



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

FAGNER FERNANDES DA SILVA

**O EMPREGO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS COMO
ESTRATÉGIA PARA REDUZIR O USO DE OPIOIDES NA ANALGESIA APÓS
COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA**

**Barreiras
2022**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

FAGNER FERNANDES DA SILVA

**O EMPREGO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS COMO
ESTRATÉGIA PARA REDUZIR O USO DE OPIOIDES NA ANALGESIA
APÓS COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA DA LITERATURA**

**Professora orientadora: PABLINNY MOREIRA GALDINO DE
CARVALHO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal do Oeste da Bahia como
requisito parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Medicina.

**Barreiras
2022**

FICHA CATALOGRÁFICA

S586 Silva, Fagner Fernandes da.

O emprego de anti-inflamatórios não esteroidais como estratégia para reduzir o uso de opioides na analgesia após colecistectomia laparoscópica: uma revisão integrativa da literatura. / Fagner Fernandes da Silva. – 2022.

56f.

Orientador: Prof. Dr. Pablinny Moreira Galdino de Carvalho.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) –. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2022.

1. Analgésicos. 2. Anti-inflamatórios não esteroidais. 3. Colecistectomia laparoscópica. I. Carvalho, Pablinny Moreira Galdino de. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 615.783



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA
SAÚDECURSO DE MEDICINA



ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos cinco dias do mês de julho, às 17:00h, em sala virtual do Google Meet (meet.google.com/ior-pngo-myj), na presença da Banca Examinadora presidida pela Professora **Pablinny Moreira Galdino de Carvalho** e composta pelos examinadores: **Diogo Pinheiro Sampaio, Gisleide Fonseca Dias e Karina Martins De Campos**, o aluno **Fagner Fernandes da Silva** apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: **O emprego de AINEs como estratégia para reduzir o consumo de opioides na analgesia após colecistectomia laparoscópica: uma revisão integrativa da literatura**, como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Bacharelado em Medicina. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela aprovação do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim e pelos demais examinadores.

Pablinny Moreira Galdino de Carvalho

Pablinny Moreira Galdino de Carvalho

Diogo Pinheiro Sampaio

Diogo Pinheiro Sampaio

Gisleide Fonseca Dias

Gisleide Fonseca Dias

Karina Martins De Campos

Karina Martins De Campos

À minha mãe, Antônia Fernandes de Farias, ao meu pai, João Muniz de Farias, e aos meus irmãos, Fábio Fernandes da Silva e Flávio Fernandes da Silva, meus grandes incentivadores. Acreditaram em mim, lutaram ao meu lado, ajudaram-me a vencer.

AGRADECIMENTOS

- Primeiramente, antes de tudo, **a Deus** pelo dom da vida e a possibilidade dos caminhos se convergirem para que fosse possível eu estar onde cheguei, mesmo diante das dificuldades, além de colocar pessoas maravilhosas ao meu lado para que essa jornada fosse mais fácil.
- À minha orientadora, **Prof. Dra. Pablinny Moreira Galdino de Carvalho**, por ter aceitado esse papel de compartilhar seu conhecimento e auxiliar na construção do trabalho, com toda confiança, respeito e paciência, mostrando-se sempre disponível e paciente para atender minhas demandas, mesmo em um contexto de distanciamento em que a comunicação se deu, basicamente, por meios virtuais.
- À minha mãe, **Antônia Fernandes de Farias**, e ao meu pai, **João Muniz de Farias**, por prover conforto, paciência e amor, além de me aconselhar e apoiar nos momentos mais críticos. Sem o apoio deles não teria conseguido estar onde cheguei, foram minha base desde sempre.
- Aos meus irmãos, **Fábio Fernandes da Silva** e **Flávio Fernandes da Silva**, pela referência e apoio nos momentos difíceis, aconselhando e auxiliando em todas minhas dificuldades, o que foi fundamental para me manter consciente do apoio que tive durante toda essa jornada.
- À minha prima, **Temísia Fernandes Soares**, que me atrapalhava fazendo longas ligações enquanto eu estava escrevendo o trabalho, mas que, de certa forma, contribuiu tornando mais divertida a construção desse projeto.
- As minhas amigas, **Ana Clara Lopes de França** e **Brunna Gonçalves Ramalho** que compreendiam minhas dificuldades, auxiliavam na busca de soluções, além de me apoiar e encorajar nos momentos mais críticos, ainda que estivessem passando pelos mesmos problemas.
- Aos **meus familiares e amigos** que, ainda que distantes, me apoiavam e contribuíram de alguma forma para me manter centrado durante essa trajetória.
- A todos os **meus queridos e amados professores** que contribuíram com o meu desenvolvimento acadêmico e a construção do meu conhecimento, sendo fundamentais para que eu chegasse até aqui.

“O poder reside onde o homem acredita que reside.
É um truque, uma sombra na parede.
E um homem muito pequeno pode lançar uma
sombra bem longa.”

Lord Varys (George R.R. Martin)

RESUMO

O EMPREGO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS COMO ESTRATÉGIA PARA REDUZIR O USO DE OPIOIDES NA ANALGESIA APÓS COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA.

Introdução: A colecistectomia laparoscópica é a indicação cirúrgica para pacientes com doença comprovada da vesícula biliar. Inerente a todo trauma cirúrgico, a dor é um evento quase certo no pós-operatório, esse estado, em alguns pacientes, pode sofrer uma transição da fase aguda para um processo crônico, o qual causa angústia e incapacidade, além de contribuir com o aumento do consumo de drogas que apresentam efeitos adversos potencialmente graves, além do risco de dependência, como é o caso dos opioides. A utilização de fármacos com maior perfil de segurança e que não apresentam tantos riscos a curto prazo, a exemplo dos anti-inflamatórios não esteroidais, dentro do contexto da analgesia multimodal, permite a diminuição da necessidade do uso de opioides e, conseqüentemente, dos efeitos negativos destes fármacos. **Objetivos:** descrever e analisar artigos científicos que avaliem o emprego de anti-inflamatórios não esteroidais como parte das estratégias analgésicas para a redução da necessidade de opioides no pós-operatório da colecistectomia laparoscópica, vantagens e desvantagens, eficiência, além de momentos, associações e vias de administrações das drogas estudadas. **Metodologia:** Tratou-se de uma revisão integrativa da literatura científica, com busca na base dados eletrônica Medline (via PubMed). Foram elegíveis estudos do tipo ensaio clínico randomizado, coorte prospectiva, coorte retrospectiva estudos de caso controle e estudos descritivos publicados entre os anos de 2015 e 2021; disponíveis em português ou inglês. **Resultados:** Dos 934 artigos encontrados, 8 artigos foram elegíveis. Os AINEs avaliados foram ibuprofeno, celecoxibe, dexcetoprofeno trametamol, diclofenaco sódico, cetorolaco e paroxibete, em 5 trabalhos os fármacos foram avaliados isoladamente e, nos 3 restantes, em associação com outros medicamentos, apenas a pregabalina isolada e/ou associada com celecoxibe não resultaram em melhora significativa, em relação ao grupo controle, quanto consumo de opioides e eficácia analgésica. **Conclusão:** O ibuprofeno é o fármaco que apresenta maior literatura ratificando seu benefício, apenas o celecoxibe não obteve maior eficiência em comparação a outros tratamentos. Quanto as vias de administração, a via intravenosa foi a mais avaliada e também mais efetiva. O momento mais adequado para o uso dos AINEs aparenta ser o preemptivo. Nenhuma estratégia apresentou, dentro de suas amostras, quaisquer efeitos adversos que contraindicassem o uso de algum dos fármacos.

Palavras-chave: colecistectomia laparoscópica, opioides, anti-inflamatórios não esteroidais, AINEs, analgesia, dor.

ABSTRACT

THE USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AS A STRATEGY TO REDUCE OPIOID USE IN ANALGESIA AFTER LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW. **Introduction:**

Laparoscopic cholecystectomy is the surgical indication for patients with proven gallbladder disease. Inherent in all surgical trauma, pain is an almost certain event in the postoperative period, this state, in some patients, can undergo a transition from the acute phase to a chronic process, which causes anguish and disability, in addition to contributing to the increase in consumption of drugs that have potentially serious adverse effects, in addition to the risk of dependence, such as opioids. The use of drugs with a greater safety profile and which do not present so many risks in the short term, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, within the context of multimodal analgesia, allows for a reduction in the need for opioids and, consequently, in the effects negative of these drugs. **Objectives:** to describe and analyze scientific articles that evaluate the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs as part of analgesic strategies to reduce the need for opioids in the postoperative period of laparoscopic cholecystectomy, advantages and disadvantages, efficiency, in addition to moments, associations and routes of administrations of the studied drugs. **Methodology:** This was an integrative review of the scientific literature, with a search in the electronic database Medline (via PubMed). Randomized clinical trials, prospective cohort, retrospective cohort case-control studies and descriptive studies published between 2015 and 2021 were eligible; available in Portuguese or English. **Results:** Of the 934 articles found, 8 articles were eligible. The NSAIDs evaluated were ibuprofen, celecoxib, dexketoprofen trametamol, diclofenac sodium, ketorolac and parocoxib, in 5 studies the drugs were evaluated alone and, in the remaining 3, in association with other drugs, only pregabalin alone and/or associated with celecoxib did not work. in significant improvement, in relation to the control group, regarding the consumption of opioids and analgesic efficacy. **Conclusion:** Ibuprofen is the drug that has the largest literature confirming its benefit, only celecoxib did not obtain greater efficiency compared to other treatments. As for the routes of administration, the intravenous route was the most evaluated and also the most effective. The most appropriate time for the use of NSAIDs appears to be preemptive. None of the strategies presented, within their samples, any adverse effects that contraindicated the use of any of the drugs.

Keywords: laparoscopic cholecystectomy, opioids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, analgesia, pain.

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

FIGURAS

Figura 1	Atuação dos aines na cadeia do ácido araquidônico.....	21
Figura 2	Desenho do estudo.....	25
Figura 3	Processo metodológico de busca de dados.....	30

QUADROS

Quadro 1	Critério de inclusão e exclusão para seleção dos estudos.....	28
Quadro 2	Artigos selecionados para a revisão.....	31
Quadro 3	Características gerais dos estudos selecionados.....	32

TABELAS

Tabela 1	Avaliação da atividade analgésica, consumo de opioides e efeitos colaterais do grupo ibuprofeno em comparação ao grupo controle no pós-operatório da colecistectomia laparoscópica descritos referentes ao estudo 1.....	33
Tabela 2	Avaliação da atividade analgésica, consumo de opioides e efeitos colaterais do grupo ibuprofeno em comparação ao grupo acetaminofeno e controle no pós-operatório da colecistectomia laparoscópica referentes ao estudo 2.....	35
Tabela 3	Avaliação dos efeitos sob a dor aguda após colecistectomia laparoscópica, consumo de opioides e efeitos colaterais do grupo pregabalina + ibuprofeno em comparação ao grupo pregabalina referentes ao estudo 3.....	36
Tabela 4	Avaliação da comparação dos efeitos da pregabalina, do celecoxibe e a combinação de ambos sob a dor após colecistectomia laparoscópica, consumo de opioides e efeitos colaterais referentes ao estudo 4.....	38
Tabela 5	Avaliação da comparação entre dexcetoprofeno trametamol e diclofenaco sódico quanto à eficácia analgésica, o consumo de opioides e efeitos colaterais no pós-operatório da colecistectomia laparoscópica referentes ao estudo 5.....	39
Tabela 6	Avaliação da comparação entre cetorolaco intraperitoneal, intravenoso e grupo controle quanto à eficácia analgésica, o consumo de opioides e efeitos colaterais no pós-operatório da colecistectomia laparoscópica referentes ao estudo 6.....	40
Tabela 7	Avaliação da eficácia analgésica, do consumo de opioides e terapia de resgate analgésica em pacientes pré-medicados com cetorolaco em comparação a	

acetaminofeno/paracetamol no pós-operatório da colecistectomia laparoscópica referentes ao estudo 7.....42

Tabela 8 Avaliação da eficácia analgésica, do efeito poupador de opioides e da necessidade de mais analgesia em pacientes medicados com acetaminofeno + peditina, parecoxibe ou acetaminofeno isoladamente na dor pós colecistectomia laparoscópica referentes ao estudo 8.....43

