2 grupos

Aplicou-se o Teste Mann-Whitney de duas amostras independentes, para comparação das distribuições dos *scores* mínimos nos dois grupos. Obteve-se um p-valor = 0,07, que nos leva a não rejeitar a hipótese de igualdade das distribuições. Conclui-se que os *scores* de EVA mínimos são iguais nos dois grupos.

#### 4.3.2 Pedidos de analgesia registados nos dois grupos

As variações das medianas dos números de pedidos de analgesia registados nas 24 horas pós-operatórias pela bomba perfusora de PCA, nos dois grupos, estão representadas no gráfico que se segue:

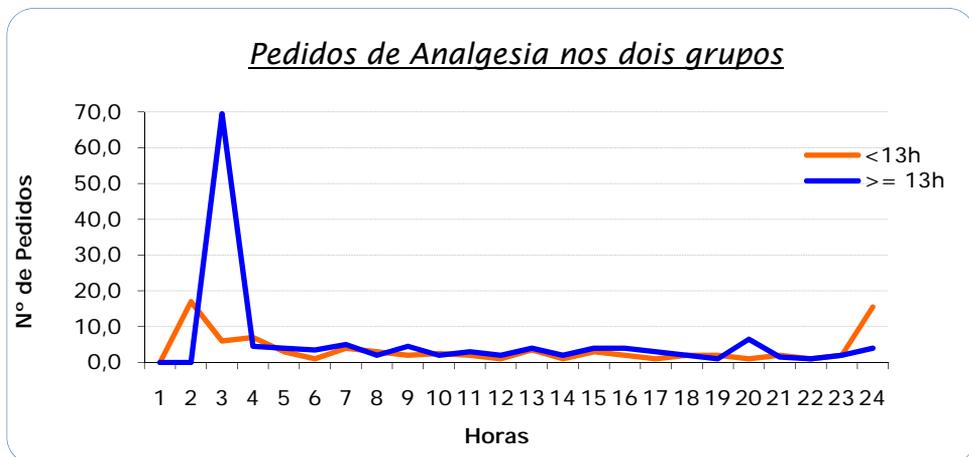


Gráfico 17 - Pedidos de Analgesia nos dois grupos

Determinaram-se, ainda, as medianas dos números de pedidos de analgesia, dos dois grupos, observados ao longo das 24 horas pós-operatórias, representado na tabela que se segue:

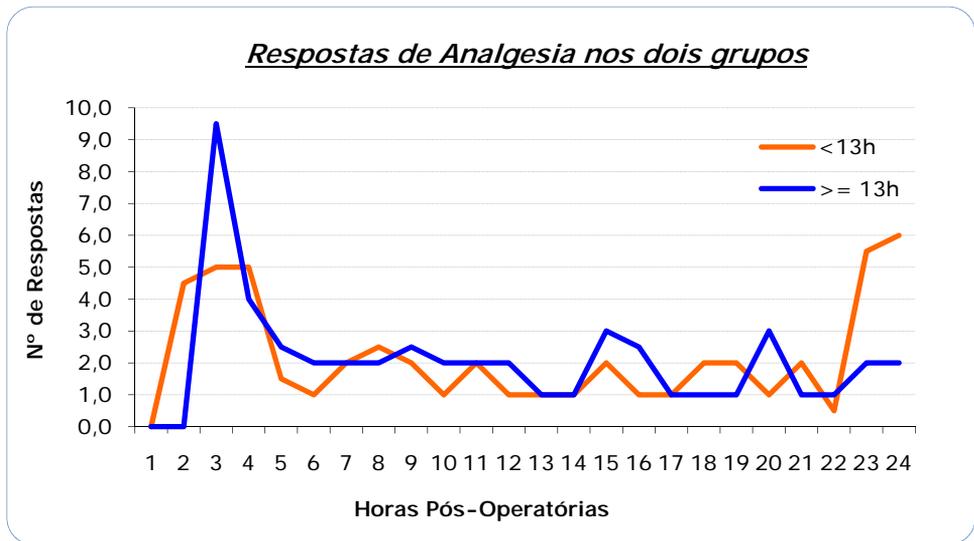
	<b>Fim cirurgia &lt;13h</b>	<b>Fim cirurgia &gt;=13h</b>
Mediana	2,8	3,0
P25	1,0	1,0
P75	10,0	5,0
Mín	1,0	0,0
Máx	19,5	9,0

