

Pontifícia Universidade Católica de Campinas
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE

THIAGO DA COSTA TRAVASSOS

ANESTESIA MULTIMODAL *VERSUS*
BLOQUEIO NEUROAXIAL EM PROSTATECTOMIAS
RADICAIS ABERTAS

CAMPINAS
2021

THIAGO DA COSTA TRAVASSOS

**ANESTESIA MULTIMODAL *VERSUS*
BLOQUEIO NEUROAXIAL EM PROSTATECTOMIAS
RADICAIS ABERTAS**

Tese do programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* Mestrado em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Vida – PUC Campinas, como requisito de aprovação para o Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis

**CAMPINAS
2021**

Ficha catalográfica elaborada por Fabiana Rizziolli Pires CRB 8/6920
Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI - PUC-Campinas

617.96
T779a

Travassos, Thiago da Costa

Anestesia multimodal versus bloqueio neuroaxial em prostatectomias radicais abertas / Thiago da Costa Travassos. - Campinas: PUC-Campinas, 2021.

57 f.: il.

Orientador: Leonardo Oliveira Reis.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2021.

Inclui bibliografia.

1. Anestesiologia. 2. Prostatectomia. 3. Cirurgia - Técnica. I. Reis, Leonardo Oliveira. II. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Centro de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDD - 22. ed. 617.96

Pontifícia Universidade Católica de Campinas
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE

Autor: THIAGO DA COSTA TRAVASSOS

**Título: ANESTESIA MULTIMODAL *VERSUS* BLOQUEIO NEUROAXIAL EM
PROSTATECTOMIAS RADICAIS ABERTAS**

Dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde

Banca Examinadora

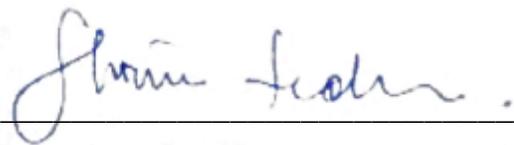


Dr. Leonardo O. Reis
Urologia
CRM: 105293

Presidente e Orientador Prof. Dr. _____

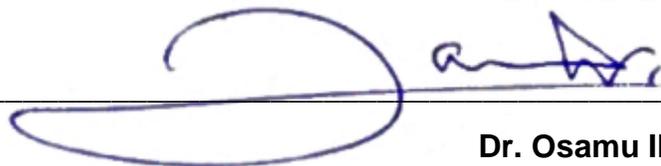
Prof Dr. Leonardo Oliveira Reis

1º Examinador Profa. Dra. _____



Profa. Dra. Glória Maria de Almeida Souza Tedrus

2º Examinador Prof. Dr. _____



Dr. Osamu Ikari

Campinas. 26 de fevereiro de 2021

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Sebastião Nascimento Travassos e Maria Inês Soares da Costa Travassos, que sempre me deram as ferramentas para meu desenvolvimento pessoal e profissional, estimularam minha curiosidade e estiveram ao meu lado nos momentos de alegria e tristeza. Meus exemplos de carinho, cuidado, dedicação, respeito e amor; e que levarei comigo por todos os caminhos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Dr. Edison Daniel Schneider Monteiro por ter me apresentado ao tema, estimulado minha curiosidade sobre o estudo de uma forma de aperfeiçoar o atendimento dos pacientes e seu desejo de fomentar a pesquisa, o conhecimento e o estudo dentro da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Gostaria também de agradecer ao Dr. João Carlos das Neves Pereira, idealizador do *International Preemptive Eurasian Program* cuja paixão pelo cuidado com os pacientes e empolgação me cativaram desde as primeiras conversas e que continuará sendo para mim um modelo de inovação, competência e inteligência sobre um poço de humildade, carinho e dedicação.

Ao Dr. Leonardo Oliveira Reis pelos ensinamentos e oportunidades que me proporcionou ao longo do processo de elaboração desde trabalho, me envolvendo em diversos projetos e publicações que tanto somaram na minha formação e pensamento crítico dentro da área de pesquisa. Admiro sua perspicácia e seu enorme interesse pela pesquisa no nosso país.

Agradeço ainda a todos os outros professores do programa de pós-graduação, em especial Dr. José Alexandre Mendonça, Dra. Glória Maria de Almeida Souza Tedrus e ao Dr. Jose Luís Braga de Aquino, mestres que participaram da minha formação acadêmica desde a faculdade e a quem tenho grande admiração. A meus colegas de turma, pelos momentos de descontração, aprendizado e por toda uma variedade de opiniões, pontos de vistas e experiências que tanto acrescentaram nas aulas, possibilitando enxergar assuntos sobre ópticas tão heterogêneas.

Por ultimo gostaria de agradecer a Luciana Cavalheiro que, num ano atípico e conturbado como foi o ano de 2020, me motivou a seguir em frente e terminar minha pesquisa; e transbordou meus dias com paz, serenidade, compreensão e amor.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código Financiamento: 001.



*“Não devemos parar de explorar
E o fim de toda nossa exploração
Será chegar onde partimos
E conhecer o lugar pela primeira vez”*

(Thomas Stearns Eliot)

RESUMO

TRAVASSOS, Thiago da Costa. Anestesia Multimodal versus Bloqueio Neuroaxial em Prostatectomias Radicais Abertas. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde. Pontifícia Universidade Católica de Campinas; Campinas, 2021.

Introdução: Mais de 80% dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos experimentam dor aguda no pós-operatório e aproximadamente 75% relatam essa dor como moderada, grave ou extrema. Estudos demonstraram que a associação da anestesia geral e local pode melhorar os resultados pós-operatórios por meio de efeitos sinérgicos na via da dor. Nesse sentido, 3 *phases-P.T.A.S. (Preemptive Target Anesthetic Solution)*, desenvolvido pelo Dr. João Carlos das Neves Pereira, como uma das 36 etapas do protocolo do *International Preemptive Eurasian Program (IPEP)*, há 23 anos, tem provado ser eficiente no controle da dor e uma ferramenta importante no conceito de E.R.A.S. (*Enhanced Recovery After Surgery*).

Objetivo: Avaliar o impacto no tempo de internação e nos custos nos pacientes submetidos à solução anestésica local multimodal em comparação com bloqueio neuroaxial, ambos em associação com anestesia geral. Avaliou-se também a relação do tempo de internação e dos custos com variáveis quantitativas (idade, valor de PSA, resultado de biópsia/ISUP, escore de ASA, tempo anestésico, uso de cristaloides e volume total de dreno) e variáveis qualitativas (PSA \geq 20, estadió clínico, presença de comorbidades e realização de linfadenectomia).

Metodologia: Trata-se de Estudo de Coorte Retrospectivo onde foram comparados dados de prontuários referentes a 42 pacientes submetidos à prostatectomias radicais abertas, utilizando anestesia geral associada ao bloqueio neuroaxial e 35 pacientes, utilizando anestesia geral associada a 3 *phases-P.T.A.S.* multimodal. Análise exploratória de dados foi realizada através de medidas de resumo e o nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados: Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos para custo (p-valor = 0,894) e tempo de internação (p-valor = 0,062), entretanto tempo de internação mostrou tendência de ser menor no grupo submetido à anestesia multimodal. Também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos para idade, resultado de biópsia/ISUP, escore de ASA, tempo anestésico, uso de cristalóide, volume total de dreno, valor de PSA \geq 20, toque retal \geq T2, presença de comorbidades, e realização de linfadenectomia. Custo relacionou-se positivamente com resultado de biópsia/ISUP, tempo anestésico, uso de cristalóide e volume total dreno. Tempo de internação mostrou-se positivamente relacionado com utilização de cristaloides e volume total do dreno, sendo a correlação com este último, forte.

Conclusão: Não houve diferença, estatisticamente significativa entre os dados dos grupos estudados, não sendo possível afirmar que a utilização da solução diminui de forma efetiva o tempo de internação, entretanto observou-se tendência de redução do tempo de internação no grupo submetido à infiltração da solução anestésica multimodal, identificando a necessidade de estudos com poder amostral maior.

Palavras chaves: Enhanced Recovery After Surgery, International Preemptive Eurasian Program, 3 phases-PTAS, Prostatectomia Radical Aberta.

ABSTRACT

TRAVASSOS, Thiago da Costa. Multimodal anesthesia versus neuraxial block in open radical prostatectomies. Dissertation (Master's) - Stricto Sensu Graduate Program in Health Sciences. Pontifical Catholic University of Campinas; Campinas, 2021.

Introduction: More than 80% of patients undergoing surgical procedures experience acute pain in the postoperative period and approximately 75% report this pain as moderate, severe or extreme. Studies have shown that the combination of general and local anesthesia can improve postoperative results through synergistic effects in the pain path. In this sense, 3 phases-P.T.A.S. (Preemptive Target Anesthetic Solution), developed by Dr. João Carlos das Neves Pereira, as one of the 36 stages of the International Preemptive Eurasian Program (IPEP) protocol, which for 23 years, has proved to be efficient in pain control and an important tool in the concept of E.R.A.S. (Enhanced Recovery After Surgery).

Objective: To evaluate the decrease in hospital length of stay and costs in patients undergoing local multimodal anesthetic solution compared to neuraxial block, both in association with general anesthesia. It was also evaluated the relationship between hospitalization and costs with quantitative variables (age, biopsy result / ISUP, ASA score, anesthetic time, use of crystalloids and total drain volume) and qualitative variables (PSA value > 20, clinical stage, presence of comorbidities and lymphadenectomy).

Methodology: This is a Retrospective Cohort Study where data from medical records were compared for 42 patients submitted to open radical prostatectomies, using general anesthesia associated with neuraxial block and 35 patients, using general anesthesia associated with 3 phases-P.T.A.S., multimodal. Exploratory data analysis was performed using summary measures and the level of significance adopted was 5%.

Results: No statistically significant differences were found between the two groups for cost (p -value = 0.894) and length of stay (p -value = 0.062), however length of stay showed a tendency to be shorter in the group submitted to the solution. There were also no statistically significant differences between the two groups for age, biopsy / ISUP result, ASA score, anesthetic time, use of crystalloid, total drain volume, PSA value ≥ 20 , digital rectal examination $\geq T2$, presence of comorbidities, and lymphadenectomy. Cost was positively related to the result of biopsy / ISUP, anesthetic time, use of crystalloid and total drain volume. Length of hospital stay was positively related to the use of crystalloids and total drain volume, with a strong correlation with the latter.

Conclusion: There was no statistically significant difference between the data of the studied groups, and it is not possible to state that the use of the solution effectively decreases the length of hospital stay; however, there was a tendency to reduce the length of stay in the group subjected to the infiltration of the multimodal anesthetic solution, that may be better evidenced in studies with greater sampling power.

