

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO I E II

**USO DE ANALGÉSICOS NO PÓS-OPERATÓRIO: REVISÃO EM
CIRURGIA BARIÁTRICA**

LAURA VOELCKER

Porto Alegre, junho de 2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão I e II

**USO DE ANALGÉSICOS NO PÓS-OPERATÓRIO: REVISÃO EM
CIRURGIA BARIÁTRICA**

Analgesia no pós-operatório

Trabalho de Conclusão de Curso a ser apresentado como requisito para a obtenção do título de Farmacêutico pelo curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Dra. Isabela Heineck

Co-orientadora: M.Sc. Maria Isabel Fischer

Porto Alegre, junho de 2011.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho foi elaborado sob a forma de artigo para ser submetido à publicação na revista *Clinics*. As normas técnicas da revista encontram-se no Anexo I deste trabalho.

RESUMO

A dor pós-operatória é uma forma comum de dor aguda, cujo manejo inadequado é considerado um problema de saúde. A obesidade tem sido considerada a epidemia do século XXI pela OMS e o tratamento da dor nos pacientes obesos um desafio para os profissionais da saúde. A falta de dados sobre o manejo da dor em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e as conseqüências trazidas pelo manejo inadequado torna necessária a discussão dos esquemas utilizados. O objetivo deste artigo é revisar os analgésicos e esquemas terapêuticos utilizados para o tratamento da dor pós-operatória em cirurgia bariátrica. Para esta revisão foram realizadas buscas na base de dados Medline/Pubmed a partir de 3 conjuntos de palavras-chave: *postoperative analgesic regimen, analgesia e surgery, analgesics e bariatric surgery*. Os analgésicos empregados para o tratamento da dor em cirurgia abdominal são paracetamol, AINEs, opioides, anestésicos locais, cetamina e gabapentina, sendo utilizados esquemas como analgesia controlada pelo paciente e analgesia epidural contínua. Para a analgesia em cirurgia bariátrica há relatos da utilização de anestésicos locais, α -2 agonistas, AINEs, cetamina e opioides. Os esquemas terapêuticos que são empregados em cirurgia abdominal, incluindo as bariátricas, envolvem terapia multimodal e esquemas preventivos, os quais devem empregar analgésicos que atuam por mecanismos de ação distintos, evitando efeitos adversos e obtendo alívio da dor. Entretanto, não há estudos conclusivos sobre qual a melhor combinação de analgésicos para a obtenção da analgesia desejada neste procedimento.

Palavras-chave: analgesia, dor, obesidade, esquemas terapêuticos, cirurgia abdominal

ABSTRACT

The postoperative pain is a common form of acute pain and its inadequate management is considered a health problem. The obesity has been considered the twenty-first century epidemic by WHO and pain treatment in obese patients a challenge for health professionals. The lack of data on chronic pain in patients undergoing bariatric surgery and the consequences of inadequate management, asks for the discussion of the regimens used. The aim of this paper is to review the analgesic and therapeutic regimens used to treat postoperative pain in bariatric surgery. For this review were performed searches on the Medline/Pubmed from three groups of keywords: postoperative and analgesic regimen, analgesia and surgery, analgesics and bariatric surgery. The analgesics used to treat pain in abdominal surgery are paracetamol, NSAIDs, opioids, local anesthetics, ketamine and gabapentin, being used schemes such as patient-controlled analgesia and continuous epidural analgesia. For analgesia in bariatric surgery there are reports of the use of local anesthetics, α -2 agonists, NSAIDs, ketamine and opioids. The treatment regimens that are used in abdominal surgery, including bariatric, involve multimodal therapy and preventive regimens, which should use analgesics that act by different mechanisms of action, avoiding adverse effects and getting pain relief. However, there are not conclusive studies about the best combination of analgesics for obtaining the desired analgesia in this procedure.

Keywords: analgesia, pain, obesity, therapeutics regimens, abdominal surgery

INTRODUÇÃO

Dor pós-operatória é uma das formas mais comuns de dor aguda,^{1,2} cujo manejo inadequado tem sido considerado um problema de saúde²⁻⁴ por sociedades médicas e órgãos governamentais.² A falta de entendimento das estratégias para analgesia preventiva ou preemptiva, que mostram que a atenção à dor deve começar antes do procedimento e continuar durante o período pós-operatório, crenças errôneas e expectativas dos pacientes, inconsistências nas práticas de avaliação da dor, prescrição de uso de analgésicos sem esquema posológico definido e falta de esquemas terapêuticos individuais levam ao manejo inadequado da dor.³

Estudos têm subsidiado a elaboração de protocolos para o manejo da dor pós-operatória com o objetivo de promover melhores técnicas e conscientizar sobre as conseqüências do manejo inadequado da dor. Estas conseqüências incluem prolongamento da recuperação e hospitalização do paciente,² aumento das morbidades pós-operatórias,⁴ desenvolvimento de dor crônica, diminuição da funcionalidade e qualidade de vida, e aumento da utilização do sistema de saúde e custos.²

Os pacientes obesos, particularmente, apresentam-se como um desafio para os profissionais da saúde no que se refere ao tratamento da dor devido às condições de saúde em que se encontram. Estes pacientes apresentam doenças decorrentes do excesso de peso, comorbidades como resistência à insulina, diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensão e apneia obstrutiva do sono.⁵ Desta forma, é necessário desenvolver estratégias específicas para prescrição e administração de medicamentos a fim de não comprometer ainda mais a saúde do paciente.

A obesidade, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é uma doença em que o excesso de gordura corporal atinge certo nível que compromete a saúde. Ela tem sido considerada a epidemia do século XXI pelo aumento da prevalência mundial, causada particularmente por mudanças nos hábitos alimentares e diminuição de exercícios físicos.⁶ A extensão da epidemia tem motivado o desenvolvimento de terapias para a perda de peso para obesos graves, como a cirurgia bariátrica, que atualmente tem sido considerada a opção com resultados mais duráveis em comparação com mudança de comportamento, dieta, exercício físico e medicação.^{5,7,8}

A cirurgia bariátrica tem se mostrado o método mais efetivo para redução do peso, diminuindo comorbidades como diabetes, hipertensão, hiperlipidemia e apneia obstrutiva do sono.^{5,7,8} Entretanto, seus benefícios devem ser avaliados em relação aos riscos das complicações perioperatórias e desfechos fatais. As causas mais comuns de complicações são a deficiência respiratória, embolismo pulmonar e deiscências que podem exigir admissão em unidades de tratamento intensivo (UTI).⁹

A cirurgia bariátrica pode ser realizada por meio de procedimentos restritivos, como bandagem gástrica ajustável e derivação em Y de Roux; procedimentos disabsortivos, como as cirurgias de derivação biliopancreática ou por procedimentos mistos.¹⁰

A laparoscopia, por sua vez, fornece benefícios se comparada aos procedimentos abertos convencionais, como menor tempo de recuperação, menor tempo de internação, menos dor e menor número de complicações. Apesar deste tipo de cirurgia ser minimamente invasiva, a dor pós-operatória pode ser significativa e limitar a recuperação do paciente.¹¹ Mesmo com vantagens, este tipo de cirurgia não está disponível para a população pelo Sistema Único de Saúde (SUS).¹²

A falta de dados sobre o manejo da dor em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e as consequências trazidas pelo manejo inadequado da dor nestes pacientes torna necessária a discussão dos esquemas utilizados, não só pela questão fisiopatológica da dor e a importância do seu tratamento, mas também por razões ética, humanitária e econômica.