**Tabela 12 - Pedidos de Analgesia nos dois grupos**

Aplicou-se o Teste Mann-Whitney de duas amostras independentes para comparação das distribuições das medianas dos pedidos de analgesia (PCA), nos dois grupos. Obteve-se um p-valor=0,20, que leva a não rejeitar a hipótese de igualdade das distribuições. Pode-se concluir que os números de pedidos de analgesia são iguais nos dois grupos.

### ***4.3.3 Respostas de Analgesia nos dois grupos***

As variações das medianas dos números de respostas de analgesia ao longo do período pós-operatório, registados nos dois grupos, estão representadas no gráfico que se segue:



**Gráfico 18 – Respostas de Analgesia nos dois grupos**

Determinaram-se as medianas dos números de respostas de analgesia, dos dois grupos, observados ao longo das 24 horas pós-operatórias, representado na tabela que se segue:

	Fim cirurgia <13h	Fim cirurgia >=13h
Mediana	2,5	2,0
P25	1,1	1,0
P75	5,5	3,1
Mín	1,0	0,0
Máx	11,0	7,5

**Tabela 13 - Respostas de Analgesia nos dois grupos**

Aplicou-se o Teste Mann-Whitney de duas amostras independentes para comparação das distribuições do número de respostas máximas, nos dois grupos. Obteve-se um  $p$ -valor=0,20, que leva a não rejeitar a hipótese de igualdade das distribuições. Pode-se concluir que os números de respostas são idênticos nos dois grupos.

## **5 DISCUSSÃO**

Estudámos os registos de *scores* de EVA e o número de pedidos e respostas de analgesia dos doentes submetidos a cirurgia torácica, não cardíaca, nas 24 horas reais do dia, com o primeiro objectivo de detectar ritmicidade circadiana na dor aguda pós-operatória.

Compararam-se as medianas das variáveis alvo, nos doentes operados de manhã (<13h00) e à tarde (>=13h00), com o principal objectivo de testar se a hora do fim da cirurgia teve influência na percepção (intensidade) da dor.

De forma semelhante ao que acontece na maioria dos estudos em cronobiologia, o tratamento estatístico deste trabalho, limitou-se, à comparação das variáveis em iguais períodos de tempo, durante as horas de um dia, de forma a encontrar diferenças estatisticamente significativas, que poderão corresponder a um possível o zénite (pico de valor máximo) ou o nadir (pico de valor mínimo) de um hipotético ritmo cronobiológico da dor.

### **5.1 Variação dos *scores* de EVA, pedidos e respostas de analgesia, nas 24 horas do dia**

Analisando a variação das medianas de *score* de EVA dos 47 doentes, ao longo das 24 horas do dia, independentemente do número de horas pós-operatórias, parece existir um pico de intensidade máxima de

dor (EVA = 6) às 13h00. Este mesmo valor, não se deve ao facto de 23,3% das cirurgias terem terminado entre as 13h00-13h59, visto que os registos de EVA desses mesmos doentes se iniciaram na hora seguinte à cirurgia (neste caso, a partir das 14h00).