Tabela 9 Resumo dos resultados e conclusões referente aos estudos analisados.....44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Anti-inflamatório não esteroidal
IASP	Associação Internacional para o estudo da dor
TRPV1	Receptor de Potencial Transitório Vanilóide tipo 1
TRPM8	Potencial do receptor transitório melastatina 8
NRS	Escala de Estimativa Numérica
VAS	Escala Visual Analógica
PCP	Fenciclidina
COX	Ciclooxigenase
PGG	Prostaglandina
PGH	Prostaglandina H
PGE	Prostaglandina E
PGF	Prostaglandina F
PGI	Prostaglandina I
PGD	Prostaglandina D
TXA	Tromboxano A
CL	Colecistectomia laparoscópica
SRPA	Sala de recuperação pós-anestésica
S-DDD	Doses diárias definidas para fins estatísticos
PRISMA	Principais Itens para Relatar em Revisões Sistemáticas e Meta-análises
IV	Intravenoso
IP	Intraperitoneal
ASA	Sociedade Americana de Anestesiologia
GC	Grupo controle
PCA	Analgesia controlada pelo paciente
VO	Via oral
TRA	Terapia de resgate analgésica
EFA	Efeitos adversos
GI	Grupo ibuprofeno
GA	Grupo acetaminofeno
GP	Grupo pregabalina
GPI	Grupo pregabalina + ibuprofeno
GX	Grupo celecoxibe
GPX	Grupo pregabalina + celecoxibe

GDT	Grupo Dexcetoprofeno trametamol
GDS	Grupo Diclofenaco sódico
GKI	Grupo cetorolaco intraperitoneal
GKV	Grupo cetorolaco intravenoso
GK	Grupo cetorolaco
GAM	Grupo acetaminofeno + peditina
GAD	Grupo acetaminofeno + parecoxibe

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	11
SUMÁRIO.....	13
1. INTRODUÇÃO	15
1.1. Conceitos e visão geral sobre dor e nocicepção.....	15
1.2. Dor pós-operatória, analgesia multimodal e preemptiva	17
1.3. Os opioides e seus mecanismos	18
1.4. Os mecanismos dos aines e o seu uso na analgesia	19
1.5. Colectomia laparoscópica no contexto da colelitíase	21
1.6. A relevância de reduzir o consumo de opioides no contexto da colectomia	23
2. OBJETIVO GERAL	24
2.1. Objetivos específicos	24
3. METODOLOGIA	25
3.1. Desenho do estudo	25
3.2. Tipo de estudo	25
3.3. Instrumento de coleta de dados	26
3.4. Descrição da coleta de dados	26
3.5. Critérios para Inclusão e Exclusão.....	28
3.6. Descrição da análise dos dados	28

4. RESULTADOS.....	29
5. DISCUSSÃO.....	45
6. CONCLUSÃO	51
7. REFERÊNCIAS	52

1. INTRODUÇÃO

1.1. Conceitos e visão geral sobre dor e nocicepção

A Associação Internacional para o Estudo da Dor, em inglês IASP, definiu, em 1979, dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano real ou potencial ao tecido, ou descrita em termos de tal dano”, em 2018, a definição foi atualizada e, em 2020, novamente revisada chegando a definição atual que caracteriza a dor como "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante a uma lesão tecidual real ou potencial." (RAJA; CARR; COHEN; FINNERUP *et al.*, 2020). De forma geral, a possibilidade de se detectar estímulos nocivos tem um papel fundamental na manutenção da vida e funcionamento do organismo, os indivíduos incapazes de perceber estímulos dolorosos, por anormalidades congênitas ou outras condições, perdem a capacidade de adotar mecanismos de proteção contra situações e comportamentos, várias vezes, fatais (BASBAUM; BAUTISTA; SCHERRER; JULIUS, 2009).

A dor, de maneira geral, pode ser organizada em três classes: dor nociceptiva, inflamatória e patológica. A dor nociceptiva fundamenta-se no sistema de proteção fisiológica do aparelho neurobiológico, para detectar e minimizar efeitos nocivos. A dor inflamatória, que também apresenta um componente adaptativo e protetor, se manifesta como um aumento da sensibilidade sensorial pós dano tecidual, o que desencoraja contato ou movimentos exagerados no local afetado, esse tipo de dor se relaciona à ativação do sistema imunológico por lesão ou infecção do tecido (WOOLF, 2010).

A dor patológica, resulta de um funcionamento anormal do sistema nervoso, por danos ao próprio sistema (dor neuropática) ou não (dor disfuncional), deixando de ser uma resposta protetora e assumindo o caráter de dor mal adaptativa (WOOLF, 2010). Em certos pacientes, após lesões nervosas, ao contrário das situações de normalidade, as fibras nociceptivas intactas desenvolvem sensibilidade ao estímulo simpático, promovendo o que é conhecido como dor de manutenção pelo simpático (YAMASHITA, 2001).

Outro meio de se classifica a dor é quanto ao seu caráter agudo ou crônico. Seguindo essa linha, o sistema nervoso é capaz de identificar diversos estímulos mecânicos, térmicos e químicos (ambientais e exógenos), a partir do momento em que esses estímulos se intensificam tem-se a dor aguda. Mediante a persistência do comportamento lesivo, o componente central e periférico amplia esses sinais e promove hipersensibilidade. Já diante de alterações nas vias de dor e sob um contexto de hipersensibilidade, a dor perde sua utilidade como mecanismo de alerta e torna-se crônica e debilitante (BASBAUM; BAUTISTA; SCHERRER; JULIUS, 2009)

De forma geral, a nociceção caracteriza-se pela detecção de estímulos térmicos, mecânicos ou químicos por terminações nervosas livres, conhecidas como nociceptores. Esses nociceptores se excitam a partir de estímulos que atingem uma faixa nociva, sugerindo uma resposta seletiva a estímulos potencialmente prejudiciais. No que tange a classificação, eles podem ser divididos em duas classes relacionadas as fibras mielinizadas e amielínicas (BASBAUM; BAUTISTA; SCHERRER; JULIUS, 2009).

A primeira classe inclui fibras nociceptivas aferentes mielinizados ($A\delta$) de diâmetro médio que se relacionam a dor aguda, localizada ou rápida, e fibras do tipo $A\beta$ de condução rápida que respondem à estimulação inócua (um toque leve, por exemplo). A segunda classe corresponde as fibras C amielínicas, de condução lenta, que são polimodais, assim como as mielinizadas, respondendo tanto ao calor, como a estímulos mecânicos (BASBAUM; BAUTISTA; SCHERRER; JULIUS, 2009).

Dentro desse contexto, estímulos ambientais são identificados pela fibra nervosa aferente primária e encaminhadas, sob forma de corrente elétrica, para o sistema nervoso central. Estimulantes químicos, como capsaicina e outros compostos vanilóides, ativam o canal TRPV1, promovem o processo de despolarização de subconjuntos específicos de nociceptores C e $A\delta$, causando dor em queimação, ou seja, se relacionam a resposta aos estímulos térmicos, juntamente com outros canais de resposta ao frio, a exemplo do TRPM8. Cabe ressaltar que experimentos eletrofisiológicos que estudem diretamente as fibras $A\delta$ em humanos são raros e a sensibilidade à capsaicina, na maioria das vezes, não é determinada (BASBAUM; BAUTISTA; SCHERRER; JULIUS, 2009). No entanto, em roedores 1/3 dos nociceptores que expressam TRPV1 são de Fibra A e ~20% dos neurônios da fibra $A\delta$ co-expressaram TRPV1, além de que em primatas muitos nociceptores de fibra A respondem à capsaicina. Assim, é possível que, em humanos, certa população de nociceptores de fibra A expressem TRPV1, podendo também sofrer ação da capsaicina (HENRICH; MAGERL; KLEIN; GREFFRATH *et al.*, 2015).

Já o estímulo mecânico é possível devido a presença de mecanorreceptores de alto limiar, que estão em fibras C, e do mecanorreceptor $A\delta$ de adaptação lenta, ambos com terminações livres na pele. Ocorrem também mecanorreceptores de baixo limiar, capazes de identificar toque leve, e que estão em fibras que terminam nos pelos da pele. E, por fim, existem as fibras $A\beta$ que detectam textura, vibração e pressões leves, uma vez que inervam células de Merkel, corpúsculos pacinianos e folículos capilares (BASBAUM; BAUTISTA; SCHERRER; JULIUS, 2009).

1.2. Dor pós-operatória, analgesia multimodal e preemptiva

A Sociedade Americana de Anestesiologia, define dor aguda no perioperatório como a dor que acompanha o paciente cirúrgico após um procedimento. Nesse sentido, a má gestão desse fenômeno pode levar a complicações e atrasos no processo de reabilitação (GARIMELLA; CELLINI, 2013). A dor é um evento quase certo em pós cirurgias, sendo controlada, na maioria das vezes, em uma semana, mas alguns pacientes podem sofrer com uma transição desse estado agudo para um processo crônico. A prevalência dessa dor crônica pós-cirúrgica é de, aproximadamente, 10% em todas as cirurgias, sendo um problema de saúde relevante, uma vez que implica em desconforto, angustia e incapacidade, além de contribuir com o aumento do consumo de drogas que apresentam potencial de dependência, como é o caso dos opioides (GLARE; AUBREY; MYLES, 2019).

Dentre o contexto da dor pós-operatória, as ferramentas de avaliação e planejamento são importantes, incluindo histórico, exame físico e plano de controle da dor, além de um preparo adequado do paciente, relacionado aos medicamentos pré-operatórios e outros tratamentos que visam reduzir dor e ansiedade (GARIMELLA; CELLINI, 2013). Nesse sentido, a avaliação da dor é de extrema importância, entretanto, a intensidade desse fenômeno é subjetiva, impossibilitando sua mensuração direta, no geral, escalas são utilizadas com esse objetivo, como é o caso da Escala de Estimativa Numérica (Numeric Rating Scale ou NRS), em que se gradua a sensação de 0-10 (onde 0 geralmente representa nenhuma dor e 10 a pior dor imaginável) ou a Escala Visual Analógica (Visual Analogue Scale - VAS). Essas escalas podem ser utilizadas, por exemplo, para tomada de decisão em relação ao uso de fármacos como os opioides, algo preocupante, visto que a interpretação da dor pode ser compreendida de formas diferentes e varia a depender do paciente, levando ao uso de determinadas substâncias mais potentes em indivíduos que talvez não necessitassem de tal potencial analgésico (MEISSNER; HUYGEN; NEUGEBAUER; OSTERBRINK *et al.*, 2018).

No arcabouço de técnicas para controle da dor pós-operatória, é importante dar enfoque as estratégias multimodais e a analgesia preemptiva. A analgesia multimodal consiste na administração sistêmica de dois ou mais medicamentos, os quais são utilizados de forma a bloquear a percepção de dor atuando no sistema nervoso periférico ou central. Essas combinações são feitas de forma estratégica e contribuem com alívio da dor e redução do consumo, por exemplo, de opioides. As técnicas multimodais permitem menos efeitos colaterais e recuperação mais rápida, ou seja, desfechos mais positivos (GELMAN; GELMANAS; URBANAITE; TAMOSIUNAS *et al.*, 2018).

A analgesia preemptiva consiste na administração de substâncias antes do estímulo doloroso ser aplicado, podendo contribuir para redução substancial da dor ou necessidade de mais fármacos. Essa técnica utiliza fármacos para reduzir a ativação nociceptiva, bloqueando ou diminuindo a ativação de receptores e inibindo tanto o processo de produção como a atividade de neurotransmissores de dor, sendo uma ótima estratégia a curto prazo, especialmente em cirurgias ambulatoriais (GARIMELLA; CELLINI, 2013).

1.3. Os opioides e seus mecanismos

Usado com diversas finalidades, tanto sociais como medicinais, há milhares de anos o extrato do suco da papoula – *Papaver somniferum* – dá origem ao que se conhece como ópio, o qual contém morfina e outros alcaloides relacionados (RANG, 2012). O termo ópio está relacionado a mistura de alcaloides presentes na semente da papoula, os opiáceos se referem aos alcaloides que ocorrem naturalmente no ambiente, a exemplo da morfina ou codeína (TRESCOT; DATTA; LEE; HANSEN, 2008). E, por fim, os opioides são substâncias, endógenas e sintéticas, que possuem ações semelhantes aos da morfina, podendo sofrer bloqueio a partir da ação de antagonistas, como a naloxona (RANG, 2012).