Keywords: Enhanced Recovery After Surgery, International Preemptive Eurasian Program, 3 phases-PTAS, Open Radical Prostatectomy.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Avaliação de homogeneidade entre os grupos estudados. 3PPTAS (3 phases-PTAS). BNA (bloqueio do neuroaxial). HAS (hipertensão arterial sistêmica). DM (diabetes mellitus). DLP (dislipidemia).....38
- Tabela 2.** Avaliação das características do tumor em ambos os grupos. 3PPTAS (3 phases-PTAS). BNA (bloqueio neuroaxial). cT2 (estádio clínico T2 – nódulo ao exame digital da próstata).....39
- Tabela 3** – Comparação entre os dois grupos de anestesia (teste de Mann-Whitney ou Qui-Quadrado).....42
- Tabela 4.** Coeficiente de correlação de Spearman das variáveis desfechos com as demais variáveis numéricas (coeficientes assinalados são estatisticamente diferentes de zero).....43
- Tabela 5.** Comparação do custo e tempo de internação entre as categorias das variáveis qualitativas (teste de Mann-Whitney).....43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição segundo escore de ASA, em ambos os grupos. 3PPTAS (3 phases-PTAS). BNA (Bloqueio do neuroaxial).....	39
--	----

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1.** Uso de cristaloides, em mililitros (ml) em ambos os grupos. BNA: bloqueio neuraxial. 3PPTAS: 3 phases-PTAS.....40
- Gráfico 2.** Tempo médio de internação. 3PPTAS: 3 phases-PTAS. BNA: bloqueio neuroaxial.....41
- Gráfico 3.** Custo médio da internação. 3PPTAS: 3 phases-PTAS. BNA: bloqueio neuroaxial.....41

LISTA DE SIGLAS

3PPTAS: 3 phases-P.T.A.S. (*Preemptive Target Anesthetic Solution*)

ASA: American Society of Anesthesiologists

BNA: Bloqueio Neuroaxial

DLP: Dislipidemia

DM: Diabetes Mellitus

E.R.A.S: *Enhanced Recovery After Surgery*

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

I.P.E.P: *International Preemptive Eurasian Program*

ISUP: International Society of Urological Pathology

SUMÁRIO

1. Introdução	16
2. Revisão de Literatura	17
2.1. Protocolo ERAS (<i>Enhanced Recovery After Surgery</i>)	17
2.2. <i>International Preenptive Eurasian Program (IPEP)</i>	20
2.3. Anestesia local versus bloqueio do neuroaxial	23
2.4. 3 phases-PTAS (<i>Preemptive Target Anesthetic Solution</i>).....	25
3. Justificativa	33
4. Objetivos	34
4.1. Objetivos Primários	34
4.2. Objetivos Secundários	34
5. Procedimentos Metodológicos	35
5.1. Local e período do estudo.....	35
5.2. Desenho do estudo	35
5.3. Critérios de Inclusão	35
5.4. Critérios de Exclusão	35
5.5. Amostra	35
5.6. Coleta de Dados.....	36
5.7. Metodologia para análise de dados	37
6. Resultados	38
6.1. Poder da amostra.....	44

7. Discussão.....	45
8. Conclusão	50
9. Referências	51
10. APENDICE – PARECER COMITÊ DE ÉTICA	57

1. INTRODUÇÃO

Dor é uma resposta fisiológica essencial do organismo a agressões e dano tecidual. É antes de tudo uma proteção frente a lesões que, a depender da gravidade, podem colocar a vida em risco. Fato é que a dor desencadeia uma grande gama de respostas no organismo, que a depender da magnitude podem ser danosas ao invés de servirem como proteção.

Na prática cirúrgica moderna a dor severa e seus efeitos em outros órgãos e sistemas podem levar a excesso de morbidade e mortalidade (J.E. NEIL, 2011). Mais de 80% dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos experimentam dor aguda pós-operatória e aproximadamente 75% relatam essa dor como moderada, severa ou extrema (CHOU et al., 2016).

Muitos agentes terapêuticos têm sido utilizados no manejo da dor ao longo dos anos, cada um direcionado a partes específicas da via da dor (J.E. NEIL, 2011), ainda assim evidências sugerem que menos da metade dos pacientes submetidos à cirurgia relatam alívio adequado da dor no pós-operatório (CHOU et al., 2016).

Em se tratando de procedimentos anestésicos, existe uma tênue linha entre o controle da dor e o sono e entre o despertar que possibilite atividade precoce e o despertar com dor. Estudos têm demonstrado que a associação de anestesia geral e anestesia local podem melhorar os resultados pós-operatórios através de efeitos sinérgicos na via da dor (KAUFMAN et al., 2005; CHOU et al., 2016).

2. REVISÃO DE LITERATURA

Mais que apenas uma resposta subjetiva, aprendida ao longo da evolução, através de sensações objetivas; dor faz parte de um contexto maior que envolve os procedimentos cirúrgicos. Ela é um fenômeno biopsicossocial que se relaciona ao sofrimento e a mediadores cuja importância envolve todo o processo do cuidado médico, da comunicação do diagnóstico, ao pós-operatório (passando pelo pré e intra-operatórios), cujas relevâncias pouco foram discutidas até 1990 quando o professor Henrik Kehlet iniciou os programas E.R.A.S. (*Enhanced Recovery After Surgery*) (MELNYK et al., 2011; MOSELEY; BUTLER, 2015).

2.1. Protocolo E.R.A.S. (*Enhanced Recovery After Surgery*)

Os elementos-chave dos protocolos E.R.A.S são o aconselhamento pré-operatório, otimização da nutrição, analgesia e anestesia protocolares e mobilização precoce (MELNYK et al., 2011). A ideia de “otimização da recuperação pós-operatória” foi popularizada por Henrik Kehlet na Dinamarca nos anos 1990 e espalhada pela Europa Ocidental sob a liderança de Olle Ljungqvist e colegas (WILLIAMS et al., 2019).

No Brasil, o projeto ACERTO (Aceleração da Recuperação Total Pós-Operatória), desenvolvido na Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, tendo como um de seus criadores o Dr. José Eduardo de Aguiar-Nascimento completou, em 2020, 15 anos de história e com diversas publicações mostrando os benefícios da utilização de protocolos de recuperação otimizada assim como trazendo a luz problemas alarmantes, como tempos de jejum pré-operatórios muito prolongados, por todo o território nacional. (DE-AGUILAR-NASCIMENTO et al., 2021).

Dentro da urologia, como em diversas outras áreas cirúrgicas, embora estudos tenham sido realizados, mostrando a efetividade dos protocolos, a implementação dos princípios de recuperação otimizada tem sido lenta (WILLIAMS et al., 2019). Dentre os motivos para esse fato estão uma série de barreiras que incluem, fortes preferências individuais, cirurgias complexas e sistemas de atenção, focado nos

aspectos técnicos das cirurgias (WILLIAMS et al., 2019; VUKOVIC; DINIC, 2018) e não no resultado cirúrgico como um *continuum* de cuidado, do pré-operatório a alta.

Parte essencial desse cuidado é a informação passada ao paciente e o entendimento da sua importância e corresponsabilidade no processo de tratamento. Prática do nosso histórico sistema assistencialista na área da saúde, a responsabilidade desse processo é transferida para o médico e equipes, isentando o paciente de responsabilidade, e tornando-o agente passivo no processo de recuperação. Estudos têm demonstrado a importância da participação de pacientes e familiares no processo de cuidado e também os desafios na sua implementação (BOMBARD et al., 2018; VAN; MCINERNEY; COOKE, 2015; GOODRIDGE et al., 2018).

A Organização Mundial de Saúde define *empowerment* ou “empoderamento” como “um processo pelo qual as pessoas obtêm maior controle sobre as decisões e ações que afetam sua saúde”. Quatro componentes foram relatados como fundamentais para esse processo: 1) compreensão pelo paciente de seu papel; 2) aquisição por pacientes de conhecimento suficiente para poderem se envolver com seu provedor de saúde; 3) reconhecimento de habilidades do paciente; e 4) a presença de um ambiente facilitador (WORLD HEALTH ORGANISATION, 2017; LUPO et al., 2018).

Sendo assim, mais que “empoderamento”, que transmite uma ideia de hierarquia no processo de tratamento, o termo traduz um conceito de participação ativa no processo cíclico de decisão e cuidado, benéfico para a relação médico-paciente e para os desfechos na recuperação.

Com relação à nutrição, é sabido que nutrição inadequada, sobretudo em pacientes com câncer que serão submetidos à cirurgia, é um preditor independente tanto do risco de complicações, como do tempo de internação hospitalar e aumento dos custos (5). Em pacientes submetidos à cistectomia e com dieta pobre, por exemplo, o índice complicações já foi tão alto quanto 80% (HERRANZ AMO et al.,

1991), com pouca melhoria ao longo dos anos (KASSOUF et al., 2013; JOHNSON et al., 2015).

Durante anos, pacientes em programação de cirurgia, com necessidade de anestesia geral, eram submetidos a esquemas de jejum prolongado e iatrogênico devido ao medo de aspiração pulmonar. Sabe-se hoje que essa prática aumenta o estresse metabólico, hiperglicemia e a resistência à insulina. Soma-se a isso o fato que os impulsos aferentes do sítio de injúria cirúrgica levam a uma série de respostas endócrino-metabólicas que cursam com incremento da hiperglicemia e da resistência insulínica, sendo esta última importante fator relacionado à permanência hospitalar, cicatrização deficiente e risco de complicações infecciosas (MELNYK et al., 2011; KASSOUF et al., 2013)

Dentre os métodos para redução da resistência insulínica estão incluídos o controle adequado da dor, evitar períodos prolongados de jejum; e sobrecarga pré-operatória com carboidratos (DAS-NEVES-PEREIRA et al., 2009; MELNYK et al., 2011; KASSOUF et al., 2013). O uso de carboidratos pré-operatório, na forma de dietas claras no dia anterior a cirurgia e até 2 horas antes do procedimento, diminui a resistência à insulina no pós-operatório, reduz as perdas de nitrogênio e proteína, preserva a massa muscular esquelética e reduz a sede, a fome e a ansiedade pré-operatórias. Além dos efeitos metabólicos, acelera a recuperação através do retorno precoce da função intestinal (MELNYK et al., 2011; WILLIAMS et al., 2019). O efeito da carga de carboidratos em paciente diabéticos é seguro e como demonstrado por Williams *et al.*, não aumenta o risco de hiperglicemia (WILLIAMS et al., 2019; KASSOUF et al., 2013).

Em se tratando de procedimentos anestésicos, existe uma tênue linha entre o controle da dor e o sono e entre o despertar que possibilite atividade precoce e o despertar com dor, pontos-chave nos protocolos e E.R.A.S. Nesse sentido, benzodiazepínicos pré-anestésicos de longa duração, são evitados a fim de permitir a extubação pós-operatória imediata, despertar e alimentação oral precoces e a deambulação (DAS-NEVES-PEREIRA et al., 2009; BATCHELOR et al., 2019;

WILLIAMS et al., 2019). Recente *Guideline* da Sociedade de E.R.A.S recomenda a utilização da combinação de anestesia regional e anestesia geral (BATCHELOR et al., 2019), sendo observada redução, no uso de opioides, utilizando abordagem multimodal (WILLIAMS et al., 2019).

Desde a década de 1960, a administração intraoperatória de opioides é considerada pedra angular da anestesia, assim como uso de hipnóticos e relaxantes musculares. Entretanto o uso indiscriminado de opioides está associado à ocorrência de náuseas e vômitos, sedação, íleo, confusão / *delirium*, depressão respiratória, aumento da dor pós-operatória e consumo de morfina, imunodepressão, hiperalgesia, dor crônica pós-operatória e até dependência (SOFFIN et al., 2019; DE BOER; et al., 2017; SULTANA et al., 2017).

Controle da dor é requisito essencial para mobilização precoce do paciente que, associado a outros elementos perioperatórios do protocolo E.R.A.S., reduz o tempo de internação hospitalar e a frequência de readmissão (PANG et al., 2018). É sabido que grandes períodos no leito estão relacionados a alterações respiratórias, musculoesqueléticas e neuropsicológicas (VUKOVIC; DINIC, 2018); mostrar para o paciente que é possível andar, sem sentir dor faz parte do *empowerment* envolvido no processo de recuperação e atitudes simples como extubação pós-operatória imediata, retirada precoce de sonda vesical de demora, alimentação oral, deambulação e exercícios fisioterápicos intensos são atitudes simples que permitem expansão pulmonar, reduzem a incidência de atelectasias e melhoram os resultados pós-operatórios (DAS-NEVES-PEREIRA et al., 2015), além é claro de reforçarem positivamente que o paciente se encontra bem, no pós-operatório.

Apesar da significativa quantidade de evidência, indicando que o protocolo E.R.A.S leva a melhores resultados pós-operatórios, elas desafiam a doutrina cirúrgica tradicional e, como resultado, sua aceitação e implementação têm sido lentas.