METODOLOGIA

O presente trabalho apresenta uma revisão bibliográfica realizada a partir de três buscas distintas na base de dados Medline/Pubmed, no período de 22 de fevereiro a 27 de maio de 2011. As palavras-chaves utilizadas para estas buscas foram *postoperative* e *analgesic regimen*, sendo os limites *Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Review, MEDLINE, Systematic Reviews; analgesia* e *surgery*, tendo como limites *Meta-Analysis, Review, Systematic Review; e analgesics, bariatric* e *surgery* foi utilizado como limite o idioma, buscando artigos em inglês e português. As pesquisas resultaram, respectivamente, em 573 resumos, dos quais 8 foram incluídos; 334 resumos, sendo incluídos 9; e 114 resumos, dos quais foram incluídos 11.

Para a seleção dos trabalhos foi realizada a avaliação dos títulos dos resumos encontrados na busca datados a partir de 1999, após a avaliação dos resumos, cujos títulos estivessem de acordo com o escopo do trabalho, e incluídos estudos que avaliassem analgésicos no período pós-operatório em cirurgia abdominal e bariátrica, preferencialmente, metanálises, revisões sistemáticas e artigos de revisão. As referências dos artigos encontrados foram revisadas, assim como artigos de mesmos autores e artigos relacionados citados na base de dados, incluindo-se outros 11 trabalhos.

Os analgésicos e esquemas utilizados para o tratamento da dor após cirurgia abdominal foram analisados utilizando-se 20 artigos, e para a revisão dos analgésicos e técnicas utilizadas na cirurgia bariátrica foram analisados 11 artigos dos trabalhos selecionados. Já os métodos de classificação e avaliação da dor foram encontrados na literatura terciária, sendo também utilizados 6 artigos.

DOR: CLASSIFICAÇÃO, AVALIAÇÃO E TRATAMENTO

Tem-se dado muita importância ao tratamento da dor. A *American Pain Society* e o sistema médico norte-americano *Veteran's Affairs* adotaram a partir de 1990, a avaliação da dor como um sinal vital, assim como a *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO), que tem exigido tratamentos para a dor adequados e organizados.^{1,4,13}

A dor envolve eventos neurofisiológicos e experiência de sofrimento que mobiliza o instinto de cuidado e comportamentos defensivos. Ela é definida como experiência sensorial (sensação dolorosa – nocicepção) e emocional (reatividade à dor) desagradável, relacionada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos desse tipo de dano.^{1,14,15}

O termo nocicepção é utilizado para descrever a resposta neural a estímulos traumáticos ou lesivos, ou seja, diz respeito à atividade do sistema nervoso aferente induzido por estímulos nocivos endógenos ou exógenos, como dano mecânico, extremos de temperatura ou substâncias químicas.¹⁶ Os nociceptores, os quais são representados por terminações nervosas responsivas a estes estímulos nocivos, em tecidos normais, não respondem a estímulos leves. Entretanto, na presença de

agressão tecidual, podem ser sensibilizados por substâncias endógenas, levando a hiperalgesia.^{1,17}

A reatividade emocional é a interpretação individual e afetiva da dor, que depende de traços psicológicos, culturais, sociais, ambientais e de experiências prévias, sendo esses fatores capazes de modular a sensação dolorosa. Dessa forma, a interpretação da dor pode ser distinta para cada indivíduo, assim como para um mesmo indivíduo em momentos distintos, embora a nocicepção tenha sido igual.^{1,15}

A inibição da dor é mediada por neurotransmissores que se ligam a receptores adrenérgicos, serotoninérgicos e opioides, o que explica o efeito dos antidepressivos tricíclicos como adjuvantes em dor crônica, pois bloqueiam a recaptção de catecolaminas e serotonina no SNC; o efeito da clonidina, um agonista alfa-adrenérgico;¹⁷ e analgésicos opioides, como a morfina e a codeína, que atuam em receptores opioides, inibindo a transmissão da dor.^{1,14,18}

A dor pode ser classificada de acordo com:

- topografia: localizada ou generalizada; superficial, somática profunda ou visceral;
- fisiopatologia: orgânica ou psicogênica;
- estruturas afetadas: nociceptiva ou neuropática;
- intensidade: leve, moderada ou grave;
- critério temporal (duração): aguda ou crônica.¹

A categorização da dor pela intensidade é muito utilizada para a seleção de analgésicos para o tratamento de dores agudas e crônicas, as quais ocorrem logo após o estímulo nocivo e por prolongamento da dor, respectivamente.¹

A dor é aferida através de medidas cognitivas, comportamentais ou fisiológicas, dependendo das condições clínicas de cada paciente, de sua capacidade de comunicação e habilidade dos cuidadores em interpretar indicadores comportamentais e fisiológicos da dor. O padrão ouro para a sua avaliação é o autorrelato, pois reflete a subjetividade inerente à sua natureza.^{1,15}

A dor pós-operatória é um dos problemas mais importantes enfrentados pelos pacientes submetidos à cirurgia, sendo classificada como moderada a intensa após cirurgia abdominal. Além de desconfortável e de trazer sofrimento, afeta sistemas vitais, como cardiovascular, respiratório e endócrino.^{1,14}

TRATAMENTO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA

O manejo da dor pós-operatória deve começar antes mesmo da cirurgia a partir do conhecimento dos procedimentos que serão realizados, do manejo da anestesia, da dor esperada e da sua avaliação e, ainda, das alternativas farmacológicas, não-farmacológicas e do tratamento da dor regional. Diversos são os esquemas terapêuticos empregados pelos profissionais da saúde para prevenir e/ou tratar a dor pós-operatória.^{1,19}

Medidas não medicamentosas para o tratamento da dor pós-operatória incluem aplicação de frio e calor no local lesado, repouso, exercício físico e acupuntura.^{1,14} Medidas estas avaliadas por ensaios clínicos, como, por exemplo, a acupuntura, cuja eficácia analgésica em dores agudas foi avaliada através de uma

revisão sistemática de 15 ensaios clínicos randomizados e controlados por falsa técnica, mostrando redução da intensidade da dor e consumo de analgésico opioide, se o paciente for submetido à técnica em um período próximo à cirurgia.²⁰

Estudos mostram que o manejo adequado da dor pós-cirúrgica leva a uma redução da mortalidade, de complicações pós-cirúrgicas, reduzindo o tempo de permanência em unidades intensivas de tratamento, facilitando a recuperação e evitando a incidência de dor crônica pós-operatória.^{1,4}

Doherty (2010) descreve esquemas terapêuticos utilizados na prática para o tratamento e/ou prevenção da dor pós-operatória, cuja escolha é feita a partir do procedimento realizado e da percepção do paciente quanto à dor:

1. Opioides parenterais – infusão contínua ou intermitente;
2. Analgésicos não-opioides parenterais;
3. Analgésicos orais – alguns dias após a cirurgia, a dor é diminuída a ponto de analgésicos orais serem suficiente para o manejo da dor;
4. Controle da analgesia pelo paciente – paciente controla a administração de analgésico dentro de um limite seguro através de uma bomba de infusão;
5. Analgesia epidural contínua – analgésico é administrado no espaço peridural;
6. Bloqueio intercostal – aplicações de anestésicos locais na região entre as costelas com analgesia de duração de 3 – 12h.