Na década de 1950, foi ventilada pela primeira vez que os opioides promoviam analgesia e os outros efeitos a partir da interação com receptores específicos, isso foi confirmado posteriormente com a produção de moléculas com atividade antagonista (nalorfina e, depois, a naloxona). Os receptores que interagem com os opioides são os seguintes: Mu (μ), Delta (δ), Kappa (κ) e Sigma (σ), sendo receptores acoplados à proteína G. Nesse contexto, os opioides levam a abertura do canal de potássio retificador interno – um canal de potássio específico, além de inibirem a abertura de canais de cálcio controlados por voltagem, o que provoca a redução da excitabilidade neural, por isso, a nível celular, o efeito desses fármacos é inibitório. Através do processo de desinibição, os opioides também aumentam a ação de algumas vias neuronais. Analisando o contexto bioquímico os 4 receptores inibem a adenilil ciclase, levando à ativação da MAP quinase. Esse efeito bioquímico, se relacionam a adaptações de longo prazo promovidas pela ativação prolongada, no caso dos receptores μ , isso pode ser a resposta para a dependência física. Em geral, a maioria dos receptores compartilham efeitos semelhantes, as respostas diferentes se dão, principalmente, pela distribuição anatômica heterogênea no SNC (RANG, 2012; TRESCOT; DATTA; LEE; HANSEN, 2008).

Os receptores Mu (μ) podem ser identificados no tronco cerebral e tálamo medial, sendo: analgesia supraespinhal, depressão respiratória, euforia, sedação, diminuição da motilidade gastrointestinal e dependência física os efeitos promovidos a partir desse receptor. O Delta (δ)

localizam-se, especialmente, no cérebro e seus efeitos não são muito bem explorados, mas estão relacionados a ações psicomiméticas e disfóricas. Receptores Kappa (κ) estão presentes nas áreas límbicas, diencefálicas, tronco encefálico e medula espinhal e possuem efeitos de analgesia espinhal, sedação, dispneia, dependência, disforia e depressão respiratória. Por fim, o receptor Sigma (σ), atualmente considerado local-alvo para a fenciclidina (PCP) e seus análogos e não um receptor, que atua a partir de efeitos psicomiméticos, disforia e depressão induzida por estresse (TRESCOT; DATTA; LEE; HANSEN, 2008). A partir da análise de cepas de camundongos transgênicos, que não possuíam três dos receptores, identificou-se que os principais efeitos farmacológicos da morfina, incluído a capacidade analgésica, se relacionam ao receptor (μ) (RANG, 2012). A partir dos avanços nas técnicas de biologia molecular, foram descobertos subtipos dos receptores μ , δ e κ , além de outros denominados receptores ϵ (épsilon), ζ (zeta), ι (iota) e λ (lambda), demonstrando a complexidade desse assunto que ultrapassa o conhecimento dos receptores já mais estudados (MARTINS, 2012).

1.4. Os mecanismos dos aines e o seu uso na analgesia

Hipócrates, por volta de 500 a.C., já descrevia potenciais terapêuticos sobre a casca e as folhas do salgueiro na dor e febre. Em 1830, foi isolado o salicilato da casca dessa planta, seguindo da descoberta da aspirina (ácido acetil-salicílico) por Felix Hoffman, em 1897 (BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020). Atualmente, existem mais de 50 tipos de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) diferentes disponíveis no mundo (RANG, 2012). Classicamente, a classificação dos AINEs era realizada tendo como base aspectos químicos de sua estrutura, sendo derivados dos ácidos salicílico, acético, enólico, antranílico ou propiônico. Posteriormente, foi possível promover uma classificação analisando-se a seletividade desses fármacos para inibir as enzimas ciclooxigenase/prostaglandina-endoperóxido sintase. Por fim, é possível, ainda, uma organização utilizando a meia-vida como parâmetro. Os AINEs representam 5% de todos os medicamentos receitados, o que demonstra sua intensa popularidade no mundo. Apesar da grande diversidade, os AINEs possuem efeitos semelhantes, sendo utilizados, principalmente, no tratamento da dor e estados inflamatórios (BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020).

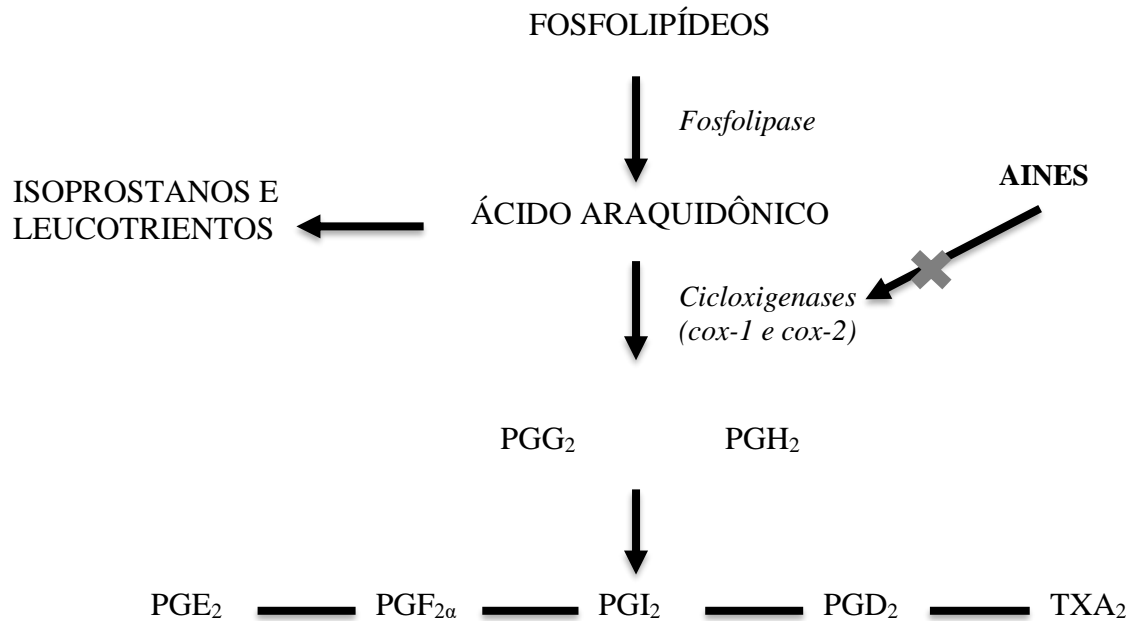
Os principais efeitos dos AINEs se relacionam com a inibição da oxidação do ácido araquidônico, atuando nas isomorfias COX-1 e COX-2 das ciclooxigenases (COXs). Essas isoformas atuam com duas atividades catalíticas, incorporando 2 moléculas de oxigênio à cadeia araquidônica, formando a prostaglandina 2 (PGG₂), a etapa dioxigenase, e fazendo a conversão

de PGG2 em PGH2, peroxidase, permitindo a conversão para outros prostanoides (**a figura 1 sintetiza esse mecanismo**). A maioria dos AINEs inibe só a etapa inicial de dioxigenação, eles são inibidores competitivos reversíveis que penetram no canal hidrofóbico da COX e formam pontes de hidrogênio, o que impede a entrada dos ácidos graxos (substratos) no domínio catalítico. Nesse contexto, a alteração de algum aminoácido na estrutura de entrada do canal na COX-2 possibilita um “bolsão lateral”, diferente do que é visto na COX-1, isso explica a seletividade de alguns desses anti-inflamatórios para a isoforma COX-2 (RANG, 2012).

Os AINEs possuem, basicamente, 3 efeitos terapêuticos principais anti-inflamatório, analgésico e antipirético. A ação anti-inflamatória ocorre devido à redução da prostaglandina E2 e da prostaciclina, diminuindo vasodilatação e, por consequência, edema. A analgesia se relaciona, também, com a redução das prostaglandinas, uma vez que isso implica em menos sensibilização nervosa nociceptivas aos mediadores, a exemplo da bradicinina e a 5-hidroxitriptamina. Por fim, o efeito antipirético ocorre com o impedimento, promovido pelos AINEs, do mecanismo de ação da interleucina-1 no hipotálamo, o qual consiste na liberação de prostaglandinas para elevar o ponto de ajuste da temperatura corporal (RANG, 2012). Dentre os efeitos negativos dos AINEs estão: risco para mucosa gástrica e lesões do intestino delgado, risco cardiovascular (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, hipertensão e insuficiência cardíaca), risco de lesão renal, hepatotoxicidade e hemorragia intracerebral, embora os dois últimos bem mais raros (BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020).

Em relação aos efeitos adversos citados, é muito importante ressaltar que eles estão relacionados ao uso extenso na população idosa, que é mais vulnerável, e por tempo prolongado (RANG, 2012). Além disso, comparando AINEs com opioides, percebe-se vários eventos de dependência relacionados ao último, o que não acontece com os anti-inflamatórios não esteroidais. É evidente, então, a segurança desses fármacos e o risco muito maior em analgesias baseadas no uso extensivo apenas de opioides (BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020). Assim, a utilização de AINEs em regimes multimodais e em doses seguras, são responsáveis por melhoras em escores de dor, redução da necessidade de narcóticos e diminuição de efeitos indesejados. Por esse motivo, diversos autores sustentam a utilização dessa classe de fármacos nas estratégias multimodais de analgesia no contexto operatório, sendo evitados apenas em casos de contraindicações com alto nível de evidência (GELMAN; GELMANAS; URBANAITE; TAMOSIUNAS *et al.*, 2018).

Figura 1: Atuação dos aines na cadeia do ácido araquidônico



Fonte: elaborado pelo autor com base em BINDU et al., 2020.

1.5. Colectomia laparoscópica no contexto da colelitíase

Nos Estados Unidos da América, entre 20 a 25 milhões de americanos possuem ou terão cálculos biliares, o que representa de 10% a 15% da população adulta e constitui-se como uma das principais causas de internações hospitalares que envolvem condições gastrointestinais (STINTON; SHAFFER, 2012). Entre 3% a 10% dos pacientes com dor abdominal apresentam colecistite aguda, acima de 50 anos essa taxa sobe para 20,9% (KIMURA; TAKADA; KAWARADA; NIMURA *et al.*, 2007). No contexto brasileiro, usando dados do Rio Grande do Sul, entre os anos de 2011 a 2013, 60.517 internações por colecistite e colelitíase tiveram seu pagamento registrado no serviço de saúde pública do estado, isso representa uma média anual de 20.172 internações ou 18,86 por 10.000 habitantes/ano (NUNES, 2016). Dados mais gerais, demonstram que, entre 2008 e 2017, a taxa de colelitíase cresceu 24%, na população brasileira, sendo sua prevalência, em 2017, de 125/100 mil habitantes (GRACIANO; SQUEFF, 2019).

No geral, a colectomia é a indicação cirúrgica para pacientes com doença comprovada da vesícula biliar, sendo as recomendações da modalidade laparoscópica as mesmas da aberta (E. CHRISTOPHER ELLISON, 2017). Um estudo realizado durante o período de 19 anos, entre os anos de 1995 e 2013, no estado de Nova York – EUA, analisou as estatísticas de 711.406 registros de colectomias, sendo 89,58% dessas (637.308) na modalidade laparoscópica. A partir dos dados constatou-se que a colecistite calculosa

permaneceu sendo a principal indicação para a colecistectomia laparoscópica (CL), apesar de uma redução de 20,09% da frequência ao longo dos anos. Outras indicações observadas foram cólica biliar, colecistite acalculosa, pancreatite por cálculo biliar e discinesia biliar, que apresentaram aumento de 54,96%; 94,24%; 107,48 % e 331,74%, respectivamente (ALLI; YANG; XU; BATES *et al.*, 2017).