2.2 International Preemptive Eurasian Program (I.P.E.P.)

Idealizado pelo Dr. João Carlos das Neves Pereira, iniciado no Brasil e levado para a França, o *International Preemptive Europrogram* hoje conta com a participação de seis países, com cooperação recente da Ásia, tornando-se o *International Preemptive Eurasian Program*, e se inserindo no contexto dos mais modernos protocolos de E.R.A.S. com foco na recuperação rápida e conforto para os pacientes (DAS-NEVES-PEREIRA, et al., 2009).

Ao longo dos 23 anos de história, começando em 1996, com as experiências iniciais, o programa passou por diversos momentos de evolução. Em 2003 voltou-se para a ideia de *wireless operation*, ou seja, diminuir número de dispositivos nos pacientes, com o objetivo de aumentar mobilidade e conforto. Em 2012 focou-se no ambiente hospitalar, no acolhimento pré-operatório, temperaturas adequadas em sala cirúrgicas, seguindo em 2013 com o ideal de uma medicina mais integrativa, associando os benefícios de diversas técnicas com invasão mínima, diminuição do uso de opioides e apoio de diversos profissionais.

Em março de 2019 foi realizado, em Paris, o *9th International Perioperative Eurasian Program Course*, numa cooperação internacional para melhorar o cuidado, visando o bem-estar dos pacientes e otimização dos cuidados pré, intra e pós-operatórios.

O programa baseia-se na aplicação de 36 passos, 12 no pré-operatório, 12 no intraoperatório e 12 no pós-operatório; que estão em constante atualização e aperfeiçoamento:

Pré-operatório:

1. Informação.
2. Comunicação voltada para o *empowerment*
3. Envolvimento de familiares e amigos
4. Psicoterapia pré-operatórias

5. Alimentação laxativa na noite que precede a cirurgias
6. Aprimoramento da qualidade do sono
7. Aprimoramento da duração do sono
8. Redução do jejum pré-operatório
9. *Patch* de escopolamina duas horas antes da cirurgia
10. Evitar benzodiazepínicos pré-operatórios
11. Levar o paciente caminhado para a sala de cirurgias
12. Manter normotermia

Intra-operatório:

1. Comunicação voltada para o *empowerment*
2. Manter normotermia
3. *Briefing* (longe do paciente)
4. Profilaxia de náuseas e vômitos: drogas, acupuntura, aroma terapia
5. Hipnose
6. Monitorização com BIS (Índice Bispectral)
7. Anestesia intravenosa totalmente
8. Uso racional de antibióticos
9. Infiltração de 3 *phases* – *P.T.A.S. (Preemptive Target Anesthetic Solution)*
10. Cirurgias minimamente invasivas

11. Normovolemia

12. Evitar hipersalivação

Pós-operatório:

1. Manter normotermia e normovolemia

2. Mãos livres (*wireless*)

3. Analgesia, pós-operatória, totalmente livre de opioides

4. Alimentação via oral

5. Massagem analgésica

6. Acupuntura analgésica

7. Aromaterapia analgésicas

8. Vestir paciente com as próprias roupas

9. Deambulação

10. Ambiente amigável

11. Bom relacionamento

12. Sem pressa para alta

2.3. Anestesia local versus bloqueio neuroaxial (B.N.A)

A Associação Internacional para o Estudo da Dor define dor com “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial e descrita em termos de tal dano”. É sempre subjetiva e cada indivíduo

aprende a aplicação da palavra, desde o início da vida, através de experiências que causaram algum tipo de dano (CARMON, 2002).

Estudos mostraram que mais de 50% dos pacientes submetidos à cirurgia relatam a dor pós-operatória como uma grande preocupação (JOSHI; OGUNNAIKE, 2005). Gandhi *et al.* vão mais além, mostrando que algumas características particulares de cada paciente podem interferir individualmente no controle da dor, em cenários clínicos desafiadores, como hiperalgesia induzida por opioides, pacientes com dor crônica com alta tolerância a opioides, doença falciforme, abuso de substâncias, ou alterações físicas e/ou metabólicas que limitam a administração e dosagem de analgésicos, como obesidade, considerada um estado pró-inflamatório crônico com muitas variáveis imunes e hormonais que interagem na produção de dor (GANDHI; *et al.*, 2011; AMAN; MAHMOUD; SINHA, 2017).

Levar em conta as necessidades e problemas específicos dos pacientes, irá provavelmente melhorar a experiência pós-operatória vivenciada. Sendo assim o arsenal anestésico/analgésico deve ser diversificado.

Consistindo na infusão de agente anestésico local e um opioide, o bloqueio neuraxial consagrou-se como técnica anestésica em diversas modalidades de cirurgia (FRANÇA *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2018). No entanto, alguns estudos têm mostrado que seu benefício deva ser ponderado em função da frequência de seus efeitos adversos como retenção urinária, hipotensão, prurido e bloqueio motor que atrasa a mobilização (FRANÇA *et al.*, 2015; AMAN; *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2018; SOFFIN *et al.*, 2019). Em cirurgias torácicas, por exemplo, apesar das vantagens que a anestesia epidural tem mostrado no controle da dor, dependendo da extensão do bloqueio, pode haver redução de até 13% da capacidade vital, 12% da capacidade inspiratória e de 6% da capacidade residual funcional (CLEMENTE; CARLI, 2008).

Com a intenção de melhorar a qualidade dos cuidados de saúde e diminuir custos, a utilização de cirurgias minimamente invasivas e adoção protocolos de E.R.A.S tornou-se cada vez mais necessária, encorajando anestesiastas a reverem a

anestesia multimodal, como forma de utilizar menor quantidade de opioides, através da anestesia regional (CHAKRAVARTHY, 2018), seja através do bloqueio nervoso periférico, seja através da anestesia fascial.

Diversos estudos mostraram equivalência, da anestesia regional com bloqueio neuraxial, no controle da dor. Renghi *et al.*, em estudo prospectivo randomizado, publicado em 2013, mostraram controle similar da dor em pacientes submetidos à anestesia epidural e naqueles submetidos à infusão contínua de anestésicos na ferida operatória (RENGHI *et al.*, 2013). Soffin *et al.*, em 2019, compararam as necessidades perioperatórias de opiáceos em coorte pareada de pacientes tratados com anestesia tradicional e pacientes tratados com anestesia *opioid-free*, combinando agentes não-opiáceos incluindo propofol, dexmedetomidina, lidocaína, magnésio e quetamina, demonstrando a possibilidade de redução no consumo de opioides e derivados, sem afetar o controle da dor e a recuperação (SOFFIN *et al.*, 2019). Revisão sistemática e metanálise, publicada por Li *et al.*, comparando infiltração de anestesia local versus anestesia epidural, no controle da dor pós-operatória em artroplastia de joelho; mostrou eficácia equivalente no controle da dor, com melhora da movimentação, redução da ocorrência de náuseas e do tempo de internação hospitalar, em favor da anestesia local (Li *et al.*, 2018).

Nos últimos anos tem ocorrido aumento do interesse na utilização de infiltração de anestesia local, multimodal, contendo várias medicações como método de controle de dor pós-operatório e estudos suportam sua utilização de forma segura e equivalente ao bloqueio neuraxial, no controle da dor.

2.4. A 3 phases-P.T.A.S. (Preemptive Target Anesthetic Solution)

Goodman & Gilman afirmam que quando o efeito farmacológico combinado de vários medicamentos é maior do que o efeito que pode ser antecipado a partir de suas ações individuais - potenciação - a resposta clínica desejada pode ser alcançada por apenas uma parte da dose terapêutica de cada medicamento utilizado. Se os efeitos tóxicos das drogas individuais são exercidos em diferentes

sistemas fisiológicos do corpo, pode ser possível obter uma margem de segurança mais ampla (BRUNTON et al., 2018).

A *3 phases-PTAS (Preemptive Target Anesthetic Solution)* é solução multimodal contendo drogas, de ação sinérgica, para o adequado controle da dor. As drogas utilizadas e suas doses são: Ropivacaína 10 mg/ml (20 ml), Clonidina (1 ug/Kg), Clorpromazina 25 mg, Bicarbonato de Sódio 8,4%, 40 ml, Cetamina 10 mg, Hidrocortisona 500 mg, Dexametasona 10 mg, Sulfato de Magnésio 10% (1 ml), diluídas em 500 ml de solução fisiológica a 0,9%.

3 phases refere-se ao fato da solução ser infiltrada em todas as camadas da parede abdominal, pele, fáscia e músculos, de forma a estender o bloqueio sensitivo a todos os planos do sítio da agressão cirúrgica.

Ropivacaína: A toxicidade da bupivacaína aumentou o interesse a respeito do desenvolvimento de uma nova droga de ação mais prolongada, resultando no desenvolvimento da ropivacaína, anestésico local do tipo amida, com afeitos anestésicos e analgésicos. A administração de altas doses produz anestesia cirúrgica, enquanto que em baixas doses produz bloqueio sensitivo (analgesia), com bloqueio motor limitado, não progressivo e de menor intensidade que a bupivacaína (BRUNTON, et al., 2018). Como outros anestésicos locais, causa bloqueio reversível da propagação do impulso pelas fibras nervosas, impedindo a entrada dos íons sódio através da membrana celular.

A concentração plasmática da ropivacaína depende da dose, via de administração e vascularização do local da injeção. Apresenta farmacocinética linear e a concentração plasmática máxima é proporcional à dose. É extensivamente metabolizada no fígado em 3-hidroxi-ropivacaína, principalmente por hidroxilação aromática mediada pelo citocromo P4501A2, e em PPX (6'-pipecoloxilida) por N-desalquilação mediada pela CYP3A4. Insuficiência renal tem pouca ou nenhuma influência na farmacocinética da ropivacaína (CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS - Ropivacaína).

Os anestésicos locais podem apresentar efeitos similares em outras membranas excitáveis, como por exemplo, no cérebro e miocárdio. Se uma quantidade excessiva do fármaco alcançar a circulação sistêmica, sintomas e sinais de toxicidade provenientes dos Sistemas Nervoso Central e Cardiovascular podem aparecer. Baseado em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses únicas e repetidas, toxicidade reprodutiva, potencial mutagênico e toxicidade local, nenhum risco para humanos foi identificado além daqueles que podem ser esperados com relação à ação farmacodinâmica de altas doses de ropivacaína (ex.: sinais do SNC, incluindo convulsões e cardiotoxicidade) (BHARTI et al., 2002).

Clonidina: A clonidina é um agente hipotensor potente que age predominantemente através da estimulação de receptores adrenérgicos alfa-2. É um agonista do receptor de norepinefrina que atua essencialmente sobre o sistema nervoso central, reduzindo o fluxo adrenérgico simpático e diminuindo a resistência vascular periférica, resistência vascular renal, frequência cardíaca e pressão arterial. O fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular se mantêm praticamente inalterados. A farmacocinética da clonidina é dose dependente. A meia-vida de eliminação está entre 9 a 12 horas. Cerca de 50% são metabolizados para componentes inativos no fígado e o restante é eliminado inalterado pelos rins. O desempenho insuficiente da função renal pode alterar estes valores, prolongando a retenção do fármaco. Cerca de 70% da dose administrada é excretada pela urina, principalmente na forma inalterada (40-60% da dose). O seu metabólito principal, p-hidroxiclonidina, é farmacologicamente inativo. Aproximadamente 20% do total são excretados pelas fezes. Atua sinergicamente com opioides lipofílicos e anestésicos locais (STAHL, 2019; CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS - Clonidina).

Em 2016 Vermeulen *et al.* publicaram estudo randomizado, controlado, duplo cego, comparando clonidina e dexametasona como adjuvantes a ropivacaína em um bloqueio poplíteo para cirurgia no pé; como forma de prolongar a efetividade da analgesia pós-operatória. Os resultados mostraram que a adição de dexametasona e

clonidina, a ropivacaína prolongaram significativamente a duração do bloqueio sensitivo e motor pós-operatório (VERMEYLEN et al., 2016). Barthi *et al.* também conduziram estudo randomizado utilizando clonidina como adjuvante anestésico local, em bloqueio peri-bulbar. Os escores de dor no peri-operatório e as solicitações de analgésicos foram significativamente mais baixos nos pacientes do grupo que utilizou clonidina, concluindo que a adição de clonidina 1 ug/kg à mistura anestésica local aumenta significativamente a duração da anestesia e analgesia após o bloqueio peri bulbar (BHARTI et al., 2002).