A impraticabilidade do registo hora a hora das variáveis em estudo, de todos os doentes em observação, deveu-se ao facto de alguns deles terem exigido outros cuidados de saúde especiais e prioritários, que não os de registo. Houve, por isso, alguns doentes que não tiveram registos com o máximo de espaçamento de 3 horas, de tal forma que foi necessário comparar as variáveis em períodos de 4/4 horas e até mesmo de 6/6 horas (como, inclusivamente, acontece na maioria dos estudos em cronobiologia) de forma a analisar, com significado estatístico, o maior número de doentes com pelo menos uma avaliação da intensidade da dor (e também número de pedidos e respostas de analgesia) nos períodos de tempo estipulados.

A análise que contemplou maior número de doentes (n=33) foi aquela que considerou 4 períodos de tempo no dia: 23h00/04h59; 05h00/10h59; 11h00/16h59 e 17h00/22h59. Chegou-se à conclusão que a diferença de *scores* de EVA foi significativa no período "11h00/16h59" comparativamente com os períodos "23h00/4h59" e "05h00/10h59".

Pode-se, assim, concluir que no período de tempo entre as 11h00 e as 16h59 do dia, os doentes apresentaram um score de EVA significativamente maior (portanto, mais dor) comparativamente com os períodos da madrugada e manhã.

A variável número de pedidos de analgesia (PCA), fornece uma informação adicional na avaliação da intensidade da dor: se o doente sente dor, carrega no botão da bomba infusora de PCA, para solicitar uma nova administração de morfina. Teoricamente, quanto maior a intensidade da dor, maior será o número de pedidos de PCA. No entanto,

esta não é uma relação directa, pois se a analgesia estiver a ser eficaz (à custa de um determinado número de pedidos que o doente solicita à máquina), o doente pode apresentar um *score* de EVA igual a zero (sem dor). Este facto explica a razão da variação dos valores das medianas desta variável não ser semelhante à da intensidade da dor (*scores* de EVA), ao longo das 24 horas do dia.

Outros factores perturbadores desta variável são:

- O facto de alguns doentes, nas primeiras horas pós-operatórias, não se aperceber do funcionamento da bomba perfusora de PCA, devido à anestesia residual, apesar da explicitação prévia à cirurgia;
- A própria ansiedade associada motiva o doente a carregar várias vezes no comando, num curto espaço de tempo, de forma a certificar-se de que só assim a máquina receberá a solicitação (e portanto, para essa mesma solicitação, foram contabilizados mais do que 1 pedido).

Tal como se analisou para os *scores* de EVA, também se tentou encontrar diferenças estatisticamente significativas desta variável, em períodos de tempo de 4/4 horas e de 6/6 horas. Nota-se um menor número de pedidos de analgesia, durante as horas da noite (sem luz), no entanto, não se encontra qualquer diferença com valor estatístico nos diferentes períodos do dia. Nada leva a pensar que esta variável tenha um padrão circadiano.

O número de respostas efectivas de analgesia (PCA), corresponde ao consumo efectivo de morfina. Esta variável permite estudar o consumo de opióide, ao longo do dia. Também nos valores desta variável, se tentou encontrar diferenças estatisticamente significativas, em períodos de tempo de 4/4 horas e de 6/6 horas. O maior número de

respostas observado verificou-se entre as 17h00 e as 22h59. No entanto, mais uma vez, não se encontrou qualquer diferença com valor estatístico nos diferentes períodos do dia. Nada leva a pensar que esta variável tenha um padrão circadiano.

## **5.2 Variação dos *scores* de EVA, pedidos e respostas de analgesia, nas 24 horas pós-operatórias**

Ao longo das 24 horas pós-operatórias, verificou-se que nas 4 primeiras horas os valores das medianas dos *scores* de EVA são mais elevados e tendem a diminuir à medida que aumenta o período pós-operatório.

No entanto, esta é uma análise muito grosseira e com pouca utilidade prática, visto que o senso comum clínico já prevê uma maior intensidade da dor no período pós-operatório imediato.

Também a análise da variação dos números de pedidos e respostas de analgesia (PCA) ao longo do período pós-operatório oferece pouca utilidade clínica.