Dentre as contraindicações para a colecistectomia, estão a obstrução do intestino delgado secundária a fleo biliar, coagulopatia e comorbidades que impeçam a realização do processo cirúrgico, o risco maior durante o procedimento abrangem histórico de cirrose com hipertensão portal, cirurgia abdominal prévia com aderências e colecistite gangrenosa aguda. Com o avançar dos anos e o aumento da experiência dos cirurgiões na técnica minimamente invasiva, as contraindicações relativas estão diminuindo (E. CHRISTOPHER ELLISON, 2017).

Um estudo que avaliou 145 pacientes da sala de recuperação pós-anestésica (SRPA), no qual se comparava a dor pós-operatória em laparoscopias e laparotomias, constatou que 46% da amostra relatou dor intensa (47,4% dos pós-laparotomizados e 44,9% dos pacientes pós-laparoscópicos). Os indivíduos com dor pós-laparoscópica demandavam 33% a mais de analgésicos e relatavam dor mais intensa nas primeiras 4 horas, em comparação às laparotomias. Após 9 horas a situação se inverte e com 24 horas pacientes submetidos a técnica menos invasiva relatavam menos dor e necessidade de sedação. A explicação para esse nível maior de dor inicialmente deve-se a fatores como a pressão de CO₂ no abdômen, o sangue deixado no abdômen após a cirurgia e a irritação diafragmática (EKSTEIN; SZOLD; SAGIE; WERBIN *et al.*, 2006).

Dentro desse contexto de dor pós-operatória e demanda de analgésicos, as estratégias, geralmente, não são fixas e envolvem parâmetros com cirurgia, intensidade da dor, estado do paciente, parâmetros clínicos, capacitação dos profissionais, efeitos adversos e uma análise risco-benefício. Além disso, podem incluir técnicas como a analgesia controlada pelo paciente, em que uma bomba de infusão permite que o paciente, de forma manual, consiga doses adicionais de analgésico. No geral, vários fármacos podem ser utilizados para a redução da dor pós-operatórias, entre eles os anti-inflamatórios e, especialmente, os opioides que, desde a descoberta, são amplamente utilizados para o alívio de dor aguda e crônica (YAMASHITA, 2001). Muitos estudos já avaliam que os anti-inflamatórios não esteroidais em conjunto com opioides se relacionam a menos dor ou consumo de opioides, no pós-operatório, do que os opioides isoladamente (CHOU; GORDON; DE LEON-CASASOLA; ROSENBERG *et al.*, 2016).

1.6. A relevância de reduzir o consumo de opioides no contexto da colecistectomia

Os cálculos biliares constituem um problema de saúde extremamente comum, acometendo de 10% a 15% da população norte-americana, no Brasil, a prevalência dessa condição foi de 125/100 mil habitantes, em 2017. Esses percentuais justificam o alto número de procedimentos cirúrgicos realizados, fazendo com que a colecistectomia, nos Estados Unidos, seja realizada 750000 vezes por ano (GRACIANO; SQUEFF, 2019; STINTON; SHAFFER, 2012). Neste contexto, inerente a toda intervenção cirúrgica, ainda que por técnicas menos invasivas, são necessários protocolos para o controle da dor pós-operatória.

Sob o viés desta condição clínica, o uso de analgésicos é essencial, visto que as sensações álgicas podem limitar a deambulação, ventilação pulmonar e favorecer, respectivamente, a ocorrência de tromboembolismo e atelectasia. Assim, o uso fracionado de opioides como morfina, tramadol e fentanil apresenta benefício satisfatório no controle da dor (YAMASHITA, 2001). Esse tipo de informação ajuda a compreender o motivo do consumo de opioides ter sofrido um aumento significativo nos últimos 20 anos em todo o mundo. No Brasil, as doses diárias definidas para fins estatísticos (S-DDD) de opioides foram de 193 entre os anos 2001-03 para 342 nos de 2011-13, o que, apesar de não figurar entre os países com maiores usos desses fármacos como EUA, Canada, Austrália e países da Europa Ocidental, representa um crescimento significativo (BERTERAME; ERTHAL; THOMAS; FELLNER *et al.*, 2016).

Entretanto, apesar da eficácia analgésica, os opioides estão relacionados a uma série de efeitos adversos entre eles sedação, constipação, vômitos, prurido devido à liberação de histamina, outros sintomas mais graves como depressão respiratória, além da possibilidade de tolerância e dependência (RANG, 2012). Aprofundando a problemática da dependência, dados epidemiológicos da Pesquisa Nacional sobre Uso de Drogas e Saúde de 2012, no Estados Unidos da América, indicam que 12,5 milhões de americanos relatam abuso de opioides. Além dos dados dessa pesquisa, outras estatísticas indicavam aumento de 4 vezes nas taxas de overdose acidental de opioides prescritos e 5 vezes mais admissões para o tratamento de dependentes desses fármacos entre os anos de 2000 a 2010 (BRADY; MCCAULEY; BACK, 2016).

Tendo em vista todo esse contexto, a utilização de fármacos com um perfil de segurança mais consolidado e que não apresentam tantos riscos a curto prazo, especialmente dependência, como é o caso dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), se configura como uma boa estratégia para reduzir a necessidade do uso de opioides e, conseqüentemente, mitigar os efeitos negativos destes fármacos. Desse modo, esse trabalho se justifica devido ao fato do emprego de

AINEs contribui para a redução do uso dos opioides na analgesia pós-operatória, sendo a análise da sua utilização no contexto da colecistectomia laparoscópica, uma das cirurgias mais realizadas na atualidade, um excelente meio para tentar analisar a eficiência desses protocolos, caracterizar melhores estratégias e possibilitar a extrapolação para outros procedimentos.

2. OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão sobre o emprego de anti-inflamatórios não esteroidais como parte das estratégias analgésicas para a redução da necessidade de opioides no pós-operatório da colecistectomia laparoscópica.

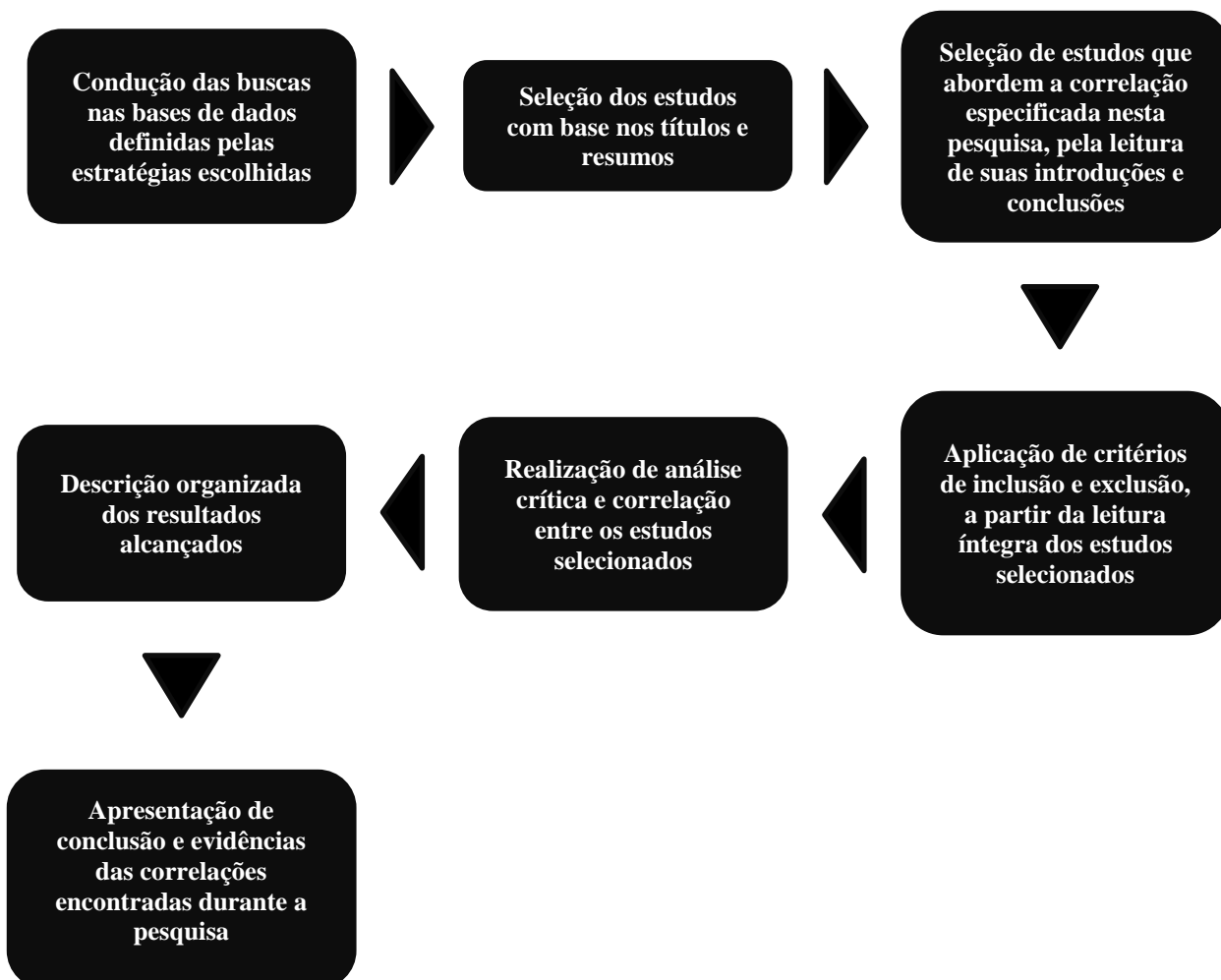
2.1. Objetivos específicos

- Descrever, com base na literatura, quais anti-inflamatórios não esteroidais podem ser utilizados como complemento ou alternativa na analgesia multimodal, a fim de reduzir o consumo de opioides, no contexto da colecistectomia laparoscópica.
- Analisar vantagens e desvantagens da utilização dos AINEs, bem como sua eficiência em reduzir a dor e a necessidade de opioides nas estratégias analgésicas pós colecistectomia laparoscópica.
- Avaliar o contexto pós-operatório da colecistectomia laparoscópica, momentos, associações e vias de administração escolhidas para o uso de ANIEs na analgesia.

3. METODOLOGIA

3.1. Desenho do estudo

Figura 2: Desenho do estudo



Fonte: Elaborado pelo autor.

O estudo constitui-se de uma revisão integrativa da literatura dirigida para trabalhos que correlacionem o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, dentro do contexto da colecistectomia laparoscópica, com o consumo de opioides no pós-operatório, além de artigos que apresentem a eficiência dessas alternativas terapêuticas na conjuntura apresentada. Foram analisados artigos publicados durante o período de 2015 a 2021.

3.2. Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura científica, de caráter quali-quantitativa, tendo em vista a apresentação de dados sobre o nível de consumo de drogas e scores de dor, além de aspectos qualitativos dos artigos selecionados (GÜNTHER, 2006). O estudo foi

desenvolvido a partir do método descritivo de busca e análise crítica, de pesquisas que correlacionem o uso de anti-inflamatórios não esteroidais nas estratégias analgésicas, dentro do contexto da colecistectomia laparoscópica, com o consumo de opioides no pós-operatório, avaliando a eficiência dessas alternativas terapêuticas. A condução do estudo deu-se baseada em adaptações de aspectos do método de revisão sistemática PRISMA (Principais Itens para Relatar em Revisões Sistemáticas e Meta-análises).

A construção da pergunta de pesquisa deu-se com base na estratégia PICO, representando um acrônimo para designar **P**aciente, **I**ntervenção, **C**omparação e “**O**utcomes” (desfecho), permitindo a definição adequada das informações necessárias para a adequação e sistematização do trabalho de pesquisa (SANTOS; PIMENTA; MOACYR, 2007).

O PICO do estudo consiste em:

P: Pacientes submetidos a colecistectomia laparoscópica

I: Uso de anti-inflamatórios não esteroidais

C: Uso de opioides

O: Redução do consumo de opioides no pós-operatório

Logo, “Estratégias analgésicas baseadas no emprego de anti-inflamatórios não esteroidais podem reduzir o uso de opioides após a colecistectomia laparoscópica?”