Ações excessivas em receptores alfa-2 e/ou receptores de imidazolina podem cursar com boca seca, tontura, constipação, sedação, fraqueza, fadiga, impotência, perda da libido, insônia, cefaleia, depressão maior, reações dermatológicas, hipotensão e síncope ocasional, taquicardia, nervosismo, agitação, náuseas e vômitos. Eventos potencialmente fatais descritos são bradicardia sinusal, bloqueio atrio-ventricular (STAHL, 2019).

Clorpromazina: Antipsicótico, de primeira geração, do grupo das fenotiazinas alifáticas. Exerce forte bloqueio em todos os subtipos de receptores dopaminérgicos, agindo também em receptores muscarínicos, histaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos (CORDIOLI, 2011). Em 1953 Courvosier *et al.* publicaram as propriedades farmacodinâmicas de uma nova droga em estudo experimental, a clorpromazina, e seu potencial uso como potencializador anestésico e na hibernação artificial. Este estudo pioneiro mostrou que a clorpromazina intensificava e prolongava a ação de várias drogas, como narcóticos, hipnóticos, anestésicos e relaxantes musculares, podendo ser útil para aliviar a dor em pacientes que já não obtinham analgesia adequada de grandes doses de narcóticos (COURVOISIER et al., 1953). Em 1955 Dobkin *et al.* relataram que após a introdução da clorpromazina na prática clínica, vários foram os relatos de sua aplicabilidade no tratamento de condições como náuseas e vômitos, soluços intratáveis, dor intensa em casos terminais de câncer, excitações psicomotoras e etilismo crônico. Atestaram ainda que a clorpromazina poderia ser de valor na anestesia geral tanto como agente calmante para a pré-medicação, como ajudar a suavizar o curso anestésico e pós-

anestésico (DOBKIN et al., 1955). Vários estudos se seguiram mostrando a aplicabilidade da clorpromazina no tratamento da dor, aguda ou crônica (DRIPPS et al., 1955; CAMPBELL; GORDON, 1956; BOWLES, 1971).

O forte bloqueio nos receptores alfa1-adrenérgicos e histaminérgicos é responsável pelos frequentes efeitos colaterais de hipotensão ortostática, taquicardia reflexa, sedação, sonolência e ganho de peso. O bloqueio de receptores colinérgicos, muscarínicos também é importante tornando frequentes os efeitos anticolinérgicos, durante seu uso. As reações adversas mais comuns são: sonolência, constipação, xerostomia, retenção urinária, tonturas, hipotensão e aumento de peso (CORDIOLI, 2011).

Bicarbonato de sódio: A infiltração de anestésicos locais pode ser dolorosa, e parte dessa dor pode ser atribuída à acidez da solução anestésica. A solução de lidocaína-epinefrina, por exemplo, é aproximadamente 1000 vezes mais ácida que o tecido subcutâneo. Momsen *et al.* demonstraram, em ensaio clínico, randomizado duplo-cego, que a injeção de lidocaína-epinefrina neutralizada com bicarbonato de sódio 8,4% é menos dolorosa que a lidocaína-epinefrina comercialmente disponível. A adição de 8,4% de bicarbonato na proporção de volume de 1 ml: 10 ml neutraliza a acidez de lidocaína a 1%, trazendo mais conforto e menos dor para procedimentos anestésicos (MOMSEN et al., 2000; FRANK; LALONDE, 2012). Guo *et al.* encontraram resultados semelhantes em metanálise publicada em 2018 (GUO et al., 2018). O uso em doses excessivas de bicarbonato de sódio pode produzir alcalose, causando tetania, que pode ser revertida com a administração intravenosa de cálcio a 10% (HYPOFARMA INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA).

Cetamina: Antagonista do receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), comumente prescrita para indução e manutenção de anestesia geral, dor/dor neuropática, sedação e depressão refratária ao tratamento. Baixas doses, subanestésicas produzem analgesia e modulam a sensibilização central, hiperalgesia e tolerância a opioides (STAHL, 2019). Diversos estudos têm demonstrado o papel da cetamina como adjuvante na anestesia local, prolongando o tempo para a primeira solicitação

de analgesia, reduzindo o consumo total de opioides; demonstrando sua atividade anestésica e anti-inflamatória. Em doses acima de 2 mg/Kg, o uso de cetamina endovenosa pode produzir sintomas psicóticos, desorientação, nistagmo, hipertônus muscular; sendo incomuns em terapia com baixa dose. Pode ocorrer ainda aumento da pressão intraocular, secreções brônquicas aumentadas, hipersalivação, náuseas/vômitos e potencial para dependência e tolerância com uso prolongado. Podem ocorrer arritmias cardíacas, hipotensão ou hipertensão, anafilaxia, depressão do sistema nervoso central, depressão respiratória, apneia, laringospasmo e sedação (OTHMAN et al. 2014; GAO et al. 2016; SHAH, 2016; GALES; MAXWELL, 2018).

Hidrocortisona: Glicocorticóides que atua através de suas propriedades antirreativas (anti-inflamatória, antianafilática), manifestando-se com a diminuição dos exsudatos e dos fenômenos flogísticos. Inibe tanto as manifestações precoces como tardias da inflamação, ou seja, não apenas o rubor, o calor, a dor e o edema iniciais, mas também os estágios posteriores de reações proliferativas observadas na inflamação crônica (RANG, et al., 2008; BLAU FARMACEUTICA).

Efeitos adversos tendem a ocorrer com doses elevadas ou administração prolongada, como supressão da resposta a infecções ou lesões, cicatrização prejudicada e ulceração péptica. O uso crônico também se relaciona à diabetes, osteoporose. Outros efeitos tóxicos relatados incluem glaucoma, aumento da pressão intracraniana, hipercoagulabilidade, febre, distúrbios da menstruação, incidência aumentada de catarata e infecções oportunistas (RANG et al., 2008).

Dexametasona: A dexametasona é um esteroide que pode reduzir a dor e a resposta inflamatória ao dano tecidual após a cirurgia (calor, dor, vermelhidão e inchaço). Em pessoas que recebem bloqueio do nervo, a dexametasona pode ser administrada com o anestésico local ao redor do nervo (perineural) ou em uma veia (intravenosa) para prolongar o alívio da dor do bloqueio do nervo periférico (PEHORA et al., 2017).

Em metanálise publicada na Cochrane, em 2018, foram examinadas as evidências dos efeitos colaterais do uso de dexametasona quando administrada para

pacientes adultos, submetidos a procedimentos cirúrgicos. Os autores concluíram que uma única sode de dexametasona provavelmente não aumenta o risco de infecção pós-operatória. Os resultados referentes ao potencial atraso na cicatrização foram inconclusivos. Com relação a pacientes diabéticos é preciso manter em mente que a dexametasona possui potencial para aumento da glicose, entretanto as evidências não sugerem o aumento significativo (J.A.W. et al., 2018).

Sulfato de Magnésio: O magnésio é um importante cofator para reações enzimáticas e desempenha um papel importante na transmissão neuroquímica e excitabilidade muscular (CASULA & VASCONCELOS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA). Metanálise, de ensaios clínicos randomizados, publicada em 2016, por Li *et al.* mostraram que a combinação de sulfato de magnésio com anestésicos locais, em bloqueios nervosos, proporcionou melhor eficácia analgésica, prolongando o tempo de duração pós-operatória da analgesia, bloqueio sensorial e motor sem aumentar os efeitos secundários em curto prazo (LI et al., 2016). Em 2017 Abd-El Salam *et al* publicaram ensaio clínico randomizado demonstrando que adição de sulfato de magnésio à bupivacaína em bloqueio, guiado por ultrassom, reduziu significativamente a necessidade de opioides pós-operatórios, prolongou a duração da analgesia e reduziu o escore da Escala Visual Analógica de Dor, sem efeitos colaterais significativos (ABD-ELSALAM et al., 2017).

Os efeitos adversos da administração parenteral de magnésio usualmente são resultantes da intoxicação por magnésio. Os sintomas incluem: rubor, sudorese, hipotensão, bloqueio da transmissão neuromuscular com diminuição dos reflexos, hipotonia, colapso cardíaco, depressão respiratória e depressão do sistema nervoso central, podendo levar à parada respiratória. Outros sintomas de hipermagnesemia incluem náuseas, vômitos, erupções cutâneas, sede, sonolência, confusão e coma (CASULA & VASCONCELOS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA).

Cabe ressaltar que todas as medicações já foram extensamente estudadas e possuem uso rotineiro nos procedimentos anestésicos, sendo importante também salientar que, no caso da solução, todas as medicações são utilizadas em pequenas

doses, respeitando os princípios da terapia multimodal; reduzindo assim o risco de potenciais eventos adversos.

3. JUSTIFICATIVA

Em nossa instituição, desde 2017 foi introduzido o modelo E.R.A.S. para prostatectomias radicais abertas, além de cirurgias como ampliações vesicais e cistectomias. Em avaliação estatística, do período de 01/08/2017 a 17/07/2018, quando foi protocolada aplicação da solução em todas as prostatectomias radicais abertas, observamos evidência de redução em 19% (teste *T student*) no tempo de internação ($p < 0,02$) e economia ao redor de R\$ 48.822,31 (teste *T student*) em comparação ao período de 01/06/2016 a 31/07/2017, anterior à introdução da solução.

Estes achados levaram ao desenvolvimento de estudo prospectivo em andamento em nossa instituição, intitulado **Aplicação de protocolo E.R.A.S. (Enhanced Recovery After Surgery) em Pacientes Submetidos à Prostatectomia Radical Aberta: Um ensaio clínico randomizado**, do qual o presente estudo faz parte.

Entretanto, com relação aos dados primários, não foi realizada análise pormenorizada dos resultados obtidos, do ponto de vista de possíveis heterogeneidades entre os grupos, vieses ou outros fatores de confusão que possam ter contribuído para os resultados encontrados.

Desta forma, o presente trabalho justifica-se na tentativa de aprofundar a análise dos resultados, pacientes, procedimentos cirúrgicos e das evoluções pós-operatórias a fim de realizar análise estatística e de significância dos dados obtidos, bem como suas possíveis implicações neste projeto em curso em nossa instituição, e naqueles vindouros.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Primário:

O principal objetivo é analisar dados, relativos ao tempo de internação e custos, de dois grupos de pacientes submetidos à prostatectomia radical aberta, um utilizando a solução de 3 *phases*-PTAS e outro bloqueio neuroaxial, ambos em associação com anestesia geral.

4.2. Objetivos Secundários:

Avaliação estatística dos dados referentes à idade; PSA total e subgrupos de risco; estadió clínico; resultado de biópsia; índice de massa corporal; escore de ASA; comorbidades; tabagismo; tempo cirúrgico e anestésico, uso intra-operatório de cristaloides e débito de dreno; e suas correlações com tempo de internação e custos.

5. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

5.1. Local e período do estudo

A pesquisa foi realizada no período de abril de 2020 a dezembro de 2020, no Hospital PUC Campinas/ SP, Brasil.

5.2. Desenho do estudo

Trata-se de um Estudo de Coorte Retrospectivo.

5.3. Critérios de Inclusão

Foram incluídos dados de pacientes com todos os seguintes critérios:

- a. Diagnóstico, histopatológico, de câncer de próstata;
- b. Pacientes submetidos à prostatectomia radical aberta, com ou sem linfadenectomia no período de 01/06/2016 a 17/07/2018.

5.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos dados de pacientes:

- a. Submetidos a modalidades de tratamento que não a cirurgia aberta (ex. laparoscópica);
- b. Com câncer de próstata metastático;
- c. Dados insuficientes e/ou incompletos em prontuário.