A descrição das variáveis em estudo ao longo do período pós-operatório independentemente da hora do dia teve como objectivo principal o controlo da qualidade de analgesia destes doentes em estudo.

### **5.3 Influência da hora do fim da cirurgia, nos *scores* de EVA, pedidos e respostas de analgesia**

Para testar se a hora, em que é realizada a cirurgia, teve influência na intensidade de dor pós-operatória, em doentes com ritmos de actividade diurna, dividiu-se a amostra em dois grupos de doentes (Grupo A – doentes em que a cirurgia terminou antes das 13h00, exclusiva e Grupo B – doentes em que a cirurgia terminou após as 13h00, inclusiva) e compararam-se as variáveis *scores* de EVA, número de pedidos e respostas de analgesia (PCA).

Não existem diferenças estatisticamente significativas nas medianas, valor máximo e mínimo dos *scores* de EVA, analisados em períodos de tempo de 6/6 horas, entre estes dois grupos. A hora do dia em que a cirurgia é realizada não parece ter influência na intensidade da dor.

O mesmo acontece com as medianas dos valores dos números de pedidos e respostas de analgesia (PCA), nos grupos de doentes operados da parte da manhã e da parte da tarde, não existindo diferença significativa de valores entre os dois grupos.

## **6 CONCLUSÃO**

O presente estudo, realizado em doentes submetidos a cirurgia torácica não cardíaca programada (toracosopia), com ritmos de actividade diurna, conclui que:

- Parece existir uma maior intensidade de dor no período de tempo entre as 11h00 e as 16h59 do que durante os períodos da madrugada e manhã, independentemente da hora pós-operatória. Este primeiro período poderá conter a acrofase de um provável ritmo cronobiológico da dor aguda após toracosopia.
- A hora a que termina a cirurgia parece não ter influência na intensidade da dor pós-operatória, não existindo diferenças estatisticamente significativas nos *scores* de EVA nos doentes submetidos a cirurgia de manhã ou à tarde.

## **7 PERSPECTIVAS FUTURAS**

Tendo em conta os resultados obtidos e os poucos estudos realizados na área da cronobiologia da dor aguda, parece ser de interesse relevante, com perspectivas de utilidade clínica, prosseguir com o estudo, de forma a definir de uma forma mais precisa e mais fidedigna o padrão cronobiológico da dor pós-operatória em cirurgia torácica, não cardíaca. Deste modo, poder-se-á contribuir para a evolução da Medicina da Dor de forma a proporcionar uma melhor qualidade de vida a todos os doentes.

Com esse objectivo, é necessário construir um estudo (de preferência multicêntrico) que contemple:

- Uma maior amostra de doentes
- Doseamento concomitante dos neurotransmissores envolvidos na fisiopatologia da dor
- Doseamento dos fármacos analgésicos e seus metabolitos plasmáticos, de modo a estudar a cronobiologia da dor de uma forma mais rigorosa.

## **8 BIBLIOGRAFIA**

### **Artigos de Jornais**

Aya GMA et al. “Chronobiology of labour pain perception: an observational study.” *British Journal of Anaesthesia* 93 (2004): 451-453.

Boscariol R et al. “Chronobiological characteristics of postoperative pain: diurnal variation of both static and dynamic pain and effects of analgesia therapy” *Can J Anesth* 54 (2007): 696-704.

Bruera E et al. “Circadian distribution of extra doses of narcotic analgesics in patients with cancer pain: a preliminary report” *Pain* 49 (1992): 311-314.

Bruguerolle B et al. “Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy” *Adv Drug Deliv Rev* 31 (2007): 883-895.

Chassard D et al. “Chronobiology and anesthesia.” *Curr Opin Anaesthesiol.* 20 (2007): 186-190.

Chassard D et al. “Chronobiology of postoperative pain: it’s time to wake up!” *Can J Anesth* 54 (2007): 685-688

Chassard D et al. “Timing is everything: the pendulum swings on” *Anesthesiology* 103 (2005): 454-456.