3.3. Instrumento de coleta de dados

A busca pelos artigos ocorreu entre os dias 5-10 de janeiro de 2022 e foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: Medline (via PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), FDA (Food and Drug Administration), disponíveis online, publicados no período de 2015 a 2021, e acessíveis via Internet. Contudo, as buscas nas bases de dados SciELO, LILACS e FDA resultaram em artigos duplicados e já disponíveis na plataforma PubMed, fazendo com que essa tenha sido escolhida como definitiva para a revisão.

3.4. Descrição da coleta de dados

Foram buscados estudos científicos, publicados entre agosto de 2015 e agosto de 2021, os quais o tema principal relacionava-se com estratégias analgésicas que incluíam AINEs na terapêutica para pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica e que, dentro do contexto do estudo, seja verificada o consumo de fármacos opioides, analisando também a eficiência dos AINEs no controle da dor, além das vias, momentos de usos, associações e feitos colaterais dessas técnicas multimodais.

Os descritores foram selecionados a partir das definições encontradas nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e a busca dos artigos foi possível pela divisão dos descritores em 4 grupos, utilizando-se dos operadores booleanos para a combinação de termos. Então, utilizou-se os seguintes descritores, em inglês: “laparoscopic cholecystectomy AND nsaid”; “laparoscopic cholecystectomy AND analgesia”; “laparoscopic cholecystectomy AND opioid” e “laparoscopic cholecystectomy AND pain control”. Anteriormente, a busca foi realizada nos bancos de dados com os descritores, em português: “Colecistectomia laparoscópica E aines”; “Colecistectomia laparoscópica E analgesia”; “Colecistectomia laparoscópica E opioides” e “Colecistectomia laparoscópica E controle da dor”, além dos mesmos termos também em espanhol, porém só foi obtido sucesso nas buscas em inglês.

Após a busca, deu-se início a leitura dos títulos encontrados pós pesquisa automática, todos os artigos selecionados pelos títulos, a partir das 4 estratégias de pesquisa, foram submetidos a leitura dos resumos, foram excluídos aqueles que não possuíam relação com o assunto da pesquisa.

Finalizada a etapa inicial, iniciou-se a leitura integral dos artigos e foram selecionados aqueles que se encaixavam nos critérios de inclusão previamente estabelecidos (**Quadro 01**). A partir da leitura foi possível filtrar e excluir aqueles estudos que não atendiam ao enfoque deste trabalho. Todos os artigos foram analisados e tiveram um resumo correspondente elaborado, então, seus resultados foram combinados e agrupados através da utilização de planilhas eletrônicas na ferramenta Excel.

3.5. Critérios para Inclusão e Exclusão

QUADRO 1

Critério de inclusão e exclusão para seleção dos estudos

Critérios de inclusão

- 1. Estudos que associem o uso de anti-inflamatórios não esteroidais nas estratégias analgésicas com o consumo de opioides na colecistectomia laparoscópica.**
- 2. Ensaio clínico randomizado, coorte prospectiva, coorte retrospectiva estudos de caso controle, estudos descritivos que associem anti-inflamatórios não esteroidais com o consumo de opioides no contexto da colecistectomia laparoscópica.**
- 3. Estudos publicados entre os anos de 2015 e 2021.**
- 4. Pesquisas publicadas em inglês ou português.**

Critérios de exclusão:

- 1. Estudos que avaliavam AINEs ou opioides isoladamente.**
 - 2. Estudos em que os AINEs não faziam parte da terapêutica avaliada.**
 - 3. Estudos em que o consumo de opioides não foi analisado.**
 - 4. Impossibilidade de acesso ao texto na íntegra.**
 - 5. Estudos duplicados.**
-

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.6. Descrição da análise dos dados

O estudo foi conduzido baseando-se em adaptações de aspectos do método de revisão sistemática PRISMA, quanto à busca e recuperação de pesquisas, armazenamento bibliográfico, e a correlação e detalhamento dos dados a serem apresentados.

Buscando realizar a análise e correlação entre os estudos, foram levadas em consideração bibliografias que correlacionavam opioides e AINEs no contexto operatório da colecistectomia laparoscópica, utilizando o método “Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises” (GALVÃO, 2015). Além disso, foram checados alguns pontos de observação entre os estudos, sendo estes: Palavras-chave; Ano de publicação; Autor; Journal; Bases de dados; e Referências (pesquisas consultadas pelos estudos).

Posteriormente, foi realizada uma análise e categorização dos dados encontrados, permitindo a comparação do conteúdo, no sentido de evidenciar se o consumo de opioides é reduzido ou não com a utilização de terapêuticas analgésicas que incluam os AINEs, dentro da

conjuntura da colecistectomia laparoscópica, além da efetividade no controle da dor dessas estratégias. Fatores como via e momento de administração, associações e efeitos colaterais, em relação ao contexto dos AINEs, foram agrupados e analisados de forma comparativa. Dessa forma, apresentou-se, de maneira descritiva, todos esses resultados. Todos os possíveis vieses metodológicos, ou hipóteses adversas encontradas nos artigos foram devidamente descritas na redação deste trabalho.

4. RESULTADOS

Seguindo a metodologia de busca previamente definida e as implicações anteriormente descritas, considerou-se os resultados encontrados na base de dado Medline/Pubmed. Ao utilizar a combinação de descritores (1) “laparoscopic cholecystectomy AND nsaid”, a base de dados retornou 36 artigos; usando (2) “laparoscopic cholecystectomy AND analgesia”, 230 artigos; com (3) “laparoscopic cholecystectomy AND opioid”, foram encontrados 218 artigos e, por fim, com os descritores (4) “laparoscopic cholecystectomy AND pain control”, 450 artigos.

Após a etapa inicial de busca através dos descritores, foram selecionados aqueles artigos que apresentavam em seu título fármacos da classe dos AINEs, que avaliavam o uso desses medicamentos como estratégia no controle de dor pós-operatória da colecistectomia laparoscópica e artigos que correlacionavam esse contexto ao consumo de opioides. Nesse sentido, do total de 934 artigos encontrados, nos 4 grupos de pesquisa, foram selecionados 52 pelo título, sendo 13, 17, 9 e 13, pertencentes as buscas com combinações de descritores 1, 2, 3 e 4, respectivamente.

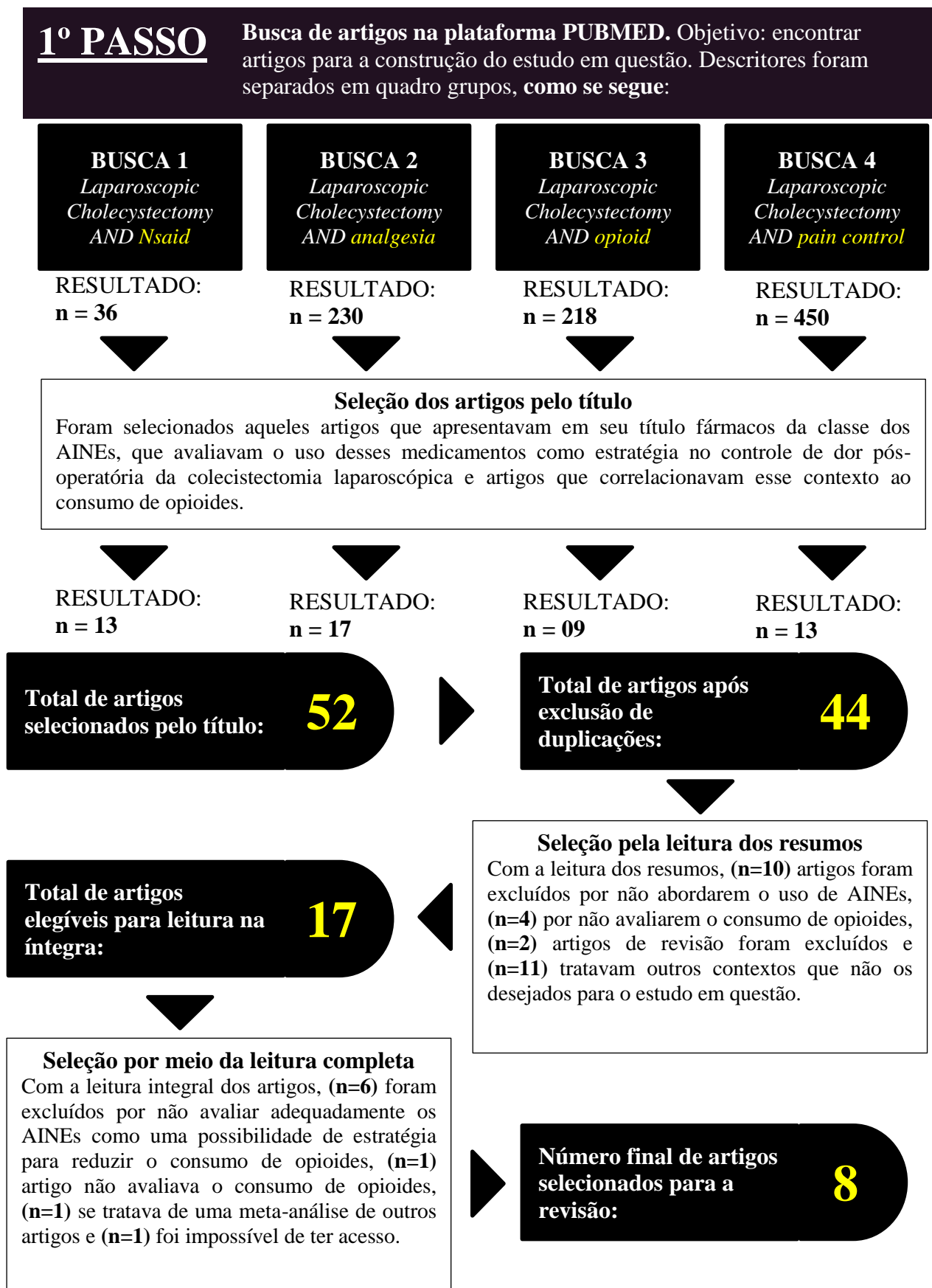
Após exclusão de 8 artigos duplicados, 44 artigos foram elegíveis para a próxima etapa e tiveram seus resumos avaliados. Nessa etapa, 10 artigos foram excluídos por não abordarem o uso de AINEs, 4 por não avaliarem o consumo de opioides, 2 artigos de revisão foram excluídos e 11 tratavam outros contextos que não os desejados para o estudo em questão. Ao fim dessa etapa, 17 artigos foram selecionados para a leitura integral.

Uma vez realizada a leitura integral dos 17 artigos selecionados 9 foram excluídos, restando outros 8 para a construção do trabalho. Dos artigos excluídos, 6 não faziam a avaliação dos AINEs como uma possibilidade de estratégia para reduzir o consumo de opioides e avaliava outro contexto ligado ao fármaco, 1 artigo não avaliava o consumo de opioides na conjuntura operatória em questão, 1 percebeu-se que se tratava de uma meta-análise de outros artigos e 1 foi impossível de prosseguir com o acesso na íntegra.

A aplicação metodológica e os resultados encontrados, bem como a seleção e exclusão dos artigos, estão esquematizados na **Figura 3**, a apresentação dos artigos selecionados estão

presentes no **Quadro 2** e as características gerais dos artigos estão no **Quadro 3**.

Figura 3: Processo metodológico de busca de dados.



Fonte: elaborado pelo autor.

Quadro 2 - Artigos selecionados para a revisão

ID	Título do Artigo	Primeiro Autor	Ano	País e revista
1	Effects of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy	Ahiskalioglu, EO et al.	2017	Turquia (Medicine Baltimore)
2	A randomized, placebo-controlled, double-Blind Study that evaluates efficacy of intravenous ibuprofen and acetaminophen for postoperative pain treatment following laparoscopic cholecystectomy surgery	Ekinci, M et al.	2020	Turquia (Journal of Gastrointestinal Surgery)
3	Effects of single-dose preemptive pregabalin and intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy	Karaca, O et al.	2019	Turquia (Journal of Investigative Surgery)
4	The effect of pregabalin and celecoxib on the analgesic requirements after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial	Gurunathan, U et al.	2016	Austrália (Journal of Anesthesia)
5	Comparison of postoperative analgesic efficacy of intraoperative single-dose intravenous administration of dexketoprofen trometamol and diclofenac sodium in laparoscopic cholecystectomy	Anıl, A et al.	2016	Turquia (Journal of Clinical Anesthesia)
6	Intraperitoneal ketorolac for post-cholecystectomy pain: a double-blind randomized controlled trial	Murdoch, J et al.	2016	Canada (Canadian Journal of Anesthesia)
7	Reduced anaesthetic requirements and postoperative analgesics in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: premedication with intravenous paracetamol versus ketorolac, a double blind and randomised clinical trial	Medina-Vera, AJ et al.	2017	Venezuela (Revista Española de Anestesiología y Reanimación)
8	Comparison of analgesic efficacy of acetaminophen monotherapy versus acetaminophen combinations with either pethidine or parecoxib in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized prospective study	Mulita, F et al.	2021	Grécia (Journal: Med Glas Zenica)

Legenda: ID: identificação.