Segundo Kamming et al (2004), os medicamentos comumente utilizados para o tratamento de dores pós-operatórias são acetaminofeno, também conhecido como

paracetamol; antiinflamatórios não esteroidais, os AINEs, como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, cetorolaco e os inibidores seletivos da isoenzima ciclooxigenase-2, a COX-2; opioides, como morfina, fentanil, oxicodona e tramadol; e cetamina, a qual é administrada ao final do procedimento cirúrgico. Ferreira (2010) acrescenta à lista dos analgésicos não opioides, a dipirona, o cetoprofeno e os anestésicos locais; e Akkaya e Özkan (2009) citam a gabapentina.

As medidas medicamentosas que podem ser adotadas para o manejo da dor dependem da intensidade de dor que o paciente está sentindo. A partir desta informação, a Organização Mundial da Saúde desenvolveu um esquema terapêutico para orientar o tratamento da dor, e, portanto, a obtenção de analgesia, o que corresponde à ausência de dor em resposta a estimulação dolorosa, sem afetar outras sensações ou consciência (Figura 1).

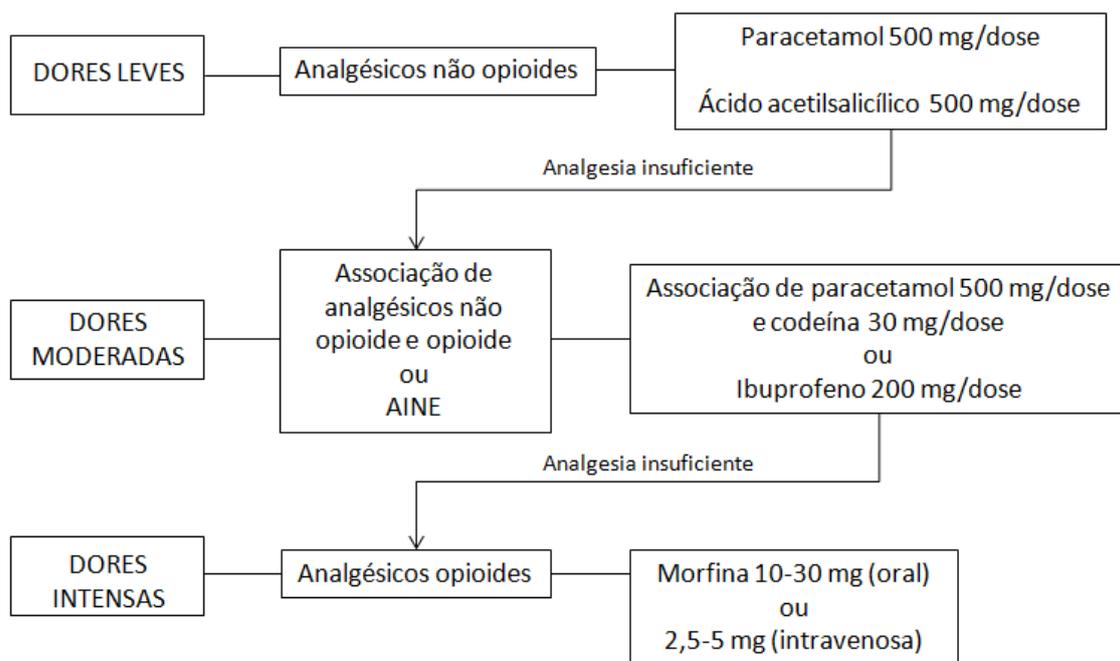


Figura 1: Esquema de tratamento da dor (FERREIRA, 2010).

Paracetamol

O paracetamol, cujo mecanismo de ação é o bloqueio da síntese de prostaglandinas, é o analgésico e antipirético mais amplamente utilizado devido ao seu baixo custo e sua efetividade para dores leves a moderadas e febre. Os efeitos adversos causados por este medicamento são leves se administrado na dose diária recomendada. Ele pode ser administrado em combinação com opioides, como codeína, dextropropoxifeno, propoxifeno, hidrocodona e oxicodona, prática esta de acordo com o país em que o paciente se encontra.¹³ No Brasil, as associações existentes são paracetamol e codeína, paracetamol e hidrocodona e paracetamol e tramadol.¹ Essas associações levam a um aumento do efeito analgésico, diminuindo a dose necessária de opioides, efeito conhecido como efeito poupador de opioide. As associações são usualmente administradas para o tratamento de dores moderadas (Fig.2).¹ Segundo Nauta et al (2009), em sua revisão sistemática de 9 ensaios clínicos randomizados a associação acetaminofeno e codeína apresentam a mesma eficácia que os AINEs para a dor pós-operatória em cirurgia abdominal.

AINEs

Os AINEs agem através da inibição das cicloxigenases (COX), enzimas que catalisam a reação de transformação do ácido araquidônico em prostaglandinas, mediadores químicos da inflamação. A hiperalgesia é causada por substâncias endógenas como as prostaglandinas, o que explica a utilização de AINEs, pois eles bloqueiam a síntese dessas substâncias, determinando a analgesia e reduzindo a resposta inflamatória. Desde a década de 90 a agência para a política de cuidados com a saúde e pesquisa (da sigla em inglês, AHCPH) dos EUA e o Colégio de Anestesiologistas do

Reino Unido recomendam o seu uso para dores agudas no período pós-operatório e no período perioperatório.¹³

Os AINEs tradicionais, chamados também de AINEs não seletivos, têm significativos efeitos adversos gastrintestinais, hematológicos e renais devido à inibição da isoenzima cicloxigenase-1 (COX-1). Entretanto, estes medicamentos têm sido considerados os de escolha para o manejo da dor pós-operatória moderada, pois seu uso resulta em melhores desfechos clínicos e econômicos, se a associação de analgésicos não opioides e opioides não apresentar resposta adequada,^{24,25} pois os AINEs agem localmente na inibição da dor e da inflamação e na sensibilização periférica, e centralmente através da inibição da COX na medula espinhal, reduzindo a inflamação periférica. Já os AINEs inibidores seletivos da COX-2 são tão eficazes quanto os não seletivos, levando a um menor risco dos efeitos adversos gastrintestinais,¹³ entretanto aumentando a incidência de complicações vasculares.²⁶

Todos os AINEs possuem eficácia semelhante, desta maneira, a escolha do tratamento é feita a partir da segurança, conveniência de uso e facilidade de acesso ao medicamento e, portanto, o AINE de escolha como analgésico é o ibuprofeno, pois apresenta maior segurança e menor custo.^{24,27}

O ácido acetilsalicílico (AAS) é o analgésico alternativo ao paracetamol, mas seu uso é limitado em algumas situações devido aos seus efeitos adversos, principalmente, após uma cirurgia, pois interfere na função plaquetária, prolonga o sangramento e interage com anticoagulantes.²¹

O cetorolaco é um analgésico e antitérmico indicado como alternativa para a morfina, portanto, no tratamento de dores moderadas a intensas, como as pós-operatórias, tendo efeito poupador de opioide.^{19,28} Entretanto, deve ser usado

somente para dores agudas e não continuamente devido ao elevado risco de efeitos adversos gastrintestinais.²⁴