Chassard D et al. “Chronobiology and anesthesia” *Anesthesiology* 100 (2004): 413-427.

Desay S et al. “Chronobiology of parturients receiving neuraxial labour analgesia with ropivacaine and fenanyl: a prospective cohort study” *Int J Obstet Anesth.* 18 (2009): 43-47.

Debon R et al. “Chronopharmacology of intrathecal sufentanil for labor analgesia: daily variations in duration of action” *Anesthesiology* 101 (2004):978-982.

Debon R et al. "Chronobiology of epidural ropivacaine: variations in the duration of action related to the hour of administration" *Anesthesiology* 96 (2002):542-545.

Hindmarsh, KW et al. "Diurnal rhythms of cortisol, ACTH and beta-endorphin levels in neonates and adults." *West J. Med.* 151 (1989): 153-156.

Kerdelhue B et al. "Circadian variations in beta-endorphin concentrations in pituitary and in some brain nuclei in the adult male rat." *Brain Res.* 261 (1981): 243-248.

Lbrecque G et al. "Biological rhythms in pain and in the effects of opioid analgesics." *Pharmac. Ther.* (Pergamon) 68 (1995): 129-147.

Morris RW et al. "Susceptibility of morphine-induced analgesia in mice." *Nature* 216 (1967): 494-495.

Millecamps M et al. "Circadian pattern of spontaneous behavior in monarthritic rats: a novel global approach to evaluation of chronic pain and treatment effectiveness" *Arthritis Rheum* 52 (2005): 3470-3478.

Miller OJD. "On the nature of the circadian clock in mammals." *Am JPhysiol* 264 (1993): 821-832.

Minoli G et al. "Circadian periodicity and other clinical features of biliary pain" *J Clin Gastroenterol.* 13 (1991): 546-548.

Olivierio A et al. "Opiate analgesia: evidence for circulation rhythm in mice." *Brain Res.* 249 (1982): 265-270.

Odrich M et al. "Chronobiological characteristics of painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: diurnal pain variation and effects of analgesic therapy" *Pain* 120 (2006): 207-12.

Pan PH et al "Chronobiology of subarachnoid fentanyl for labour analgesia." 103 (2005): 595-9.

Puglisi-Allegra S et al. "Circadian variations in stress-induced analgesia." *Brain Res* 252 (1982): 373-376.

Procacci P “Chronobiological studies on pain threshold” *Pain* 55 (1993): 277.

Räisänen I. “PLasma levels and diurnal variation of beta-endorphin, beta-lipotropin and corticotropin during pregnancy and early puerperium.” *Eur. J. Osbtet. Gynecol.Reprod. Biol.* 27 (1988): 13-20.

Debon R “Chronobiology of epidural ropivacaine.” 96 (2002): 542-5.

Rolandi E et al. “Twenty-four hour beta-endorphin secretory pattern in Alzeihmer's disease.” *Neuropsychobiology* 25 (1992): 188-192.

Sankara K et al. “Diurnal rhytm of beta-endorphin in neonates.” *Dev. Pharmacol.* 12 (1989): 1-6.

Scrocznaska AMK et al.. “Circadian rhythm of pain in male mice.” *Gen. Pharmac.* (Elsevier) 31 (1998): 809-810.

Smith HS “Variations in opioid responsiveness” *Pain Physician* 11 (2008): 237-248.

Smolensky MH et al. “Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics” *Adv Drug Deliv Rev* 59 (2007): 827-851.

Weshe L et al. “The role of the pituitary in the diurnal variation in tolerance to painful stimuli and brain enkephalin levels.” *Life Sci.* (1981): 2199-2205.

### **Livros**

R. Manfredini M. Gallerani, C. Fersini. *Cronobiologia dell'apparato cardiovascolare.* Astra, 1995.

## **ANEXOS**