Fonte: elaborado pelo autor.

Quadro 3 - Características gerais dos estudos selecionados.

ID	Tipo de estudo	AINE avaliado, dose e via	Associações feitas	Momento de aplicação
1	Prospectivo, randomizado e duplo- cego	Ibuprofeno 400 mg IV	-	Preemptiva
2	Prospectivo, randomizado, controlado por placebo e duplo-cego	Ibuprofeno 800 mg IV	-	Preemptiva
3	Prospectivo, randomizado e duplo- cego	Ibuprofeno 800 mg IV	Ibuprofeno + pregabalina	Preemptiva
4	Prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Celecoxibe 400 mg Oral	Celocoxibe + pregabalina	Preemptiva
5	Prospectivo e randomizado	Dexcetoprofeno Trometamol 50 mg IV Diclofenaco Sódico 75 mg IV	-	Intraoperatório
6	Prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Cetorolaco 30 mg IP Cetorolaco 30 mg IV	-	Intraoperatório
7	Prospectivo, randomizado e duplo- cego	Cetorolaco 30 mg IV	-	Preemptiva
8	Prospectivo e randomizado	Parocoxibe 40 mg IV	Parecoxibe + acetaminofeno	Pós-operatório

Legenda: ID: identificação; IV: intravenoso; IP: intraperitoneal; - não há dados disponíveis;

Fonte: elaborado pelo autor.

O estudo 1, de Ahiskalioglu, EO et al. (2017), buscou avaliar o consumo de opioides e a dor aguda no pós-operatório da colecistectomia laparoscópica com o uso de 400 mg de ibuprofeno intravenoso (IV) de maneira preemptiva.

O ensaio foi prospectivo, randomizado e duplo-cego, em que 60 pacientes em estágio I e II da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), com idades presentes no intervalo de 18 e 65. Os participantes foram divididos em dois grupos, um recebeu 100 ml de solução salina IV 30 minutos antes do procedimento, grupo controle (GC), e o outro 400 mg de ibuprofeno, grupo ibuprofeno (GI). Foram, também, instruídos antes do procedimento cirúrgico, quando a escala visual analógica de dor (EVA) para classificação da mesma e avaliados por ela 30 minutos e 1, 2, 4, 8, 12 e 24 horas após o procedimento. Aqueles pacientes que apresentavam escorem EVA superiores a 4 recebiam analgesia de resgate com 25 mg de meperidina

Os pacientes, após o procedimento cirúrgico, foram conectados a um dispositivo de analgesia controlada pelo paciente (PCA) na sala de recuperação, o qual administrava fentanil sem infusão basal e por um período de 24h, numa concentração de 10 mcg, bloqueio de 10 minutos e dose em bolus de 25 mcg. Os efeitos colaterais do fentanil utilizado na analgesia e do ibuprofeno administrado foram monitorados e registrados.

Como resultado, os escores EVA em repouso e movimento foram menores no GI, em relação ao GC em todos os períodos ($p < 0,05$). O consumo total de fentanil, em 24 horas, foi inferior no GI em comparação ao GC ($p < 0,001$). Em comparação ao GI, o uso de analgésico de resgate teve valor estatístico significativamente maior no GC ($p = 0,012$). Por fim, dentre os efeitos adversos, náuseas/vômitos foram maiores nas primeiras 24 horas entre o GC em relação ao GI ($p = 0,024$). A **Tabela 1** demonstra os dados pós-operatórios em relação aos parâmetros analisados.

Tabela 1: Avaliação da atividade analgésica, consumo de opioides e efeitos colaterais do grupo ibuprofeno em comparação ao grupo controle no pós-operatório da colecistectomia laparoscópica descritos referentes ao estudo 1.

	GC (n=30)	GI (n=30)
EVA 24h	1,43 ± 1,17	0,70 ± 0,53*
OPI 24h (µcg de fentanil)	553,00 ± 257,04	303,33 ± 132,08**
TRA (mg meperidina)	350	125*
EFA (nº de pacientes com náuseas/vômitos)	13	5*

Legenda: GC: grupo controle; GI: grupo ibuprofeno; N: número de pessoas no grupo; EVA 24h: escala visual analógica decorridos 24 horas; OPI 24h: consumo de opioide decorridos 24 horas; TRA: terapia de resgate analgésica; EFA: efeitos adversos.

* GC > GI ($p < 0,05$), ** GC > CI ($p < 0,001$)

Fonte: adaptado pelo autor a partir de Ahiskalioglu, EO et al. (2017).

O trabalho 2, de Ekinçi, M et al. (2020), trata-se de um estudo randomizado, controlado por placebo e duplo-cego que objetivou analisar a eficácia do ibuprofeno 800 mg IV em comparação com o acetaminofeno IV no contexto da dor pós-operatória na CL.

O estudo contou com 90 pacientes classificados em ASA I e II com idades entre 18 e 70 anos. Os participantes foram divididos em 3 grupos, o grupo ibuprofeno (GI) que recebeu 800 mg de ibuprofeno IV diluídos em 100 ml de solução salina, o grupo acetaminofeno (GA) recebeu 1000 mg de acetaminofeno IV e o grupo controle (GC) recebeu 100 ml de solução salina normal 30 minutos antes da cirurgia.

Antes do procedimento, todos os participantes foram orientados quanto a EVA e, no pós-operatório, conectados ao dispositivo PCA que foi preparado com uma dose de 10 mcq de fentanil, sem infusão basal, dose em bolus de 20 mcq e tempo de bloqueio de 20 minutos, tudo isso por 24 horas. Meperidina 0,25 mg/kg IV foi aplicada, como estratégia analgésica de resgate, em pacientes com o escore EAV igual ou superior a 4. Todo tipo de efeito adverso relacionados aos medicamentos usados durante o estudo foram registrados.

A partir dos resultados, verificou-se que os escores EVA do GI e do GA foram inferiores ao GC em todos os períodos avaliados ($p < 0,05$). Ainda nesse contexto, o GI teve os escores EVA significativamente menores que o GA em todos os momentos ($p < 0,05$). Em relação ao consumo de opioides, esse foi superior no GC em comparação aos outros grupos ($p < 0,05$). Além disso, o GI registrou menores consumos em relação ao GA em todos os períodos ($p < 0,05$).

Sobre a necessidade de medicação de resgate, no GI esse parâmetro foi estatisticamente menor do que todos os outros grupos ($p < 0,001$). Por fim, ao se tratar de efeitos adversos, o GC registrou maior incidência de náuseas e prurido que os outros grupos ($p < 0,05$), já os representantes do GI tiveram uma menor incidência de náuseas do que os do GA ($p < 0,05$). A **Tabela 2** apresenta os dados relativos aos parâmetros anteriormente citados.

Tabela 2: Avaliação da atividade analgésica, consumo de opioides e efeitos colaterais do grupo ibuprofeno em comparação ao grupo acetaminofeno e controle no pós-operatório da colecistectomia laparoscópica referentes ao estudo 2.

	GC (n=30)	GA (n=30)	GI (n=30)
EVA 24h	1,70 ± 0,59	1,16 ± 0,79	0,26 ± 0,44*
OPI 24h (mcq de fentanil)	566,33 ± 126,23	342,33 ± 65,59	215,66 ± 97,26*
TRA (nº de solicitações S/N)	20/10	21/09	1/29**
EFA (nº participantes com náuseas/vômitos e prurido)	27 ^a	20 ^b	4 ^{c*}

Nota: a avaliação da terapia de resgate analgésica deu-se pelo número de participantes que solicitaram/número de pacientes que não solicitaram.

Legenda: GC: grupo controle; GA: grupo acetaminofeno; GI: grupo ibuprofeno; N: número de pessoas no grupo; EVA 24h: escala visual analógica decorridos 24 horas; OPI 24h: consumo de opioide decorridos 24 horas; TRA: terapia de resgate analgésica; EFA: efeitos adversos.

^a 12 participantes com náusea, 8 participantes com vômito, 7 participantes com prurido;

^b 9 participantes com náusea, 8 participantes com vômito, 3 participantes com prurido;

^c 2 participantes com náusea, 2 participantes com vômito;

* GC > GA > GI (p < 0,05), ** GA=GC > GI (p < 0,001), “=” indica ausência de relevância estatística (p > 0,05)

Fonte: adaptado pelo autor a partir de Ekinci, M et al. (2020).

O artigo 3, de Karaca, O et al. (2019), objetivou atestar os efeitos da pregabalina preemptiva em dose única e do ibuprofeno IV no contexto da dor aguda após CL e também avaliar o consumo de opioides nessa conjuntura. Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego, o qual avaliou 59 pacientes estágios I e II ASA, com idades entre 20 e 64 anos.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, o grupo pregabalina (GP) recebeu 100 ml de solução salina IV 30 minutos antes do procedimento cirúrgico e 150 mg de pregabalina por via oral 1 hora antes da anestesia. Já o grupo pregabalina + ibuprofeno (GPI) recebeu 800 mg de ibuprofeno IV diluídos em 100 ml de solução salina 30 minutos antes do procedimento e 150 mg de pregabalina por via oral 1h antes da anestesia.

Anteriormente a cirurgia, todos os pacientes foram instruídos em relação a EVA e ao aparelho de PCA. Em relação ao PAC no pós-operatório, o dispositivo foi preparado com concentração de 10 µg/mL de fentanil, com bolus de 25 µg, e intervalo de bloqueio de 10 minutos sem infusões basais da droga. Os participantes foram avaliados quanto a EVA, em repouso e movimento, nos intervalos de 0, 1, 2, 4, 8, 12 e 24 h, aqueles pacientes com EVA iguais ou superiores a 4 recebiam uma analgesia de resgate com meperidina 25 mg IV. Todos os

efeitos colaterais relacionados ao fentanil, ibuprofeno ou pregabalina foram devidamente monitorados e registrados.

Relativo aos resultados, constatou-se que os escores EVA em repouso, em 1 e 2 horas, foram menores no GPI ($p < 0,05$). Já o EVA em movimento ativo teve resultados menores em 1,2, 4, 12 e 24 horas no GPI em comparação ao GP ($p < 0,05$). O consumo de opioides (fentanil) foi inferior no GPI em relação ao GP em 0-4 h ($p < 0,001$). Em 24 horas, o consumo total de fentanil foi menor no GPI em comparação ao GP ($p < 0,001$).

Sobre o uso de analgésicos de resgate, a necessidade foi estatisticamente maior no GP em comparação ao GPI ($p = 0,016$). Quanto a incidência de efeitos colaterais, não foram observadas diferenças estatisticamente relevantes entre os grupos da pesquisa. Os dados relativos ao artigo 3 estão demonstrados na **Tabela 3**.

Tabela 3: Avaliação dos efeitos sob a dor aguda após colecistectomia laparoscópica, consumo de opioides e efeitos colaterais do grupo pregabalina + ibuprofeno em comparação ao grupo pregabalina referentes ao estudo 3.

	GP (n= 29)	GPI (n=29)
EVA 24h (repouso)	0,41 ± 0,21	0,10 ± 0,31*
EVA 24h (movimento)	0,38 ± 0,49	0,10 ± 0,31*
OPI 24h (µg de fentanil)	130,17 ± 60,27	78,45 ± 60,40**
TRA (nº de solicitações S/N)	16/13	7/22*
EFA (nº participantes com náuseas/vômitos)	5	3

Nota: O EVA 24h em repouso não teve valor estatístico significativo ($p = 0,285$). Da mesma forma os dados sobre EFA não tiveram valor estatístico significativo. A avaliação da terapia de resgate analgésica deu-se pelo número de participantes que solicitaram/número de pacientes que não solicitaram.