Estudos mostram que os efeitos adversos gastrintestinais causados pela utilização de AINEs podem ser prevenidos ou tratados pela administração de inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol, diminuindo o desconforto para o paciente.²⁹

Opioides

Os opioides (morfina e seus derivados), os quais bloqueiam a transmissão da dor por se ligar a receptores nervosos específicos, são a base da terapia analgésica em pacientes com dor moderada a intensa, permanecendo a morfina como padrão-ouro dessa terapia.^{14,18,21} Os efeitos adversos destes medicamentos incluem constipação, náusea, vômito, sedação e depressão respiratória, o que torna esta classe de analgésicos subutilizada isoladamente. O paciente deve ser orientado a respeito destes efeitos e a como lidar com eles e prevení-los durante o tratamento. Opioides de curta ação, como o fentanil, podem ser administrados durante a operação a fim de suplementar a anestesia. Morfina muitas vezes é administrada no lugar do fentanil, mas pode-se perceber que a incidência de náusea e vômito em pacientes que a recebem é aumentada em relação aos que recebem fentanil.¹³ Entretanto, Ong et al (2005) demonstraram em uma metanálise que incluiu 7 estudos randomizados, controlados e duplo-cegos com dados de 324 pacientes, que a administração de opioides anterior à cirurgia não é efetiva na redução da dor pós-operatória. Desta forma, estes fármacos devem, preferentemente, ser utilizados no controle da dor no período pós-operatório.

Anestésicos locais

Como terapia adjuvante, pode-se utilizar anestésicos locais, associados ou não a opioides para analgesia epidural. Evidências de metanálise, revisão sistemática e ensaios clínicos mostram que esses adjuvantes são mais eficazes para o alívio da dor pós-operatória quando comparados ao uso somente de analgésicos opioides administrados sistemicamente. Entretanto, esse uso é indicado para procedimentos superficiais. Estudos envolvendo cirurgia abdominal mostraram que o uso sistêmico de lidocaína, um anestésico local, tem efeito benéfico em desfechos pós-operatórios e reduz o tempo de internação.^{17,31} Sistla et al (2009) comparou, em um estudo prospectivo randomizado e controlado com 50 pacientes, a administração de bupivacaína subcutânea com a petidina intravenosa para o manejo da dor pós-operatória, resultando em diminuição da necessidade de analgésicos e melhora dos escores da dor.

Cetamina

A cetamina, um antagonista do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), é administrada em dose única e baixa ao fim da cirurgia, diminuindo a necessidade da utilização de opioides e aumentando a sua ação.³³ Esse medicamento protege a medula espinhal da hiperalgesia central em resposta à estimulação periférica. A dose baixa utilizada permite que efeitos adversos como dissociações e alucinações não ocorram, tornando possível uma analgesia adequada.¹³ A administração de cetamina deve ser considerada quando a dor pós-operatória exige ampla dose de opioides, como após a cirurgia abdominal. Em outros tipos de cirurgia, a administração padrão de opioides, AINEs e anestésicos locais é adequada para o alívio da dor. Doses baixas

de cetamina mostraram-se eficazes em diminuir a dose necessária de opioides em uma metanálise comparativa de 37 estudos com 2385 pacientes que utilizaram a combinação desses dois medicamentos através de diferentes vias de administração,³⁴ podendo aumentar o efeito analgésico do opioide.³⁴ No entanto, Ong et al (2005), demonstram, através de metanálise de 66 estudos randomizados e controlados com a participação de 3261 pacientes utilizando antagonistas dos receptores de NMDA, como a cetamina, que a administração destes medicamentos anterior à cirurgia não é efetiva na redução da dor pós-operatória.

Dipirona

Já o uso da dipirona, cujo mecanismo de ação é a inibição da síntese de prostaglandinas pela via das COX,¹ é controverso. Apesar de a eficácia analgésica ser semelhante à de AINEs como ibuprofeno, ceterolaco e AAS, em muitos países seu uso foi proibido devido aos casos graves de reações hematológicas,^{36,37} dificultando o achado de estudos comprobatórios da sua eficácia analgésica pós-operatória.

Gabapentina

A gabapentina é citada por Akkaya e Özkan (2009) como um medicamento capaz de produzir analgesia por inibir os canais de cálcio, o que inibe a liberação de neurotransmissores como o glutamato das fibras nervosas aferentes, as quais ativariam os neurônios responsivos a dor presentes na medula espinhal. Uma metanálise que incluiu 12 estudos randomizados e controlados com 896 pacientes mostrou que a administração de gabapentina em até 4 horas antes da operação tem efeito analgésico significativo, sendo, aparentemente, útil no manejo da dor pós-operatória.³⁸ Oito ensaios randomizados e placebo-controlados que avaliaram o

controle da dor pós-operatória com a administração de gabapentina pré-cirurgia foram incluídos em outra metanálise, concluindo que a sua administração diminui o consumo de analgésicos opioides nas primeiras 24 h pós-cirurgia a partir dos dados de 663 pacientes.³⁹

Analgesia multimodal

A analgesia multimodal tem sido crescentemente reconhecida como método efetivo para o controle da dor pós-operatória, especialmente se utilizada nos períodos pré e pós-operatório. Tal estratégia permite o bloqueio da dor em diferentes sítios por diferentes medicamentos, como os AINEs não seletivos que medeiam a inflamação periférica; os anestésicos locais que bloqueiam a atividade do nervo aferente; e os opioides que modulam o processo central da dor.

A partir de uma revisão sistemática de 60 estudos, com uma faixa de 20 a 514 participantes por ensaio, de terapias multimodais após cirurgias maiores utilizando concomitantemente analgésicos opioides e não-opioides, como paracetamol, AINEs seletivos e não-seletivos e placebo, percebeu-se que todas as classes de analgésicos não-opioides reduziram significativamente o consumo de morfina em 24 h em comparação com placebo. Entretanto, os AINEs reduziram significativamente mais o consumo de opioides em 24 h em relação ao paracetamol.⁴⁰

Um esquema terapêutico utilizando associação de medicamentos não opioides é eficaz e reduz a utilização de morfina. Além disso, a terapia multifarmacológica baseada no sinergismo de um ou mais medicamentos leva a melhores resultados que a monoterapia, obtendo maior alívio da dor e menores efeitos adversos. Entretanto estes medicamentos não devem ser da mesma classe de analgésicos, pois desta forma

não há vantagem terapêutica e os efeitos adversos são aumentados. A combinação de opioides, AINEs, acetaminofeno e anestésicos locais, os quais agem em diferentes alvos nociceptivos de transmissão da dor, formando uma terapia multimodal, permite a diminuição das doses de cada medicamento, diminuindo os efeitos adversos.¹³

Duas técnicas têm sido utilizadas para o manejo da dor pós-operatória – analgesia controlada pelo paciente (CAP) e analgesia epidural contínua (AEC). A CAP utiliza opioides e a AEC utiliza opioides associados ou não a anestésicos locais.¹⁸ Em uma metá-análise de 100 estudos randomizados que comparavam a utilização de analgésicos epidurais e opioides parenterais, todos os estudos incluídos mostraram que os regimes epidurais fornecem melhor analgesia que os parenterais com opioides.⁴