5.5. Amostra

Foram selecionados dados de 117 pacientes submetidos à prostatectomia radical, por câncer de próstata no período de 01/06/2016 a 17/07/2018, restando 77 pacientes após aplicação dos critérios de exclusão. Destes, 42 foram submetidos à prostatectomias radicais abertas entre junho de 2016 a julho de 2017, utilizando

anestesia geral associada ao bloqueio da neuroaxial enquanto 35, de agosto de 2017 a julho de 2018, utilizando anestesia geral associada a 3 *phases-PTAS*.

5.6. Coleta de Dados

Os dados foram coletados a partir do Serviço de Prontuário do Paciente e organizados em forma de planilha para análise estatística posterior. Dados referentes a idade, peso, altura, ASA, tipo de anestesia, tempo cirúrgico e infusão de cristaloides foram obtidos diretamente da ficha operatória, presente no prontuário de cada paciente. Demais dados referentes à cirurgia e internação, como por exemplo, número de dias de internação e volume de débito de dreno, foram obtidos das informações anotadas nas fichas de controles diários e naquelas descritas nas evoluções em prontuário.

Definiu-se “prostatectomia radical aberta” no contexto deste trabalho como a extirpação cirúrgica retro púbica da glândula prostática em decorrência de diagnóstico histopatológico de câncer de próstata.

Todos os pacientes foram internados no mesmo dia da cirurgia, com algumas horas de antecedência, desta forma “tempo de internação” foi definido como o tempo total de hospitalização, para realização do procedimento cirúrgico e recuperação pós-operatória, com início do dia da internação/procedimento cirúrgico, até o dia da retirada do dreno e alta.

Custo total foi definido como o “valor total” em Reais (R\$), referente ao número de diárias, procedimento realizado, medicamentos e materiais dispensados.

Com relação às demais variáveis estudadas; “ISUP” refere-se a consenso da *International Society Of Urological Pathology* (ISUP) para graduação do câncer de próstata na qual a tradicional classificação dos tumores de próstata baseada nos critérios de Gleason (<6, 3+4 = 7, 4+3 = 7, 8, e 9-10) passa a ser classificada em cinco grupos pelo consenso da ISUP (ex. ISUP 1, ISUP 2 etc), no sentido de facilitar a comunicação e o entendimento do paciente e melhor predizer o resultado das

intervenções (EGEVAD, et al., 2016). “PSA” (*prostatic-specific antigen*), marcador sanguíneo, órgão específico, utilizado no screening e seguimento de câncer de próstata. Foi optada pela subdivisão dos pacientes em valores de PSA < 20 e maiores que 20 pelo fato do ultimo estar relacionado a doença de maior risco pela classificação de D’Amico, sendo possível avaliar a gravidade da doença e identificar possíveis vieses de seleção. Mesmo racional foi utilizado para classificação dos grupos quanto ao estágio clínico (utilizando a classificação TNM, para tumores malignos, da UICC/*The Union for International Cancer Control*), sendo \geq T2, todos aqueles paciente com nódulo palpável ao exame digital da próstata. (RODRIGUES, et al., 2012; REIS et al., 2020).

“ASA” foi definido como o sistema de classificação do status físico adotado pela American Society Of Anesthesiology (ASA Physical Status Classification System). Uso de cristaloides como a infusão de solução de soro fisiológico a 0,9% ou ringer lactato; dreno total, como a somatória diária do volume do dreno, em mililitros (do dia da cirurgia a alta) e linfadenectomia como extirpação de gânglios linfáticos pélvicos na descrição cirúrgica.

5.7. Metodologia para análise de dados

Análise exploratória dos dados foi realizada através de medidas resumo (média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo, frequência e porcentagem). Para comparar os dois grupos de anestesia foram utilizados o teste de *Mann-Whitney* (variáveis numéricas) ou o teste de Qui-Quadrado (variáveis categóricas). Para avaliar a correlação do custo e tempo de internação com as variáveis numéricas utilizou-se o coeficiente de correlação de *Spearman* e para avaliar a relação do custo e tempo de internação com as variáveis categóricas o teste de *Mann-Whitney*.

O nível de significância adotado foi de 5%.

6. RESULTADOS

Foram avaliados dados referentes a 77 pacientes submetidos à prostatectomia radical por câncer de próstata. Destes 35 foram submetidos à infiltração de solução 3 phases-PTAS (multimodal) e 42 a bloqueio neuroaxial, ambos em associação com anestesia geral.

A média de idade dos pacientes do grupo 3PPTAS foi de 63 anos, enquanto no grupo BNA, de 62 anos. Cinquenta e sete por cento (57%) dos pacientes, do grupo 3PPTAS, apresentavam alguma comorbidade, sendo hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes (DM) e dislipidemia (DLP) as mais comuns, representando 37%, 15% e 15% respectivamente. Utilizando escore de ASA, 77% dos pacientes possuíam classificação, pré-operatória, ASA 2. Tabagismo foi encontrado em 37% dos pacientes deste grupo e obesidade (IMC > 30 Kg/m²) mostrou-se incomum, presente em 11% dos pacientes. No que diz respeito ao tumor, no momento do

	3PPTAS	BNA
Comorbidades	57% [20]	71% [30]
HAS	37% [12]	44% [22]
DM	15% [5]	10% [5]
DLP	15% [5]	22% [11]
Hipotireoidismo	3% [1]	6% [3]
Asma	6% [2]	2% [1]
Hiperuricemia	6% [2]	0% [0]
Outras	18% [6]	16% [8]
Tabagismo	37% [13]	36% [15]
Obesidade (IMC > 30 Kg/m ²)	11% [4]	19% [8]

Tabela 1. Avaliação de homogeneidade entre os grupos estudados. 3PPTAS (3 phases-PTAS). BNA (bloqueio neuraxial). HAS (hipertensão arterial sistêmica). DM (diabetes mellitus). DLP (dislipidemia).

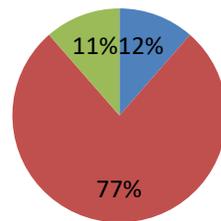
diagnóstico, 60% dos pacientes apresentavam nódulo palpável no exame físico (estadio clínico \geq T2), 80% apresentavam PSA < 20 e a maioria dos casos (69%) era

de pacientes com tumores de baixo risco (ISUP 1) e risco intermediário favorável (ISUP 2), do ponto de vista anatomo-patológico.

No grupo BNA 71% dos pacientes apresentavam alguma comorbidade, 52% apresentavam HAS, 12% DM e 26% DLP. Oitenta e seis por cento (86%) dos pacientes possuíam classificação ASA 2 pré-operatória. Tabagismo foi encontrado em 36% dos pacientes, enquanto obesidade esteve presente em 19%. Em relação do tumor, 41% dos pacientes mostraram nódulo palpável no momento do diagnóstico, 91% apresentavam PSA < 20 e 64% dos pacientes apresentavam tumores de baixo risco e risco intermediário favorável (ISUP 1 e 2 respectivamente).

ASA - Grupo 3PPTAS

■ ASA 1 ■ ASA 2 ■ ASA 3



ASA - Grupo BNA

■ ASA1 ■ ASA2 ■ ASA3

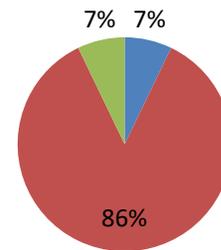


Figura 1. Distribuição segundo escore de ASA, em ambos os grupos. 3PPTAS (3 phases-PTAS). BNA (Bloqueio neuraxial).

	3PPTAS	BNE
≥ cT2	60% [21]	41% [17]
PSA < 20	80% [28]	91% [38]
ISUP 1	32% [11]	28% [12]
ISUP 2	37% [13]	36% [15]
ISUP 3	17% [6]	17% [7]
ISUP 4	14% [5]	19% [8]

Tabela 2. Avaliação das características do tumor em ambos os grupos. 3PPTAS (3 phases-PTAS). BNA (bloqueio neuraxial). cT2 (estádio clínico T2 – nódulo ao exame digital da próstata).

Com relação aos tempos cirúrgicos, o tempo médio do procedimento cirúrgico no grupo 3PPTAS foi de 240,42 minutos e o tempo médio de anestesia 287,85 minutos. No grupo BNA o tempo médio do procedimento cirúrgico foi 232,87 minutos, enquanto o tempo anestésico 293 minutos.

Outro ponto de interesse nos protocolos de otimização de recuperação pós-operatória é o uso racional de soluções cristaloides no intra-operatório. No grupo 3PPTAS a média de uso foi de 2800,00 ml, enquanto no grupo BNA 3157,85 ml.

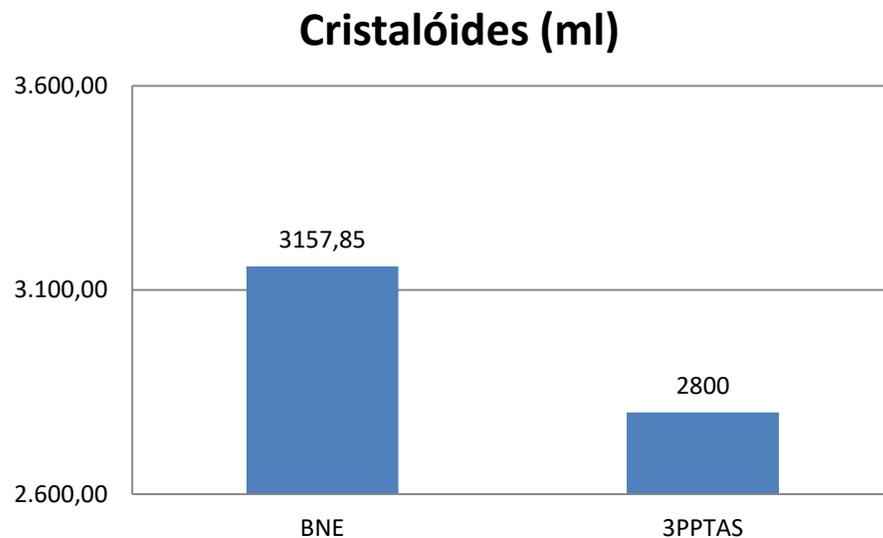


Gráfico 1. Uso de cristaloides, em mililitros (ml) em ambos os grupos. BNA: bloqueio neuraxial. 3PPTAS: 3 phases-PTAS.

Ainda sobre o procedimento cirúrgico, observou-se que, no grupo 3PPTAS, 46% dos pacientes foram submetidos à linfadenectomia pélvica enquanto 48% no grupo BNA. O volume médio do dreno, considerando a somatória de toda a internação, foi de 362,37 ml no grupo 3PPTAS e 569,21 ml no grupo BNA.

.Com relação a tempo de internação e custos, tempo médio de internação no grupo 3PPTAS foi de 2,77 dias, custando, em média, R\$ 7255,93; enquanto no grupo BNA 3,19 dias, com custo médio de R\$ 7307,40.

Tempo de internação (dias)

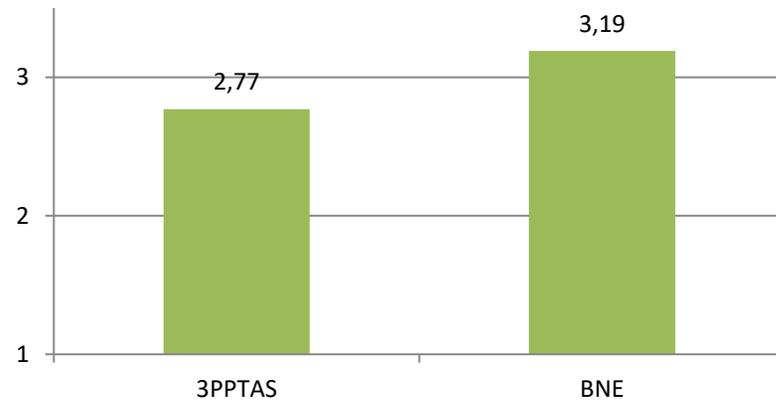


Gráfico 2. Tempo médio de internação. 3PPTAS: 3 phases-PTAS. BNA: bloqueio neuraxial.