Legenda: GP: grupo pregabalina; GPI: grupo pregabalina + ibuprofeno; N: número de pessoas no grupo; EVA 24h: escala visual analógica decorridos 24 horas; OPI 24h: consumo de opioide decorridos 24 horas; TRA: terapia de resgate analgésica; EFA: efeitos adversos.

* GP > GPI ($p < 0,05$), ** GP > GPI ($p < 0,001$)

Fonte: adaptado pelo autor a partir de Karaca, O et al. (2019).

O 4º trabalho, de Gurunathan, U et al. (2016), avaliou o efeito da pregabalina, do celecoxibe e da combinação de ambos os fármacos na solicitação de analgesia após a CL. Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que analisou 100 pacientes ASA I e II, com idades entre 18 e 70 anos.

Todos os participantes do estudo foram organizados em 4 grupos, os quais receberam as medicações estudadas, aproximadamente, 1 hora antes do procedimento cirúrgico. O grupo pregabalina (GP) recebeu 150 mg de pregabalina e um placebo do celecoxibe, o grupo

celecoxibe (GX) recebeu 400 mg de celecoxibe e um placebo da pregabalina, o grupo pregabalina + celecoxibe (GPX) recebeu 150 mg de pregabalina e 400 mg de celecoxibe, por fim, o grupo controle (GC) recebeu placebo de ambos os medicamentos. Após 12 horas da pré-medicação, foi administrada uma segunda dose dos medicamentos do estudo: GP – pregabalina 150 mg e placebo de celecoxibe 200 mg; GX celecoxibe 200 mg e placebo; GPX – pregabalina 150 mg e celecoxibe 200 mg comprimidos e, finalmente, GC – dois comprimidos placebo.

A dor no pós-operatório foi controlada com fentanil em bolus na unidade de recuperação pós-anestésica (SRPA), isso aliado ao dispositivo PCA também com fentanil. Todos os pacientes foram avaliados com 1, 2, 4, 8, 12 e 24 horas pós cirurgia, a dor foi medida a partir da EVA (1 a 10), tanto em repouso como em movimento. Além disso, as necessidades cumulativas de opioide (fentanil, foram registradas em todos os períodos. Os efeitos colaterais sedação, náuseas e vômitos foram classificados conforme a rotina do hospital (0 – sem sintomas, 1 – sintomas leves, 2 – moderados, 3 – graves) e outros efeitos também foram observados e avaliados durante o estudo.

Em relação aos resultados, quanto aos escores de dor em repouso e em movimento, não houve, entre os 4 grupos, diferenças estatisticamente significantes ($p > 0,05$). Ao comparar as necessidades de fentanil entre os grupos, também não foram encontradas diferenças significativas ($p > 0,05$). A incidência de náuseas e vômitos foram semelhantes entre os quatro grupos ($p > 0,05$). As informações sobre o artigo 4 estão dispostos na **Tabela 4**.

Tabela 4: Avaliação da comparação dos efeitos da pregabalina, do celecoxibe e a combinação de ambos sob a dor após colecistectomia laparoscópica, consumo de opioides e efeitos colaterais referentes ao estudo 4.

	GC (n= 18)	GP (n= 16)	GX (n= 21)	GPX (n=22)
EVA 24h (repouso)	-	0,17 (-0,52; 0,86)	0,03 (-0,60; 0,65)	-0,26 (-0,88; 0,36)
EVA 24h (movimento)	-	0,39 (-0,60; 1,38)	-0,05 (-0,92; 0,83)	0,20 (-0,62; 1,02)
OPI 24h (µg de fentanil)	-	-43,49 (-158,93; 71,96)	-39,70 (-155,98; 76,58)	-15,69 (-135,95; 104,58)
EFA (Náuseas/vômitos)	-	0,05 (-0,08; 0,18)	0,03 (-0,04; 0,11)	0,05 (-0,04; 0,15)

Nota: Os resultados representam uma variação média e intervalo de confiança de 95%. O grupo de referência para cada variável é apenas placebo, por esse motivo não estão presentes o dado desse grupo.

Legenda: GC: grupo controle; GP: grupo pregabalina; GX: grupo celecoxibe; GPX: grupo pregabalina + celecoxibe N: número de pessoas no grupo; EVA 24h: escala visual analógica decorridos 24 horas; OPI 24h: consumo de opioide decorridos 24 horas; EFA: efeitos adversos; - não há dados disponíveis.

Fonte: adaptado pelo autor a partir de Gurunathan, U et al. (2016).

O trabalho 5, por Anıl, A et al. (2016), fez uma comparação da eficácia de uma dose única intraoperatória de dexcetoprofeno trometamol IV em relação ao diclofenaco de sódico no contexto pós-operatório da CL. Foi um estudo randomizado que envolveu 60 pacientes classes I/II da ASA e com idades entre 18 a 75 anos.

Os pacientes receberam informações sobre o dispositivo PCA e a avaliação da dor a partir da EVA, os quais foram monitorados, no pós-operatório, em 2, 4, 8, 12, 18 e 24 horas. Os participantes do estudo foram divididos em dois grupos, o grupo dexcetoprofeno trametamol (GDT) recebeu 50 mg da droga e o grupo diclofenaco sódico (GDS) 75 mg, ambas por via intravenosa e a 30 minutos do fim da cirurgia. A PCA, no pós-operatório, foi elaborada com diluição de 1 mg/ml de morfina e 2 mg da mesma droga em bolus, com um tempo de bloqueio de 15 minutos, determinado para todos os pacientes. Aqueles indivíduos que alcançavam EVA superiores a 4, recebiam 20 mg de tenoxicam como analgésico de resgate. Todos os participantes foram monitorados quando aos efeitos adversos (tontura, dor de cabeça, náusea, vomito, sonolência, diátese hemorrágica, etc), os quais foram devidamente registrados.

Quanto aos resultados, não foram observadas diferenças significativas entre GDT e GDS quanto a EVA ($p > 0,05$). Em relação as necessidades de opioide (morfina), o consumo foi significativamente menor no GDT em relação ao GDS em todos os períodos avaliados, em 24 horas ($P < 0,001$). O número de pacientes que precisaram de analgesia de resgate foi maior no

GDS em relação ao GDT ($P < 0,001$). Sobre os efeitos colaterais, especialmente náuseas e vômitos, foram registrados, em ambos os grupos, 3 casos, não sendo observadas diferenças significativas. Os dados referentes ao trabalho 5 estão presentes na **Tabela 5**.

Tabela 5: Avaliação da comparação entre dexcetoprofeno trometamol e diclofenaco sódico quanto à eficácia analgésica, o consumo de opioides e efeitos colaterais no pós-operatório da colecistectomia laparoscópica referentes ao estudo 5.

	GDT (n= 30)	GDS (n= 30)
EVA 24h	0 (0-2)	0 (0-2)
OPI 24h (mg de morfina)	18	46**
TRA (nº de solicitações S/N)	5/25	23/7**
EFA (nº participantes com náuseas/vômitos e prurido)	3	3

Nota: a avaliação da terapia de resgate analgésica deu-se pelo número de participantes que solicitaram/número de pacientes que não solicitaram.

Legenda: GDT: grupo dexcetoprofeno trametamol; GDS: grupo diclofenaco sódico; N: número de pessoas no grupo; EVA 24h: escala visual analógica decorridos 24 horas; OPI 24h: consumo de opioide decorridos 24 horas; TRA: terapia de resgate analgésica; EFA: efeitos adversos.

** GDS > GDT ($p < 0,001$)

Fonte: adaptado pelo autor a partir de Anıl, A et al. (2016).

O artigo 6, de Murdoch, J et al. (2016), avaliou a eficácia do cetorolaco intraperitoneal em comparação com o mesmo fármaco administrado por via intravenosa na dor pós-operatória da CL. Trata-se de um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, o qual envolveu 120 pacientes dos 18 aos 69 anos, classificados em I, II e III na ASA.

Para a avaliação da dor, foi utilizada a EVA de 100 mm (variando de 0 = sem dor, a 100 mm dor máxima), escores foram avaliados em 30 min, 1 h, 2 h e antes da alta com o paciente em repouso e tossindo. Os pacientes foram divididos em 3 grupos, o grupo cetorolaco intraperitoneal (GKI) recebeu 30 mg de cetorolaco em 250 ml de soro fisiológico por via intraperitoneal e soro fisiológico intravenoso de 1 ml, o grupo cetorolaco IV (GKV) recebeu 250 ml de solução salina por via intraperitoneal e cetorolaco 30 mg em 1ml IV, por fim, o grupo controle recebeu um placebo de 250 ml de soro por via intraperitoneal e 1 ml por IV. A solução intraperitoneal era aplicada após dissecação da vesícula biliar e obtenção da hemostasia pelo cirurgião e a medicação intravenosa, pelo anestesiológico, ao mesmo tempo.

Conforme solicitação do paciente, na SRPA, era administrada analgesia de resgate em bolus de fentanil 25 ug, em intervalos de 3 minutos, até o máximo de 250 ug. As informações

relativas ao tempo até a primeira solicitação, uso total de fentanil e incidência de náuseas e/ou vômitos foram devidamente registrados.

Em relação aos resultados, o escore EVA em repouso, nos períodos de 30 min, 1h e 2h, foi semelhante entre os grupos GKI e GKV, com redução significativa de ambos em relação a GC ($p < 0,05$). Já na avaliação do EVA com tosse não demonstrou diferenças significativas. Quanto a necessidade de opioide, a média (DP) de fentanil nos 3 grupos foi de: GKI, 83 (65) μg ; GKV, 67 (54) μg ; e GC, 112 (64) μg , o consumo de fentanil foi menor no GKI em comparação ao GC ($p = 0,04$), mas semelhante ao GKV ($p = 0,27$). O tempo para solicitação de analgésico foi maior no GKI em relação ao GC ($p = 0,04$) e semelhante ao GKV ($P=0,22$). Por fim, não houve diferenças significativas entre os grupos quanto sintomas de náuseas e vômitos. Todos os dados relativos ao trabalho 6 estão demonstrados na **Tabela 6**.

Tabela 6: Avaliação da comparação entre ceterolaco intraperitoneal, intravenoso e grupo controle quanto à eficácia analgésica, o consumo de opioides e efeitos colaterais no pós-operatório da colecistectomia laparoscópica referentes ao estudo 6.

	GC (n=40)	GKI (n=41)	GKV (n=39)
EVA 2h (em mm no repouso)	≈ 30	≈ 21	$\approx 20^*$
OPI (média de ug de fentanil)	112 (64)	83 (65)	67 (54)*
TRA (mediana de tempo até a solicitação)	35 [27-49]	43 [30-52]	47 [40-75]**
EFA (nº de pacientes com náuseas e vômitos)	33	32	28

Notas: os dados sobre EVA em 2h tratam-se de aproximações. Os parênteses que acompanham os dados sobre OPI indicam o desvio padrão (DP) relativos à média. O colchete presente nos dados sobre TRA demonstram o intervalo interquartil [IQR].

Legenda: GC: grupo controle; GKI: grupo ceterolaco intraperitoneal; GKV: grupo ceterolaco intravenoso; N: número de pessoas no grupo; EVA 2h: escala visual analógica decorridos 2 horas; OPI: consumo de opioide; TRA: terapia de resgate analgésica; EFA: efeitos adversos; \approx : aproximadamente.

* GC > GKI = GKV ($p < 0,05$), ** GKI = GKV > GC ($p < 0,05$), “=” indica ausência de relevância estatística ($p > 0,05$)

Fonte: adaptado pelo autor a partir de Murdoch, J et al. (2016).