Um estudo observacional prospectivo com a inclusão de 592 pacientes baseado na terapia multimodal, com associação de AINEs, opioides e técnicas anestésicas locais utilizou administração em horários fixos de cetorolaco 30 mg a cada 8 h em pacientes com dor leve esperada, sendo que se a dor excedia um limite, um opioide de resgate (tramadol 100 mg i.v.) era administrado; infusão contínua de cetorolaco 60-90 mg e tramadol 200-300 mg a cada 24 h se a dor esperada era média; e administração de cetorolaco 30 mg a cada 8 h e controle da analgesia pelo paciente (CAP) utilizando morfina i.v. ou analgesia epidural contínua (AEC) ou bloqueio de nervo periférico contínuo. O objetivo do estudo era avaliar as técnicas de manejo da dor neste serviço e os resultados confirmaram que a terapia multimodal para o tratamento da dor fornece um controle adequado da dor pós-operatória,⁴⁰ e que AEC fornece maior alívio da dor do que CAP.^{41,42}

Apesar da disponibilidade de variedade de apresentações dos analgésicos utilizados para dor pós-operatória, na situação mundial atual é importante considerar o efeito econômico da adoção de um esquema com redução dos medicamentos analgésicos pós-operatórios.³⁰ É necessário, também, avaliar se o hospital possui um serviço eficiente de controle da dor e as limitações individuais dos medicamentos utilizados.

TRATAMENTO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CIRURGIA BARIÁTRICA

A cirurgia bariátrica, um tipo específico de cirurgia abdominal, tem como objetivo a perda de peso sustentada e consequente resolução das comorbidades associadas ao sobrepeso. Estas comorbidades incluem problemas respiratórios como apneia obstrutiva do sono, cuja prevalência é elevada nestes pacientes. Tanto a dor quanto o efeito pós-anestésico aumentam o risco de insuficiência respiratória no período imediatamente após a cirurgia. Desta forma, a administração de opioides, os quais são depressores respiratórios, deve ser evitada nesse tipo de cirurgia,¹⁹ sendo também desaconselhada a utilização de CAP.⁴³ Sabendo que os opioides são considerados tratamento analgésico padrão em analgesia pós-operatória, é importante identificar analgésicos alternativos para melhor manejo da dor pós-operatória nestes pacientes.

A partir da revisão dos artigos encontrados que tratam de analgesia em pacientes obesos mórbidos após cirurgia bariátrica foram encontrados relatos da utilização de bupivacaína, clonidina, dexmedetomidina, AINEs, paracetamol, cetamina, remifentanil e sufentanil, conforme descrito a seguir (Tabela 1).

Tabela 1. Estudos incluídos para o tratamento da dor pós-operatória em cirurgia bariátrica.

Referência	Tipo de estudo	Tipo de esquema	Administração	Número de pacientes	Tratamento	Fármaco que apresenta vantagem
Arain et al, 2004	Prospectivo randomizado	Preventivo	Intra-operatória	34	Dexmedetomidina IV e morfina IV	Dexmedetomidina
Govindarajan et al, 2005	Prospectivo randomizado	Preventivo	Intra-operatória	50	Cetorolaco IV e Remifentanil IV	Cetorolaco
Kamelgard et al, 2005	Prospectivo randomizado	Preventivo	Pré-e intra-operatória	20	Cetorolaco IV/Bupivacaína SC e placebo	Cetorolaco/Bupivacaína
Feld et al, 2006	Prospectivo randomizado	Preventivo	Intra-operatória	20	Fentanil IV e dexmedetomidina IV	Dexmedetomidina
Dholakia et al, 2007	Retrospectivo	Preventivo	Intra-operatória	73	Dexmedetomidina IV e sem tratamento	Dexmedetomidina
De Baerdemaeker et al, 2007	Prospectivo randomizado	Preventivo	Pré-operatória	40	Remifentanil IV e sufentanil IV	Sufentanil
Alkhamesi et al, 2008	Prospectivo randomizado	Preventivo	Intra-operatória	50	Bupivacaína e sol salina 0,9% (aerossolização intraperitoneal)	Bupivacaína
Sollazzi et al, 2009	Prospectivo randomizado	Preventivo	Pré-operatória	50	Cetamina/Clonidina IV e sem tratamento	Cetamina/Clonidina

IV, intravenoso

A analgesia local na cirurgia bariátrica laparoscópica reduz a dor pós-operatória quando administrada na incisão ou intraperitonealmente. Tratando-se de analgesia preemptiva, a infiltração no local da cirurgia não fornece nenhum benefício. Em contrapartida, a administração intraperitoneal de anestésico local diminui a dor pós-operatória.^{11,44}

Um ensaio clínico prospectivo randomizado e duplo-cego comparou a aerossolização de bupivacaína e placebo em 50 pacientes. Este novo sistema de aerossolização fornece administração intraperitoneal de anestésicos locais para o tratamento da dor pós-operatória. Os pacientes que receberam a bupivacaína relataram menos dor em comparação ao grupo controle.⁴⁵

Clonidina e dexmedetomidina são α -2 agonistas que possuem efeito antinociceptivo e propriedades sedativas, podendo ser utilizados em associação a cetamina.⁴³ A clonidina administrada oralmente em pacientes obesos, aparentemente, reduz a necessidade de opioides nos períodos intra- e pós-operatórios, o que tem sido amplamente investigado.¹⁹ A dexmedetomidina, um medicamento aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em unidades intensivas de tratamento, não possui efeito depressor respiratório e tem afinidade 8 vezes maior pelo receptor que a clonidina.⁴⁶ Estudos mostram que a dexmedetomidina diminui a necessidade de anestésicos, favorece a recuperação do paciente, fornece analgesia pós-operatória, diminuindo a dor, e diminui o uso de morfina na recuperação pós-operatória, sendo sua administração segura em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.^{19,47,48}

Um estudo piloto randomizado realizado por Kamelgard e colaboradores (2005) mostrou que a combinação de regimes preventivos em 20 obesos mórbidos reduz o autorrelato de dor e o uso de opioides após *bypass* gástrico, indicando que a administração de medicamentos que bloqueiam a dor antes da cirurgia é benéfica. Foram utilizadas combinações de medicamentos capazes de bloquear a dor através de três etapas da cascata de sinais neurais da dor: cetorolaco, o qual afeta a transdução da dor; bupivacaína, que afeta a transmissão da dor; e morfina e fentanil, que afetam a percepção da dor. O uso deste tipo de terapia diminuiu pela metade a necessidade de opioides para o manejo da dor.

Estratégias multimodais para o manejo da dor pós-operatória têm sido efetivas após cirurgias para perda de peso.^{19,28} Além disso, estas estratégias possuem efeito analgésico poupador de opioides. O AINE cetorolaco tem sido utilizado com sucesso em diferentes doses para que a dose de opioides seja reduzida em procedimentos

abertos e laparoscópicos para a perda de peso,¹⁹ entretanto o uso de AINEs não seletivos deve ser evitado devido ao risco de perfuração gástrica.⁴³ O paracetamol também é sugerido como um analgésico seguro em pacientes obesos, mas deve ser utilizado ou em associação com AINEs ou quando estes são contraindicados.⁴³ Já os anestésicos locais são administrados através de infiltração como parte da terapia multimodal.¹⁹

A administração pré-operatória de cetamina e clonidina mostrou-se útil, de baixo custo e segura para atingir a recuperação rápida e controle da dor em obesos mórbidos submetidos à cirurgia de perda de peso, conforme ensaio clínico randomizado e comparativo realizado em 50 pacientes.⁵⁰ O uso pós-operatório de cetamina pode ser justificado pelo seu potencial efeito poupador de opioides.⁴³

Ensaio clínico randomizado comparativo da administração de cetorolaco e remifentanil em 50 pacientes obesos mórbidos submetidos ao *bypass* gástrico mostrou que a administração perioperatória de cetorolaco reduz significativamente a dor pós-operatória, o consumo de opioides, sedação e permite melhor cooperação na recuperação.²⁸ Este analgésico tem sido utilizado em substituição aos opioides durante cirurgias em obesos mórbidos com apneia do sono, entretanto não há estudos randomizados publicados e disponíveis na íntegra na base de dados Pubmed envolvendo a sua administração nestes pacientes como analgésico principal.