Custos (R\$)

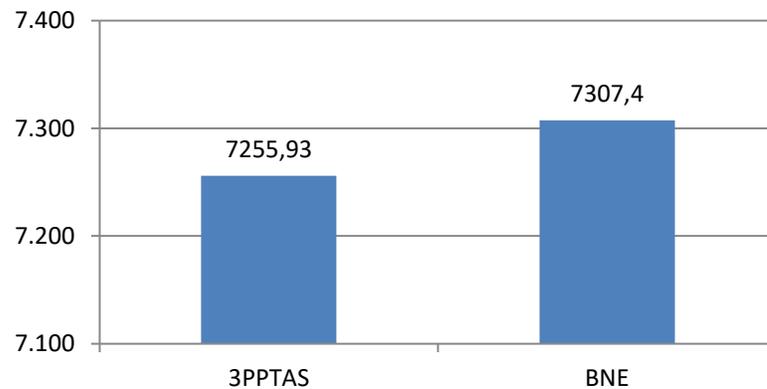


Gráfico 3. Custo médio da internação. 3PPTAS: 3 phases-PTAS. BNA: bloqueio neuraxial.

A **Tabela 3** apresenta as medidas descritivas de todas as variáveis estudadas para o total de pacientes, para os pacientes que não usaram a solução e para os pacientes que usaram a solução, além do p-valor que compara os dois grupos de pacientes, com e sem solução. As variáveis numéricas estão resumidas na forma de média (desvio padrão) na primeira coluna e mediana [Mínimo; Máximo] na segunda

coluna. As variáveis qualitativas estão resumidas na forma de frequência (porcentagem).

Variável	3 phases-PTAS						p-valor
	Total (N=77)		Não (N=42)		Sim (N=35)		
	Média (DP)	Med [Mín; Máx]	Média (DP)	Med [Mín; Máx]	Média (DP)	Med [Mín; Máx]	
Idade	63,3 (6,42)	64,0 [50,0;75,0]	62,9 (6,57)	63,0 [50,0;75,0]	63,9 (6,29)	65,0 [50,0;75,0]	0,591
ISUP (Bx)	2,21 (1,06)	2,00 [1,00;4,00]	2,26 (1,08)	2,00 [1,00;4,00]	2,14 (1,03)	2,00 [1,00;4,00]	0,650
ASA	2,00 (0,43)	2,00 [1,00;3,00]	2,00 (0,38)	2,00 [1,00;3,00]	2,00 (0,49)	2,00 [1,00;3,00]	1,000
Tempo Anestésico	291 (58,6)	285 [180;450]	293 (64,0)	285 [180;450]	288 (52,4)	270 [210;375]	0,894
Cristaloide	2995 (911)	3000 [1000;5500]	3158 (909)	3000 [2000;5500]	2800 (887)	2500 [1000;5000]	0,086
Dreno Total	475 (934)	186 [20,0;7166]	569 (1188)	192 [23,0;7166]	362 (472)	185 [20,0;2238]	0,751
Custos	7284 (2258)	6816 [3796;14130]	7307 (2312)	6887 [4793;14130]	7256 (2225)	6639 [3796;12857]	0,894
Internação	3,00 (1,25)	3,00 [1,00;8,00]	3,19 (1,27)	3,00 [2,00;8,00]	2,77 (1,19)	2,00 [1,00;6,00]	0,062
PSA > 20							0,285
Não	66 (88,0%)		38 (92,7%)		28 (82,4%)		
Sim	9 (12,0%)		3 (7,32%)		6 (17,6%)		
Toque Retal \geq T2							0,188
Não	35 (47,9%)		22 (56,4%)		13 (38,2%)		
Sim	38 (52,1%)		17 (43,6%)		21 (61,8%)		
Comorbidades							0,395
Não	16 (24,2%)		7 (18,9%)		9 (31,0%)		
Sim	50 (75,8%)		30 (81,1%)		20 (69,0%)		
Linfadenectomia							1,000
Não	40 (52,6%)		22 (52,4%)		18 (52,9%)		
Sim	36 (47,4%)		20 (47,6%)		16 (47,1%)		

Tabela 3 – Comparação entre os dois grupos de anestesia (teste de Mann-Whitney ou Qui-Quadrado). Bx: biópsia prostática.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos para Idade (p-valor = 0,591), ISUP (p-valor = 0,650), ASA (p-valor = 1,000), Tempo de Anestésico (p-valor = 0,894), Cristaloide (p-valor = 0,086), Dreno Total (p-valor = 0,751), PSA > 20 (p-valor = 0,285), Toque Retal \geq T2 (p-valor = 0,188), Comorbidades (p-valor = 0,395) e Linfadenectomia (p-valor = 1,000). Sendo assim não foi preciso ajustar a comparação entre os grupos em relação ao Custo e Tempo de Internaçaõ para nenhuma dessas variáveis. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos para Custo (p-valor = 0,894) e para Internaçaõ (p-valor = 0,062). O Tempo de Internaçaõ mostra tendência de ser menor no grupo com soluçaõ.

Além de comparar os dois grupos em relação ao Custo e Tempo de Internação, foi avaliada a relação dessas duas variáveis desfecho com as demais variáveis estudadas. A **Tabela 4** apresenta o coeficiente de correlação de *Spearman* entre os dois desfechos e as variáveis quantitativas. Esse coeficiente pode variar entre -1 e 1, sendo que valores perto de -1 indicam forte correlação negativa entre as duas variáveis, valores perto de 1 indicam forte correlação positiva entre as duas variáveis e valores perto de 0 indicam que as duas variáveis não são monotonamente correlacionadas. Na Tabela 4, coeficientes em negrito são estatisticamente diferentes de 0 ($p\text{-valor} < 0,05$), assim conclui-se que o Custo está positivamente correlacionado com ISUP, Tempo de Anestésico, Cristalóide e Dreno Total e o Tempo de Internação está positivamente correlacionado com Cristalóide e Dreno Total, sendo a correlação com Dreno Total forte.

	Idade	ISUP (Bx)	ASA	Tempo	Cristalóide	Dreno Total
Custos	0,16	0,35*	0,14	0,39*	0,34*	0,43*
Internação	0,03	0,19	0,01	0,25	0,34*	0,70*

Tabela 4. Coeficiente de correlação de Spearman das variáveis desfecho com as demais variáveis numéricas (coeficientes assinalados são estatisticamente significativos). Bx: biópsia prostática. Tempo: tempo anestésico.

A **Tabela 5** apresenta a comparação do Custo e do Tempo de Internação entre as categorias das variáveis qualitativas estudadas. A partir dessa tabela conclui-se que tanto o Custo ($p\text{-valor} = 0,003$) quanto o Tempo de Internação ($p\text{-valor} = 0,021$) são maiores no grupo com Linfadenectomia. Os dados nessa tabela estão resumidos em Mediana [Mínimo; Máximo].

PSA > 20		
Não (N=66)	Sim (N=9)	p-valor
6782 [3796;13146]	6987 [4805;14130]	0,536
3,00 [1,00;8,00]	3,00 [2,00;7,00]	0,918
Toque Retal \geq T2		
Não (N=35)	Sim (N=38)	p-valor
6414 [3796;11884]	6928 [4805;13146]	0,164
3,00 [1,00;5,00]	3,00 [2,00;8,00]	0,519
Comorbidades		
Não (N=16)	Sim (N=50)	p-valor
5914 [3796;12857]	7030 [4805;14130]	0,088
3,00 [1,00;6,00]	3,00 [2,00;8,00]	0,679

Linfadenectomia		
Não (N=40)	Sim (N=36)	p-valor
6017 [3796;11884]	7161 [4805;14130]	0,003
2,50 [1,00;5,00]	3,00 [1,00;8,00]	0,021

Tabela 5. Comparação do custo e tempo de internação entre as categorias das variáveis qualitativas (teste de Mann-Whitney)

6.1. Poder da Amostra

Devido ao grande número de dados perdidos utilizando os critérios de exclusão (cerca de 35% dos dados/40 pacientes), foi calculado o poder da amostra final para avaliar se seria possível extrapolar os resultados para a população estudada.

Considerando o nível de 5% de significância, o poder da amostra para verificar diferença entre os dois grupos em relação ao Custo foi de 3,6% e para verificar diferença entre os grupos em relação ao Tempo de Internação 46,9%.

Adotando nível de significância de 5% e poder de 80%, com base na amostra do trabalho, o número mínimo de pacientes, em cada grupo, para verificar diferença entre os grupos, em relação ao Custo, seria de 16785, já em relação ao Tempo de Internação esse valor seria mais baixo, 84 pacientes.

7. DISCUSSÃO

Pode-se observar que os grupos mostraram-se homogêneos do ponto de vista clínico quando a idade, comorbidades e escore de ASA. Observou-se, entretanto que a média de idade dos pacientes diagnosticados e tratados para câncer de próstata foi inferior às encontradas na literatura, 62-63 anos versus 65 anos, respectivamente (RAWLA, 2019).

Com relação às características do tumor e classificação de gravidade, também houve homogeneidade entre os grupos, não havendo diferença estatística significativa quando a valores de PSA > 20 ng/ml (maior risco) e presença, de tumor palpável no toque retal (cT2), no momento do diagnóstico. Confrontando os dados internos com a literatura, 9% (grupo BNA) a 20% (grupo 3PPTAS) dos pacientes apresentavam PSA > 20 ng/ml, enquanto estudo de Erickson *et al.*, mostraram prevalência deste valor de 12,3% (ERICKSON *et al.* 2018). No que diz respeito à avaliação clínica, tumores não palpáveis (T1) correspondem a 60 a 75% dos cânceres diagnosticados (STEPHENSON; KLEIN, 2016), enquanto no presente trabalho tumores com estágio T1 corresponderam a 37% a 52%, nos grupos 3PPTAS e BNA, respectivamente, sendo a maioria dos tumores palpável no momento do diagnóstico.

Vale ressaltar que os exames físicos foram feitos por uma série de examinadores diferentes e com nível de formação heterogêneo, alguns ainda em fase de treinamento para realização mais precisa do exame. Entretanto, ambos os grupos foram submetidos à mesma variação, diminuindo a importância desde fato como viés de seleção.

Do ponto de vista cirúrgico não houve diferenças significativas entre os grupos com relação ao tempo anestésico, uso de cristaloides ou mesmo do valor total de drenagem de secreções pós-operatória; entretanto esses três fatores mostraram correlação positiva com o custo total envolvido. Esta relação entre tempo anestésico e custo também foi observada por Hu & He em 2015 quando comparando o uso de doses variadas de propofol para realização de gastrectomia radical; os mesmos

autores citam ainda trabalho de Macario *et al.*, que estimaram que 3% do total de custos de um paciente submetido a procedimento cirúrgico estão nas mãos dos anestesistas (Hu, He, 2015; MACARIO *et al.*, 1995).

Infere-se, de forma mais objetiva, que um tempo anestésico maior demandará maior utilização de medicamentos intra-operatórios que pode estar relacionado com aumento dos custos. Entretanto, considerando o racional envolvido nos protocolos de recuperação pós-operatória otimizada deve-se levar em conta que tempo anestésico maior também se relaciona a maior tempo de exposição a baixas temperaturas das salas cirúrgicas, além de maior infusão de cristaloides e de drogas para prolongar a anestesia. Estes fatores retardam a recuperação no pós-operatório imediato, atrasam deambulação e dieta e influenciam de forma a aumentar o tempo final de internação e os custos envolvidos. Por outro lado, maior tempo anestésico pode relacionar-se a cirurgias mais complicadas e difíceis que também podem influenciar no tempo de recuperação, internação e consequentemente nos custos.