A administração dos opioides, remifentanil e sufentanil foi comparada a fim de avaliar a necessidade do consumo de morfina concomitante a estes analgésicos para o manejo da dor pós-operatória após bandagem gástrica laparoscópica em um estudo prospectivo, simples-cego e randomizado. A avaliação de 40 pacientes obesos

mórbidos mostrou que a administração intra-operatória de sufentanil resultou em menor consumo de morfina em comparação ao remifentanil.⁵¹

CONCLUSÕES

Estudos mostram que os esquemas terapêuticos preventivos são fortemente indicados para o manejo da dor pós-operatória em cirurgia abdominal e especificamente em cirurgia bariátrica, assim como técnicas multimodais, entretanto, não há estudos conclusivos sobre qual seria a melhor combinação de analgésicos para a obtenção da analgesia com efeitos adversos pouco significativos. Os estudos analisados somente denotam a importância do emprego de analgésicos que ajam por diferentes mecanismos de ação, evitando, assim, a apresentação de efeitos adversos e obtendo maior alívio da dor. Tais estudos também apontam para a importância da questão respiratória e a redução na utilização de opioides que deve ser observada no estabelecimento do regime analgésico em pacientes submetidos a estes procedimentos.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira MBC. Princípios gerais no tratamento de dor. In: Fuchs DF, Wannmacher L. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 214-30.
2. Stephens J, Laskin B, Pashos C, Peña B, Wong J: The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. *Rheumatology* 2003;42 (Suppl. 3):340-52.
3. Dunwoody CJ, Krenzischek DA, Pasero C, Rathmell JP, Polomano RC: Assessment, Physiological Monitoring, and Consequences of Inadequately Treated Acute Pain. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 2008; Vol 23, No 1A (February):815-27.
4. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA, Wu CL: Efficacy of Postoperative Epidural Analgesia: A Meta-analysis. *JAMA* 2003;290:2455-63.
5. Bult MJF, Van Dalen T, Muller AF: Surgical treatment of obesity. *European Journal of Endocrinology* 2008;158:135–45.
6. Organização Mundial da Saúde (OMS): <http://www.who.int/>. Acesso em 22 de maio de 2011.
7. Van den Broek RJC, Buise MP, Van Dielen FM, Bindels AJGH, Van Zundert AAJ, Smulders JF: Characteristics and Outcome of Patients Admitted to the ICU Following Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2009;19:560–4.
8. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K et al: Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.

9. Kermarrec N, Marmuse JP, Faivre J, Lasocki S, Mognol P, Chosidow D et al: High Mortality Rate for Patients Requiring Intensive Care After Surgical Revision Following Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2008;18:171–8.
10. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM): <http://www.sbc.org.br/>. Acesso em 24 de maio de 2011.
11. Coughlin SM, Karanicolas PJ, Emmerton-Coughlin HMA, Kanbur B, Kanbur S, Colquhoun PHD: Better late than never? Impact of local analgesia timing on postoperative pain in laparoscopic surgery: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc* 2010;24:3167–76.
12. Portal da Saúde, Ministério da Saúde: <http://portal.saude.gov.br/>. Acesso em 22 de maio de 2011.
13. Kamming D, Chung F, Williams D, McGrath BM, Curti B: Pain Management in Ambulatory Surgery. *J of PeriAnesth Nurs* 2004;19(3):174-82.
14. Mineiro FHGR: Avaliação Da Dor Pós-Operatória: Análise Em Pacientes Submetidos A Cirurgias Abdominais Em Um Hospital Universitário De Natal/RN. Natal, 2010.
15. Coll AM, Ameen JRM, Moseley LG: Reported pain after day surgery: a critical literature review. *Journal of Advanced Nursing* 2004;46(1):53–65.
16. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ: Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anesth* 2001;48(10):1000–10.
17. Dahl V, Raeder JC: Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:1191–203.

18. Caumo W. Analgésicos opioides. In: Fuchs DF, Wannmacher L. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 379-89.
19. Schumman R, Jones SB, Cooper B, Kelley SD, Bosch MV, Ortiz VE et al: Update on Best Practice Recommendations for Anesthetic Perioperative Care and Pain Management in Weight Loss Surgery, 2004–2007. *Obesity* 2009;17:889–94.
20. Sun Y, Gan TJ, Dubose JW, Habib AS: Acupuncture and related techniques for postoperative pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2008;101(2):151-60.
21. Doherty GM: *Current diagnosis & treatment*. 13 ed. Mc Graw-Hill 2010;30-2.
22. Akkaya T, Özkan D: Chronic post-surgical pain. *AĞRI* 2009;21(1):1-9.
23. Nauta M, Landsmeer MLA, Koren G: Codeine-acetaminophen versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of post–abdominal surgery pain: a systematic review of randomized trials. *The American Journal of Surgery* 2009;198:256-61.
24. Ferreira MBC. Analgésicos não opioides. In: Fuchs DF, Wannmacher L. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 343-78.
25. Wannmacher I, Passos LFS. Anti-inflamatórios não esteróides. In: Fuchs DF, Wannmacher L. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 408-21.
26. Wannmacher L: Inibidores seletivos de cicloxigenase-2 revisitados um ano depois. *ISSN 1810-0791* 2005;Vol. 2, Nº2.

27. Kellstein DE, Waksman JA, Furey SA, Binstok G, Cooper SA: The Safety Profile of Nonprescription Ibuprofen in Multiple-Dose Use: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Pharmacology* 1999;39:520-32.
28. Govindarajan R, Ghosh B, Sathyamoorthy MK, Kodali MS, Raza A, Aronsohn J et al: Efficacy of ketorolac in lieu of narcotics in the operative management of laparoscopic surgery for morbid obesity. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2005;1:530-6.
29. Wannmacher L: Inibidores da bomba de prótons: Indicações racionais. ISSN 1810-0791 2004;Vol. 2, Nº1.
30. Ong CKS, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ: The Efficacy of Preemptive Analgesia for Acute Postoperative Pain Management: A Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2005;100:757-73.
31. Ferreira MBC. Anestésicos locais. In: Fuchs DF, Wannmacher L. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 302-41.
32. Sistla SC, Sibal AK, Ravishankar M: Intermittent Wound Perfusion for Postoperative Pain Relief Following Upper Abdominal Surgery: A Surgeon's Perspective. *Pain Practice* 2009;9(1):65-7.
33. De Kock M, Lanvand'homme P, Waterloos H: 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001;92:373-80.
34. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA: Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;99:482-95.

35. Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, Tolan MM, Fuhrman TM, Ignacio CI et al: Small-Dose Ketamine Enhances Morphine-Induced Analgesia After Outpatient Surgery. *Anesth Analg* 1999;89:98 –103.
36. Derry S, Faura C, Edwards J, McQuay HJ, Moore RA: Single dose dipyron for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9.
37. Wannmacher L. Paracetamol versus Dipirona: como mensurar o risco? ISSN 1810-0791 2005;Vol. 2, Nº5.
38. Hurley RW, Cohen SP, Williams KA, Rowlingson AJ, Wu CL: The Analgesic Effects of Perioperative Gabapentin on Postoperative Pain: A Meta-Analysis. *Anesth Pain Med* 2006;31:237-47.
39. Seib RK, Paul JE: Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can J Anesth* 2005;53(5):461–9.
40. Maund E, McDaid C, Rice C, Wright K, Jenkins B, Woolacott N: Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia* 2011;106(3):292–7.
41. Moizo E, Berti M, Marchetti C, Deni F, Albertin A, Muzzolon F et al: Acute Pain Service and multimodal therapy for postsurgical pain control: evaluation of protocol efficacy. *Minerva Anestesiol* 2003;69:779-87.
42. Wu CL, Cohen SR, Richman JM, Rowlingson AJ, Courpas GE, Cheung K et al: Efficacy of Postoperative Patient-controlled and Continuous Infusion Epidural Analgesia versus Intravenous Patient-controlled Analgesia with Opioids. *Anesthesiology* 2005;103:1079–88.

43. Schug SA, Raymann A: Postoperative pain management of the obese patient. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2011;25:73–81.
44. Kahokehr A, Sammour T, Srinivasa S, Hill AG: Systematic review and meta-analysis of intraperitoneal local anaesthetic for pain reduction after laparoscopic gastric procedures. *British Journal of Surgery* 2011;98:29–36.
45. Alkhamesi NA, Kane JM, Guske PJ, Wallace JW, Rantis PC: Intraperitoneal aerosolization of bupivacaine is a safe and effective method in controlling postoperative pain in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Journal of Pain Research* 2008;(1):9–13.
46. Dholakia C, Beverstein G, Garren M, Nemergut C, Boncyk J, Gould C: The Impact of Perioperative Dexmedetomidine Infusion on Postoperative Narcotic Use and Duration of Stay after Laparoscopic Bariatric Surgery. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1556–9.
47. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, Ebert TJ: The Efficacy of Dexmedetomidine Versus Morphine for Postoperative Analgesia After Major Inpatient Surgery. *Anesth Analg* 2004;98:153–8.
48. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, Hoffman IW, Ananda RC: Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *Journal of Clinical Anesthesia* 2006;18:24–8.
49. Kamelgard JI, Kim KI, Atlas G: Combined preemptive and preventive analgesia in morbidly obese patients undergoing open gastric bypass: a pilot study. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2005;1:12–6.

50. Sollazzi L, Modesti C, Vitale F, Sacco T, Ciocchetti P, Idra AS et al: Preinductive use of clonidine and ketamine improves recovery and reduces postoperative pain after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2009;5:67–71.
51. De Baerdemaeker LEC, Jacobs S, Pattyn P, Mortier EP, Struys MMRF: Influence of intraoperative opioid on postoperative pain and pulmonary function after laparoscopic gastric banding: remifentanil TCI vs sufentanil TCI in morbid obesity. *British Journal of Anaesthesia* 2007;99(3):404–11.

ANEXO I

CLINICS publishes peer-reviewed articles of interest to clinicians and researchers in the medical sciences. CLINICS is registered with PubMed Central and SciELO. This complies with the policies of funding agencies, such as, the Wellcome Trust, the Research Councils UK - RCUK, the National Institutes of Health(NIH), and the DFG, German Research Foundation, which request or require deposition of the published articles that they fund into such publicly available databases. CLINICS supports the position of the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/>) on trial registration. All trials initiated after January 1, 2010 must be registered prospectively (before patient recruitment begins) in a publicly accessible registry. Trials initiated before January 1, 2007 must be registered before submission to our journals. See the ICMJE faq on trial registration for further details. Visit http://www.who.int/ictrp/network/list_registers/en/index.html for the WHO's list of approved registries. CLINICS suggests: <http://www.clinicaltrials.gov/>, a user friendly site.

Publication Fees for manuscripts received from December 1, 2010 onwards

CLINICS uses a business model in which expenses are recovered in part by charging a publication fee to the authors or research sponsors for each article they publish. We offer a complete or partial fee waiver for authors who do not have funds to cover publication fees. This decision will only be taken after the article has been accepted for publication. Editors and reviewers have no access to author payment information, and hence inability to pay will not influence the decision to publish future articles. Our

2011 prices are: Original Articles: R\$ 1.700,00 (US\$ 1,000.00); Review Articles: R\$ 1.700,00 (US\$ 1,000.00); Case Reports, Technical Notes, and Rapid Communications: R\$ 1.000,00 (US\$ 600.00); Invited Reviews, Editorials and Letters to the Editors: No charge.

Manuscripts are invited in the following categories:

1. Original research, featuring original experimental or clinical studies; research in the basic sciences with medical implications is also welcome. **2. Review Articles**, on themes relevant to medical practice and mammalian function. **3. Letters to the Editor**, a category which includes Rapid Communications, Case Reports, Technical Notes, and Letters expressing comments or dissenting opinions concerning papers recently published in CLINICS. Manuscripts involving human subjects or the use of laboratory animals must clearly state adherence to appropriate guidelines and approval of protocols by their institutional review boards. Photographs that may identify patients or other human participants of studies shall be acceptable only when a legally valid permission (form provided when necessary) is signed by the said patient or other human participant or by his/her legally constituted representative.

All manuscripts should be submitted online, in English, digitalized in a word.doc-compatible software program, double-spaced, with at least one-inch margins on 8.5 × 11-inch, letter-configured pages. Number pages in sequence beginning with the title page. The complete text should be uploaded into the system identified as “author_first-3-words-of-title.doc” (example: Watson_the_DNA_structure.doc) as a **Main Document**. Authors are strongly advised to submit manuscript in final form to a

spell check for English (USA). Submissions with excessive spelling or syntax mistakes, as well as articles in which the meaning is not sufficiently clear shall be returned to authors for correction.

The sections should be arranged in the following order:

PAGE 1 (Title, Abstract, and Key Words): Should contain the full title, a running title of not more than 45 characters, an informative abstract of approximately 250 words, and five **key words** appropriate for indexing purposes (do not repeat words or terms used in the title). The abstract should be structured into Objectives, Introduction, Methods, Results, Discussion, and Conclusions and should be suitable, without rewording, for use by abstracting journals and indexing services. It must also not refer to published literature, and should contain no abbreviations, except universally understood ones.

PAGE 2 onwards: Text should be organized into the following sections: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions Acknowledgements, References, Tables, Legends for Figures. The use of subheadings and paragraph titles within these headings is encouraged for sake of clarity. For standard abbreviations, authors should follow the guidelines in the Council of Biology Editors Style Manual, 6th edition. All other abbreviations should be defined when first used and listed in a footnote. Authors are strongly encouraged to use as few abbreviations as possible and to avoid ambiguity. Generally speaking, abbreviations should only be defined if they are going to be used at least 5 times throughout the text.