Além de sua relação com custos, o uso de cristaloides também mostrou relação direta com o tempo de internação. Doherty e Buggy demonstraram que a decisão da terapia de infusão de fluidos (restrita *versus* liberal) pode influenciar nos resultados pós-operatórios. Os autores ainda citam trabalhos em que a opção liberal envolveu uso de volumes variando de 2700 a 5400 ml enquanto no modelo restrito volumes de 998 a 2740 ml, semelhantes aos valores obtidos no presente trabalho (DOHERTY; BUGGY, 2012).

Um dos passos dentro do modelo E.R.A.S é justamente o uso racional de cristaloides a fim de manter a normovolemia dos pacientes, diminuindo o edema intersticial. Assim como a possível relação já descrita, como consequência de maior tempo anestésico, o uso, em excesso de cristaloides pode aumentar o extravasamento de líquidos para o terceiro espaço cursando, por exemplo, com edema de alças intestinais e edema intersticial pulmonar. O primeiro, por ter relação direta com o peristaltismo, influencia de forma a diminuir o trânsito gastrointestinal e evacuações, causando desconforto para o paciente, diminuindo sua mobilidade e

aumentando o tempo de internação e conseqüentemente os custos. Já o edema intersticial pulmonar pode relacionar-se a diminuição da expansibilidade e atelectasias, fatores relacionados à evolução pós-operatória dos pacientes (BRANDSTRUP, 2006).

Em se tratando do volume do dreno, a relação entre o volume total durante a internação e o tempo desta em dias, era de certa forma esperada. O dreno é um dos grandes fatores limitadores para alta dos pacientes submetidos à prostatectomias radicais e, apesar de algumas instituições hoje adotarem alta hospitalar com dreno, ele ainda é um importante fator limitante para a alta. O fato é que, provavelmente, o volume de dreno relaciona-se mais com a técnica operatória que propriamente com o protocolo utilizado. Pode-se observar que no grupo de pacientes submetidos à linfadenectomia, nos quais é esperada drenagem em maior quantidade, houve aumento no tempo de internação e custos, ou seja, linfadenectomia, volume de dreno, dias de internação e custos possuem relação e provavelmente, de forma independente do tipo de protocolo anestésico utilizado.

Apesar de modestas relações internas do estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação do tempo total de internação e os custos, principais motivadores desde trabalho. Tempo mostrou tendência a ser menor no grupo utilizando 3PPTAS (p-valor = 0,062), sem, no entanto, haver possibilidade de extrapolação desses resultados para a população estudada. O achado vai contra a avaliação estatística prévia realizada em nossa instituição acerca da diminuição do tempo de interação e redução de custos (TRAVASSOS et al., 2019).

Análise pormenorizada dos dados envolvidos em ambas as análises mostrou que na primeira, os grupos não eram homogêneos. Os dados anteriores a esta pesquisa foram solicitados ao setor de faturamento do hospital e os pacientes foram selecionados, pelo Código Internacional de Doenças (CID-10), entretanto sem diferenciação entre técnica utilizada (aberta ou laparoscópica) ou mesmo com relação à realização ou não do procedimento cirúrgico estudado (prostatectomia

radical aberta). Alguns pacientes, apesar de classificados dentro do CID de câncer de próstata, foram submetidos a procedimentos como linfadenectomias pélvicas e retroperitoneais ou mesmo não submetidos ao procedimento devido à invasão tumoral com dificuldade técnica; entretanto devido ao fato de possuírem o código referente a câncer de próstata, foram selecionados. Este erro foi avaliado e corrigido no presente estudo de modo que apenas foram comparados, daquele grupo inicial, os pacientes submetidos à prostatectomia radical aberta, utilizando esse fator como variável de partida para análise.

Esse mesmo fator fez com que a amostra diminuísse influenciando nos resultados. Apesar de estatisticamente não significativa, o tempo de internação mostrou tendência a ser menor no grupo submetido a protocolo 3PPTAS, entretanto o poder da amostra para verificar diferença entre os dois grupos foi de 46,9%. Considerando poder de 80% (nível de significância 5%) o número mínimo de pacientes, em cada grupo, para verificar diferença, seria 84 (totalizando 168 pacientes) contra os 77 estudados (42 no grupo BNA e 35 no grupo 3PPTAS).

Com relação a custos, somado ao fato de não haver diferença estatisticamente significativa, parece também não haver diferença direta no custo, independente da técnica utilizada. Esse fato também vai contra resultados prévios que mostraram economia com utilização da solução. Observou-se que a análise realizada previamente avaliou a diferença entre a receita (valor pago pelo Sistema Único de Saúde) e o custo do paciente. Como a receita é variável ao longo dos anos (acordos, inflação etc) é provável que o erro tenha sido não avaliar de forma mais objetiva o custo real do paciente para a instituição, ficando o resultado à mercê do influxo de capital, variável entre os anos (TRAVASSOS et al., 2019).

É de se considerar que apesar de poder refletir – em estudos com maior amostragem – em diminuição do tempo de internação, a consequente diminuição do custo, no grupo 3PPTAS, talvez seja compensada pela variedade do uso de drogas para composição da solução. Entretanto esta análise parece demasiado simplista e estudos de maior poder estatístico e de relação causal precisam ser conduzidos.

Falha importante a ser considerada no presente trabalho foi a falta de avaliação mais detalhada da dor dos pacientes submetidos ou não a solução. Tratando-se de um trabalho cujo ponto crucial pende sobre uma variação de procedimento anestésico, era de se esperar que constassem tais dados para apreciação científica. Entretanto, como habitual em muitos trabalhos retrospectivos, não haviam dados suficientemente fidedignos e objetivos para esta avaliação. Na grande maioria dos casos a avaliação da dor foi descrita utilizando critérios subjetivos e não comparáveis (ex. dor leve, dor moderada etc) e não avaliada através de escala padronizada de dor (ex. escala analógica e visual de dor).

Já está claro que pacientes submetidos a protocolos E.R.A.S. apresentam recuperação mais rápida, com menos morbidade pós-operatória e mais qualidade na recuperação; com impacto também na satisfação dos pacientes com os serviços que lhes prestam atendimento e com os profissionais envolvidos. A questão principal a ser respondida em futuros estudos é como estes protocolos podem ser utilizados e adaptados para a realidade das cirurgias urológicas.

É importante ressaltar que a solução é apenas uma etapa dentro do processo de otimização da recuperação do paciente. Nas palavras do Dr. João Carlos das Neves Pereira: “a solução não é a solução”. Ela é parte de um processo que se inicia no pré-operatório, passando por melhor inserção do indivíduo no seu processo de tratamento; e cuidados intra e pós-operatórios que possibilitem mobilização precoce e autonomia do paciente. A solução é, portanto, uma ponte para o movimento e o movimento é anti-nauseas, anti-constipação, anti-atelectasia, anti-trombose; fatores relacionados a diminuição do tempo de internação.

8. CONCLUSÃO

O presente trabalho insere-se no contexto atual dos protocolos de recuperação otimizada pós-operatória, avaliado neste estudo, não em sua totalidade, mas sobre o ponto de vista da infusão de solução anestésica local multimodal (3 phases-PTAS) para os desfechos de interesse: dias de internação e custos.

Não houve diferença, estatisticamente significativa, entre os grupos estudados; não sendo possível afirmar que a utilização da solução diminui de forma efetiva o tempo de internação. Entretanto observou-se tendência de redução do tempo de internação no grupo submetido à infiltração da solução anestésica multimodal que talvez possa ser melhor evidenciada em estudos com maior poder amostral.

9. REFERENCIAS

ABD-ELSALAM, K. A. et al. Efficacy of Magnesium Sulfate Added to Local Anesthetic in a Transversus Abdominis Plane Block for Analgesia Following Total Abdominal Hysterectomy: A Randomized Trial. **Pain physician**, v. 20, n. 7, p. 641–647, 2017.

AMAN, M. M.; MAHMOUD, A.; SINHA, A. C. Postoperative Analgesia in Morbid Obesity: An Overview of Multimodal Analgesia and Complimentary Therapies. In: **Nutritional Modulators of Pain in the Aging Population**. [s.l.] Elsevier, 2017. p. 171–180.

BATCHELOR, T. J. P. et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). **European journal of cardiothoracic surgery: official journal of the European Association for Cardiothoracic Surgery**, v. 55, n. 1, p. 91–115, 2019.

BHARTI, N. et al. Effect of Addition of Clonidine to Local Anaesthetic Mixture for Peribulbar Block. **Anaesthesia and Intensive Care**, v. 30, n. 4, p. 438–441, 22 ago. 2002.

BLAU FARMACEUTIVA. Bula do medicamento Succinato Sódico de Hidrocortisona. Cotia – São Paulo.

BOMBARD, Y. et al. Engaging patients to improve quality of care: a systematic review. **Implementation Science**, v. 13, n. 1, p. 98, 26 dez. 2018.

BOWLES, W. H. Chlorpromazine as a Possible Local Anesthetic in Dentistry. **Journal of Dental Research**, v. 50, n. 4, p. 906–910, 9 jul. 1971.

BRANDSTRUP, Birgitte. Fluid therapy for the surgical patient. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 265-283, jun. 2006. Elsevier BV.

BRUNTON, LAURENCE L.; HILAL-DANDAN, RANDA; KNOLLMANN, B. C. (ed.). **Goodman & Gilman: As Bases da Farmacologia Terapêutica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Amgh Editora, 2018.

CAMPBELL, M.; GORDON, R. A. The use of chlorpromazine in intractable pain associated with terminal carcinoma. **Canadian Medical Association journal**, v. 75, n. 5, p. 420–1, 1 set. 1956.

CARMON, A. **Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2nd ed.** [s.l.: s.n.]

CASULA & VASCONCELOS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E COMÉRCIO LTDA. Bula do Medicamentos Sulfato de Magnésio. Belo Horizonte – Minas Gerais.

CHAKRAVARTHY, M. Regional analgesia in cardiothoracic surgery: A changing paradigm toward opioid-free anesthesia? **Annals of Cardiac Anaesthesia**, v. 21, n. 3, p. 225, 2018.

CHOU, R. et al. Management of postoperative pain: A clinical practice guideline from the American pain society, the American society of regional anesthesia and pain medicine, and the American society of anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive commi. **Journal of Pain**, v. 17, n. 2, p. 131–157, 2016.

CLEMENTE, A.; CARLI, F. The physiological effects of thoracic epidural anesthesia and analgesia on the cardiovascular, respiratory and gastrointestinal systems. **Minerva Anestesiologica**, v. 74, n. 10, p. 549–563, 2008.

CORDIOLI, A. V. **Psicofármacos**. 4. ed. São Paulo: Artmed, 2011.

COURVOISIER, S. et al. [Pharmacodynamic properties of 3-chloro-10-(3-dimethylaminopropyl)-phenothiazine hydrochloride (R.P. 4560); experimental study of a new substance used in potentialized anesthesia and in artificial hibernation]. **Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie**, v. 92, n. 3–4, p. 305–61, jan. 1953.

CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTSA. Bula do medicamento Clonidina. Itapira – São Paulo.

CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. Bula do medicamento Cloridrato de Ropivacaína. São Paulo – São Paulo.

DAS-NEVES-PEREIRA, J. C. et al. Fast-track rehabilitation for lung cancer lobectomy: a five-year experience. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**, 2009.

DE-AGUILAR-NASCIMENTO, JOSÉ EDUARDO et al . Projeto ACERTO - 15 anos modificando cuidados perioperatórios no Brasil. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 48, e20202832, 2021.

DE BOER, H. D.; DETRICHE, O.; FORGET, P. Opioid-related side effects: Postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and shivering. A review of the literature. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 31, n. 4, p. 499–504, dez. 2017.

DOBKIN, A. B. et al. CHLORPROMAZINE IN ANAESTHESIA. **Anaesthesia**, v. 10, n. 4, p. 328–345, out. 1955. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2044.1955.tb01632.x>>.