Manuscripts should be succinct. The **Introduction** should update the reader about previous knowledge on the subject; however, do not describe well-known and

previously published material, but rather, quote them as references. **Methods and Materials** should describe all procedures and materials in sufficient detail to allow reproduction of the work by an expert reader. Always refer to previously published methodological procedure, but summarize it if this is essential to the prompt understanding of the work. Use generic names of drugs. Describe statistical procedures in an expert manner, with the assistance of a statistician if necessary. **Results** should be described in the body of the text and appropriately illustrated with figures or tables. However, the basic point made by each Figure or Table must be described in the text. Focus the **Discussion** on the work at hand, including only those references that directly relate to the subject. **Conclusions** if any should be extremely brief. **References, Tables and Legends to Figures**, all according to instructions below.

References: Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct text citation. Cite references in text with superscripted Arabic numerals, in order of appearance, without brackets, in the following format: reference after punctuation marks (,;.) or after previous word, without spacing (example: Diabetes,¹ hypertension^{2,3} and alcoholism⁴⁻⁹ are complex medical problems.¹⁰).

Reference List: CLINICS adopts the Vancouver format; references must be restricted to directly relevant published works, papers, or abstracts that have been accepted for publication. Usually the total number of references should not exceed 35. For up to six authors, list all authors; for more than 6 authors, list first six, followed by “et al”. Write

the title of the article in the original language whenever possible. For book chapters, quote both the author of the chapter and the editor of the book, as exemplified below.

Books:

Turner WW, Valentine RJ, Wright CB. Acute vascular insufficiency due to drug injection. In: Rutherford RB, editor. *Vascular Surgery*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 680.

Journal articles:

Wolosker N, Nakano L, D'Hippolito G, Rosoky RA, Borri ML, Wolosker AM.

Gadolinium magnetic angioresonance in the study of aortoiliac disease. *Angiology*. 2003;54:163-8.

Lee JT, Ling D, Heiken JP, Glazer HS, Sicard GA, Totty WG, et al. Magnetic resonance imaging of abdominal aortic aneurysms. *Am J Roentgenol*. 1984;143:1197-202.

Citation of unpublished material or personal communication. should be noted parenthetically in the text and not added to the reference list.

TABLES: Should be incorporated into the Main Document, after the end of the reference list. Tables should be constructed using the Table feature in your word processor or using a spreadsheet program such as Excel. Tables should be numbered in order of appearance in the text with Arabic numerals. Each table should have a title and, if necessary, an explanatory legend. All tables must be referred to and succinctly described in the text. Under no circumstances should a table repeat data that are

presented in an illustration. Statistical measures of variation (i.e., standard deviation, standard error) should be identified, and decimal places in tabular data should be restricted to those with mathematical and statistical significance.

FIGURES: Photographs, illustrations, charts, drawings, line graphs, etc are all defined as Figures. **We do not publish Pictures Graphics, Photos, etc.** Number your figures consecutively in Arabic numerals in order of appearance. Upload each Figure individually into the system. **Do not incorporate Figures into the Main Document.** Legend(s) should be descriptive and allow examination of the figure without reference to text. **Legends** should be incorporated into the **Main Document**, after the Tables (if any) or after the references. **Photographic illustrations** should be of professional quality and uploaded as *.jpeg files, and. They must be clear even after reduction in size for publication. Typewritten or hand lettering is unacceptable, as are figures generated by dot matrix printers. Generally, figures will be reduced to fit one column of text. Actual magnification of all photomicrographs should be provided, preferably by placing a length scale on the print. **Line graphs and charts** should never be sent as jpeg illustrations. It is usually best to prepare these as Excel® files. When ready copy the line graph or chart to a word.doc sheet. For each submitted line graph or chart, upload the corresponding Excel® data matrix as a supplementary file. Identify it as "Fig_N_excel" and upload as supplementary file.

TITLE PAGE: Please submit a separate file containing: (A) the full title; (B) a running title of not more than 45 characters; (C) Scientific address where project was executed; (D) authors in the order in which they are to appear if the article is accepted - opposite the name of each author specify his/her scientific address; (C) his/her contribution for

the project and production of the article. *Authors should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content;* (E) *Acknowledgments: Contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in the acknowledgments section. All contributors must give written permission to be acknowledged;* (F) Full mailing and e-mail address of first author. Name this file "author_title_page.doc" (example Watson_title_page.doc) and upload it as a supplementary file.

REVIEW ARTICLES will be preferentially by invitation of the Editor, but spontaneously submitted reviews are also welcome. Potential authors of spontaneously submitted reviews should bear in mind that authors are expected to have expertise in the reviewed field. The sections should be arranged in the following order:

PAGE 1 (Title, Abstract, and Key Words): As in Original Articles.

PAGE 2 onwards: Text should be arranged as best suited to cover the subject being reviewed. If appropriate, the manner of reference collection should be described. The use of headings, subheadings, and paragraph titles is encouraged for sake of clarity. Abbreviations, Acknowledgements, References, Tables and Figures follow the format described for Original Articles.

REFERENCES, TABLES, FIGURES AND TITLE PAGE: As in Original Articles.

LETTERS TO THE EDITORS include Rapid Communications, Case Reports, Technical Notes, and letters expressing comments or dissenting opinions concerning papers recently published in CLINICS.

CASE REPORTS will be published only if justified by the extreme rarity of the case and/or novelty of adopted procedures. **Publication of this class of article is charged.** Case reports should be arranged as follows:

PAGE 1 (Title): As in Original Articles.

PAGE 2 onwards: Text (limited to 1,500 words) should be divided into Introduction (maximum 200 words), Case Description, and Discussion. No abstract or key words are required, but please make sure to copy your Introduction into the abstract box on Page 1 of the submission procedure. Abbreviations, References, Tables and Figures follow the format described for Original Articles.

REFERENCES, TABLES, FIGURES AND TITLE PAGE: As in Original Articles.

Rapid communications and Technical notes (limited to 1,500 words) – Authors should format such contributions as best suited to the subject at hand. No abstract or key words are required. Please copy an introductory sentence into the abstract box on Page 1 of the submission procedure.

Letters expressing comments or dissenting opinions concerning papers recently published in CLINICS are not submitted to peer review and are published at the discretion of the Editor.

PEER REVIEW: Manuscripts are reviewed double-blind by at least two expert consultants. Accepted manuscripts are edited to comply with the Journal's format, to remove redundancies, and to improve clarity and understanding without altering meaning. The edited text will be presented to the authors for approval.

SUBMISSION - A copyright transfer form, signed by all authors, must be submitted by fax (55-11-3069-7524) or by mail **as soon as the manuscript is submitted**. Any financial or other relationships that could lead to a conflict of interest must be disclosed in the copyright transfer form. If the Editor considers this conflict of interest relevant to the paper, a footnote will be added to show the equity interest in or affiliation with the identified commercial firm(s).

As soon as authors are satisfied that the manuscript complies with the Journal format, our site should be accessed through www.clinics.org.br. The system will guide authors through the manuscript submission process and prompt authors to input information into specific fields as they are submitting their manuscript. The Editorial Office will be automatically notified of the submission and will send an email confirming it as soon as the submission letter reaches the office. Progress of the manuscript through the Editorial Office procedures will be available to authors at all times.