DOHERTY, M.; BUGGY, D.J.. Intraoperative fluids: how much is too much?. **British Journal Of Anaesthesia**, [S.L.], v. 109, n. 1, p. 69-79, jul. 2012. Elsevier BV.

DRIPPS, R. D. et al. The Use of Chlorpromazine in Anesthesia and Surgery*. **Annals of Surgery**, v. 142, n. 5, p. 774–785, nov. 1955.

EGEVAD, L., DELAHUNT, B., SRIGLEY, JR. et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. **APMIS**. 2016 Jun;124(6):433-5

ERICKSON, Andrew; SANDEMAN, Kevin; LAHDENSUO, Kanerva; NORDLING, Stig; KALLAJOKI, Markku; SEIKKULA, Heikki; BÜTZOW, Anna; VASARAINEN, Hanna; BOSTRÖM, Peter J.; TAIMEN, Pekka. New prostate cancer grade grouping system predicts survival after radical prostatectomy. **Human Pathology**, [S.L.], v. 75, p. 159-166, maio 2018. Elsevier BV.

FRANÇA, M. de A. et al. Epidural anesthesia: advantages and disadvantages in the current anesthesia practice. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 25, 2015.

FRANK, S. G.; LALONDE, D. H. How acidic is the lidocaine we are injecting, and how much bicarbonate should we add? **The Canadian journal of plastic surgery = Journal canadien de chirurgie plastique**, v. 20, n. 2, p. 71–3, 2012.

GALES, A.; MAXWELL, S. Ketamine: Recent Evidence and Current Uses. **European Journal of Anaesthesiology**, n. June, p. 1–7, 2018.

GANDHI, K.; HEITZ, J. W.; VISCUSI, E. R. Challenges in Acute Pain Management. **Anesthesiology Clinics**, v. 29, n. 2, p. 291–309, jun. 2011.

GAO, M.; REJAEI, D.; LIU, H. Ketamine use in current clinical practice. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 37, n. 7, p. 865–872, 28 jul. 2016

GOODRIDGE, D. et al. Structured approaches to promote patient and family engagement in treatment in acute care hospital settings: protocol for a systematic scoping review. **Systematic Reviews**, v. 7, n. 1, p. 35, 26 dez. 2018.

GUO, J. et al. Efficacy of sodium bicarbonate buffered versus non-buffered lidocaine with epinephrine in inferior alveolar nerve block: A meta-analysis. **Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine**, v. 18, n. 3, p. 129, 2018.

HERRANZ AMO, F. et al. [Usefulness++ of total parenteral nutrition in radical surgery for bladder cancer]. **Actas urológicas españolas**, v. 15, n. 5, p. 429–36, 31 ago. 1991 [s.d.]

HU J, HE Z. Cost of general anesthesia during radical gastrectomy using different specifications of propofol: cost-minimization analyses. **Int J Clin Exp Med**. 2015 Nov 15;8(11):21266-78

HYPOFARMA INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA. Bula do medicamento Bicarbonato de Sódio. Riberão das Neves – Minas Gerais.

J.A.W., P. et al. Adverse side effects of dexamethasone in surgical patients. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2018, n. 8, p. CD011940, 2018.

J.E. NEIL, M. Clonidine: Clinical Pharmacology and Therapeutic Use in Pain Management. **Current Clinical Pharmacology**, v. 6, n. 4, p. 280–287, 1 nov. 2011.

JOHNSON, D. C. et al. Nutritional predictors of complications following radical cystectomy. **World Journal of Urology**, v. 33, n. 8, p. 1129–1137, 21 ago. 2015.
JOSHI, G. P.; OGUNNAIKE, B. O. Consequences of Inadequate Postoperative Pain Relief and Chronic Persistent Postoperative Pain. **Anesthesiology Clinics of North America**, v. 23, n. 1, p. 21–36, mar. 2005.

KASSOUF, W. et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations. **Clinical Nutrition**, 2013.

KAUFMAN, E. et al. Preemptive analgesia and local anesthesia as a supplement to general anesthesia: a review. **Anesthesia progress**, v. 52, n. 1, p. 29–38, 2005.

KURDI, M.; THEERTH, K.; DEVA, R. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. **Anesthesia: Essays and Researches**, v. 8, n. 3, p. 283, 2014.

LI, C. et al. Local infiltration anesthesia versus epidural analgesia for postoperative pain control in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 13, n. 1, p. 112, 16 dez. 2018.

LI, M. et al. Does Magnesium Sulfate as an Adjuvant of Local Anesthetics Facilitate Better Effect of Perineural Nerve Blocks? **The Clinical Journal of Pain**, v. 32, n. 12, p. 1053–1061, dez. 2016.

LUPO, M.; INTINI, A.; FILANNINO, D. Informed Participation and Patient Empowerment: A Patient- Centered Approach to Improve Pediatric Clinical Research. In: **The Management of Clinical Trials**. [s.l.] InTech, 2018.

MACARIO, A, VITEZ, T.S., DUNN, B., MCDONALD, T. Where are the costs in perioperative care? Analysis of hospital costs and charges for inpatient surgical care. **Anesthesiology** 1995; 83: 1138-1144.

MELNYK, M. et al. Enhanced recovery after surgery (eras) protocols: Time to change practice?. **Journal of the Canadian Urological Association**, 2011.

MOMSEN, O. H. et al. [Neutralization of lidocaine-adrenaline. A simple method for less painful application of local anesthesia]. **Ugeskrift for læger**, v. 162, n. 33, p. 4391–4, 14 ago. 2000.

MOSELEY, G. L.; BUTLER, D. S. **Fifteen Years of Explaining Pain: The Past, Present, and Future** *Journal of Pain*, 2015.

OTHMAN, A. H.; EL-RAHMAN, A. M. A.; EL SHERIF, F. Efficacy and Safety of Ketamine Added to Local Anesthetic in Modified Pectoral Block for Management of Postoperative Pain in Patients Undergoing Modified Radical Mastectomy. **Pain physician**, v. 19, n. 7, p. 485–94, [s.d.].

PANG, K. H. et al. Prospective Implementation of Enhanced Recovery After Surgery Protocols to Radical Cystectomy. **European Urology**, v. 73, n. 3, p. 363–371, mar. 2018.

PEHORA, C. et al. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 9 nov. 2017.

PEREIRA, J.-C. D. N. et al. EXTREME FAST-TRACK REHABILITATION IN THORACIC SURGERY: INTERNATIONAL BICENTRIC PROSPECTIVE STUDY. **Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery**, v. 21, n. suppl_1, p. S31–S31, ago. 2015.

RANG, H. P. et al. A hipófise e o córtex supra-renal. In: **Farmacologia**. 6. ed. 2008 [s.l: s.n.]

RAWLA P. Epidemiology of Prostate Cancer. **World Journal of Oncology**. 2019 Apr;10(2):63-89. doi: 10.14740/wjon1191. Epub 2019 Apr 20.

REIS, Leonardo Oliveira; TRAVASSOS, Thiago da Costa; ANDRANDE, Danilo Leite; GON, Lucas Mira. Biomarcadores no Câncer de Próstata. In: CARVALHAL, Gustavo Franco; NOGUEIRA, Lucas (org.). **Sociedade Brasileira de Urologia: PROUROLOGIA** programa de atualização em urologia: ciclo 2. Porto Alegre: Artmed Panamericana, 2020. p. 71-95. Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 1).

RENGHI, A. et al. Local Versus Epidural Anesthesia in Fast-Track Abdominal Aortic Surgery. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 27, n. 3, p. 451–458, jun. 2013.

RODRIGUES, G., WARDE, P., PICKLES, T., et al. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. **Canadian Urological Association Journal**. 2012;6(2):121-127.

SHAH, A. Efficacy of Ketamine as an Adjunct to Local Anesthesia in the Surgical Removal of Impacted Mandibular Third Molars – A Split Mouth Prospective Controlled Clinical Study. **JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH**, 2016.

STEPHENSON, Andrew J; A KLEIN, Eric. Epidemiology, Etiology and Prevention of Prostate Cancer. In: WEIN, Alan J; KAVOUSSI, Louis R; PARTIN, Alan W; A PETERS, Craig (ed.). **Campbell-Walsh Urology**. 11. ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. Cap. 107. p. 2542-2564.

SOFFIN, E. M. et al. Opioid-free anesthesia within an enhanced recovery after surgery pathway for minimally invasive lumbar spine surgery: a retrospective matched cohort study. **Neurosurgical Focus**, v. 46, n. 4, p. E8, abr. 2019.

STAHL, S. M. **Fundamentos de psicofarmacologia de Stahl**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

SULTANA, A.; TORRES, D.; SCHUMANN, R. Special indications for Opioid Free Anaesthesia and Analgesia, patient and procedure related: Including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 31, n. 4, p. 547–560, dez. 2017.

TRAVASSOS, Thiago da Costa *et al.* Comparação entre anestesia local - com 3-phases PTAS (Preemptive Target Anesthetic Solution) - versus bloqueios do neuroeixo em prostatectomias radicais abertas. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE UROLOGIA, 37., 2019, Curitiba. **Programa Oficial**. Curitiba: Sbu, 2019. v. 1, p. 111-111.

VAN, C.; MCINERNEY, P.; COOKE, R. Patients' involvement in improvement initiatives: a qualitative systematic review. **JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports**, v. 13, n. 10, p. 232–290, out. 2015.

VERMEYLEN, K. et al. A double-blind randomized controlled trial comparing dexamethasone and clonidine as adjuvants to a ropivacaine sciatic popliteal block for foot surgery. **Local and Regional Anesthesia**, p. 17, maio 2016

VUKOVIC, N.; DINIC, L. Enhanced Recovery After Surgery Protocols in Major Urologic Surgery. **Frontiers in Medicine**, v. 5, n. April, p. 1–10, 2018.

WILLIAMS, J. B. et al. One-year results from the first US-based enhanced recovery after cardiac surgery (ERAS Cardiac) program. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, 2019.

WORLD HEALTH ORGANISATION. on Hand Hygiene in Health Care First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. **World Health Organization**, v. 30, n. 1, p. 64, 2017.

APENDICE – PARECER COMITE DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aplicação de protocolo E.R.A.S. (Enhanced Recovery After Surgery) em Pacientes Submetidos a Prostatectomia Radical Aberta : Um ensaio clínico randomizado

Pesquisador: Leonardo Oliveira Reis

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 26617219.3.0000.5481

Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUC/ CAMPINAS

Patrocinador Principal: FUND COORD DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.804.629

Apresentação do Projeto:

Apesar da grande importância dada aos protocolos de E.R.A.S. (Enhanced Recovery After Surgery) na cirurgia moderna, poucos são os estudos prospectivos e randomizados comparando grupos submetidos a modalidades tradicionais de tratamento de protocolos de E.R.A.S. na urologia. A maioria dos artigos, presentes na literatura, são revisões sistemáticas, baseadas em estudos de coorte antes e após a introdução de protocolos

adotados por outras especialidades, sem avaliação adequada da importância de cada passo desses modelos dentro das cirurgias urológicas.

Hipótese:

Apesar da grande importância dada aos protocolos de E.R.A.S. (Enhanced Recovery After Surgery) na cirurgia moderna, poucos são os estudos prospectivos e randomizados comparando grupos submetidos a modalidades tradicionais de tratamento de os protocolos de E.R.A.S. na urologia. A maioria dos artigos, presentes na literatura, são revisões sistemáticas, baseadas em estudos de coorte antes e após a introdução de protocolos adotados por outras especialidades, sem avaliação adequada da importância de cada passo desse modelos dentro das cirurgias urológicas.

Metodologia Proposta:

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, prospectivo, simples cego. A randomização será previamente realizada, com 120 caracteres "A", que corresponderão ao grupo E.R.A.S e 120 caracteres "B" correspondentes ao braço não E.R.A.S. Esses caracteres serão randomizados,

Endereço : Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516
 Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida CEP: 13.087-571
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3343-6777 Fax: (19)3343-6777 E-mail: comiteetic@puc-campinas.edu.br