O estudo 7, de Medina-Vera, AJ et al. (2017), analisou a diminuição das necessidades anestésicas e analgésicas no pós-operatório da colecistectomia laparoscópica, isso a partir da pré-medicação com paracetamol ou cetorolaco intravenoso. Foi um estudo prospectivo, comparativo, randomizado e duplo-cego que envolveu 100 pacientes ASA I-II, com idades entre 18 e 55 anos, posteriormente, 2 pacientes foram excluídos da amostra por terem suas cirurgias convertidas para a modalidade aberta.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos, o grupo paracetamol (GA) recebeu 1 g de paracetamol IV em solução injetável com 100 ml no total e o grupo cetorolaco (GK) recebeu 30 mg de cetorolaco em solução fisiológica a 0,9% até um volume de 100 ml no total, ambas as medicações foram administradas 30 minutos antes da cirurgia. No pós-operatório, a dor dos participantes era avaliada de acordo com a EVA a cada 30 minutos após admissão, como reforço analgésico, morfina 40 mcg/kg IV era administrada se EVA fosse maior 4. Todas essas informações, além de reações adversas aos medicamentos ou complicações relativas a cirurgia foram registradas nas 24 horas seguintes a cirurgia.

No que diz respeito aos resultados, em relação a dor, foi maior a quantidade de pacientes com EVA < 4 pontos entre o GK, porem não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao GA, sendo a manifestação de dor semelhante nos 2 grupos ($p = 0,487$). Sobre o consumo de opioides, o número de reforços com opioides no pós-operatório, não foi diferente entre os grupos e a quantidade de indivíduos que não precisaram da administração desses fármacos foi estatisticamente maior em ambos os grupos ($p = 0,539$). Por fim, quanto a necessidade de analgesia de resgate, a solicitação foi frequente na faixa de 3-12h e semelhante em ambos os grupos, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p = 0,795$). Os dados relativos ao estudo 7 estão dispostos na **Tabela 7**.

Tabela 7: Avaliação da eficácia analgésica, do consumo de opioides e terapia de resgate analgésica em pacientes pré-medicados com ceterolaco em comparação a acetaminofeno/paracetamol no pós-operatório da colecistectomia laparoscópica referentes ao estudo 7.

	GA (n= 49)	GK (n= 49)
EVA (nº de pacientes com EVA < 4 e > 4)	35/14	38/11
OPI (nº de pacientes que receberam reforços com opioides)	35/14	38/11
TRA (nº de pacientes que solicitaram em 24h)	49	49

Notas: os dados relativos a EVA estão demonstrados em número de pacientes com EVA < 4/ >4. Os dados sobre OPI indicam o número de pacientes que não receberam reforço com opioide/ aqueles que receberam 1 ou mais reforços.

Legenda: GA: grupo acetaminofeno/paracetamol; GK: grupo ceterolaco; N: número de pessoas no grupo; EVA: escala visual analógica; OPI: consumo de opioide; TRA: terapia de resgate analgésica;

Fonte: adaptado pelo autor a partir de Medina-Vera, AJ et al. (2017).

O 8º artigo, de Mulita, F et al. (2021), comparou a eficácia analgésica da monoterapia com acetaminofeno, em relação as combinações com petidina ou parecoxibe no contexto pós-operatório da CL. Foi um estudo prospectivo e randomizado que incluiu 316 pacientes, mas 30 foram excluídos posteriormente por solicitarem mais analgésicos. Os pacientes possuíam idades entre 35 e 65 anos e estavam classificados em I ou II na ASA.

Um dia antes do procedimento os pacientes foram apresentados a escala numérica de classificação (NRS) para avaliação da dor, quanto a ela os pacientes foram avaliados, no pós-operatório, nos tempos de 45 minutos, 2h, 6h, 12h e 24h após receberem a primeira dose do analgésico definido. Os participantes foram alocados em diferentes grupos, o grupo acetaminofeno + petidina (GAM) recebeu 1000 mg de acetaminofeno IV a cada 8 horas e petidina (mepetidina) intramuscular 50 mg a cada 12 horas; o grupo acetaminofeno + parecoxibe (GAD) recebeu acetaminofeno 100 mg IV a cada 8 horas e parecoxibe 40 mg IV a cada 12 horas e, por fim, o grupo acetaminofeno isolado (GA) recebeu 1000 mg de acetaminofeno IV a cada 8 horas.

Quanto aos resultados, 30 pacientes do grupo GA solicitaram mais analgésicos e, então, foram excluídos da avaliação pela escala NRS. Sobre os escores NRS, o GA teve médias significativamente maiores que os GAM e GAD ($p < 0,01$), não havendo diferenças significativas entre os grupos GAM e GAD. Os números relativos ao artigo 8 estão apresentados

a seguir na **Tabela 8**.

Tabela 8: Avaliação da eficácia analgésica, do efeito poupador de opioides e da necessidade de mais analgesia em pacientes medicados com acetaminofeno + peditina, parecoxibe ou acetaminofeno isoladamente na dor pós colecistectomia laparoscópica referentes ao estudo 8.

	GAM (n= 106)	GAD (n= 113)	GA (n= 67)
NRS 24h (média do conforme o grupo)	0,98	1,01	1,84*
OPI (efeito poupador de opioide S/N)	N	S	N
TRA (nº de pacientes que solicitaram)	-	-	30 ^a

Notas: foi confirmado o efeito poupador de opioides relacionado ao parecoxibe. Os 30 pacientes solicitaram mais analgésicos durante o pós-operatório e foram excluídos da análise NRS.

Legenda: GAM: grupo acetaminofeno + peditina; GAD: grupo acetaminofeno + parecoxibe; GA: grupo acetaminofeno; N: número de pessoas no grupo; NRS 24: escala numérica de classificação decorridos 24 horas; OPI: consumo de opioides; TRA: terapia de resgate analgésica; - não há dados disponíveis.

^a Os 30 participantes que solicitaram mais analgésicos pertenciam ao GA e foram excluídos da análise dos escores NRS, por isso não estão inclusos no n=67 referente ao GA.

* GA > GAM = GAD (p < 0,05), “=” indica ausência de relevância estatística (p > 0,05)

Fonte: adaptado pelo autor a partir de Mulita, F et al. (2021).

A seguir, a **Tabela 9** sumariza os principais dados, anteriormente apresentados, relativos aos oito estudos, além de demonstrar as conclusões fornecidas pelos autores.

Tabela 9: Resumo dos resultados e conclusões referente aos estudos analisados

ID	AINE	EVA	NRS	TRA	EFA	Conclusão dos autores	AINE reduziu opioides?	AINE eficácia analgésica?
1	Ibuprofeno	GC > GI	-	GC > GI	GC > GI	O grupo GI, 400 mg de ibuprofeno preemptivo, resultou em melhores escores de dor, reduziu o uso de opioides nas 24 iniciais, diminuiu o consumo de analgésicos de resgates e efeitos colaterais.	Sim	Sim
2	Ibuprofeno	GC > GA > GI	-	GA = GC > GI	GC > GA > GI	O GI, ibuprofeno IV, reduziu os escores de dor, consumo de opioides, necessidade de analgésico de resgate e efeitos colaterais em relação ao GA, acetaminofeno, nas 24 horas de pós-operatorio.	Sim	Sim
3	Ibuprofeno	GP > GPI ^a	-	GP > GPI	GP = GPI	O GPI, pregabalina 150 mg + ibuprofeno 800 mg, diminuiu os escores de dor em 24h, reduziu o consumo de opioides e a necessidade de analgesia de resgate.	Sim	Sim
4	Celecoxibe	GC = GP = GX = GPX	-	-	GC = GP = GX = GPX	Comparando os grupos analisados, o uso de pregabalina ou celecoxibe, combinados ou isolados, não ofereceu melhor analgesia, redução do consumo de opioides ou dos efeitos colaterais.	Não	Não
5	Dexcetoprofen o trometamol Diclofenaco sódico	GDT = GDS	-	GDS > GDT	GDT = GDS	O GDT, dexcetoprofeno trometamol IV 30 minutos antes do fim da cirurgia, melhorou a eficácia analgésica, reduziu o consumo de opioides e uso de analgésico de resgate em comparação com GDS, diclofenaco sódico.	Sim	Sim
6	Cetorolaco	GC > GKI = GKV ^b	-	GKI = GKV > GC ^c	GC = CKI = CKV	Tanto o GKI, cetorolaco intraperitoneal, como o GKV, cetorolaco intravenoso, reduziram o consumo de opioides e tiveram pequena diferença nos escores de dor em comparação ao GC. Porém, os dados não são suficientes para suportar o uso do cetorolaco intraperitoneal.	Sim	Sim
7	Cetorolaco	GA = GK ^d	-	GA = GK	-	O GA, acetaminofeno 1g IV, e o GK, cetorolaco 30 mg IV, reduziram de forma semelhante as necessidades de opioides intra e pós-operatoria, sem incidência de efeitos adversos.	Sim	Sim
8	Parocoxibe	-	GA > GAM = GAD	GA > GAM = GAD ^e	-	Tanto o GAM, grupo acetaminofeno IV + petidina intramuscular, como GAD, grupo acetaminofeno IV + parecoxibe, superam a monoterapia com acetaminofeno quanto analgesia. Além disso, evidenciou-se o efeito poupador de opioides relativo ao parecoxibe.	Sim	Sim

Legenda: ID: identificação do artigo; AINE: anti-inflamatório não esteroideais analisado; EVA: escala visual analógica de dor; NRS: escala numérica de classificação; TRA: terapia de resgate analgésica; EFA: efeitos adversos; GC: grupo controle; GI: grupo ibuprofeno; GA: grupo acetaminofeno (paracetamol); GP: grupo pregabalina; GPI: grupo pregabalina + ibuprofeno; GX: grupo celecoxibe; GPX: grupo pregabalina + celecoxibe; GDT: grupo dexcetoprofeno trametamol; GDS: grupo diclofenaco sódico; GK: grupo cetorolaco; GKI: grupo cetorolaco intraperitoneal; GKV: grupo cetorolaco intravenoso; GAM: grupo acetaminofeno + petidina; GAD: grupo acetaminofeno + parecoxibe; - não há dados disponíveis.

^aTrata-se dos dados relativos aos escores EVA 24 em repouso; ^bTrata-se dos dados relativos aos escores EVA em 2 horas em repouso; ^cA TRA foi avaliada em minutos até a primeira dose de analgésico de resgate, logo, GKI e GKV levaram mais tempo até esse momento; ^dOs dados relativos a EVA estão demonstrados em número de pacientes com EVA < 4/ >4; ^eEsses dados se referem a 30 participantes que solicitaram mais analgésicos pertenciam ao GA, os outros grupos não solicitaram.

> indica superioridade com relevância estatística (p < 0,05), “=” indica ausência de relevância estatística (p > 0,05)

Fonte: elaborado pelo autor.

5. DISCUSSÃO

Com base na análise dos resultados conquistados neste trabalho de revisão, nos últimos anos poucos ensaios clínicos observaram, de fato, a correlação do uso de AINEs e AINEs + associações com o consumo de opioides no contexto operatório da colecistectomia laparoscópica. Observando os estudos publicados, houve variações quanto aos momentos cirúrgicos, vias administradas e doses utilizadas em cada ensaio. Como características individuais dos estudos analisados, ocorreram variações quanto ao modo como eram conduzidos e escritos, além de parâmetros utilizados para avaliação analgésica.

Para avaliação da eficácia analgésica dos fármacos na consolidação dos resultados deste estudo, foram escolhidos parâmetros como escala visual analógica (EVA) e escala numérica de classificação (NRS), uso de terapia de resgate analgésica e o consumo de opioides, considerando o maior período avaliado. Também foram observados os efeitos adversos, buscando constatar o benefício ou não da terapêutica proposta. Contudo, os parâmetros não foram 100% concordantes em todos os estudos. Ademais, 3 vias foram avaliadas pelos ensaios clínicos, são elas a intravenosa, oral e intraperitoneal, sendo a intravenosa majoritária. Os momentos de aplicação dos fármacos foram, principalmente, preemptivo, além de intra-operatório e pós-operatório. Tendo como base a diversidade dos parâmetros avaliados, a ausência de uma homogeneidade absoluta das características dos estudos exigiu uma análise cuidadosa dos resultados.

Dentre os 8 artigos analisados aqui, em 5 os AINEs foram avaliados isoladamente e, nos 3 restantes, em associação com outros fármacos. Nesse sentido, com exceção da pregabalina isolada e/ou associada com celecoxibe, que não resultaram em melhora significativa em relação ao grupo controle (estudo 4), todos os artigos demonstraram certa redução do consumo de opioides e boa eficácia analgésica.

O ibuprofeno foi o fármaco avaliado nos estudos 1, 2 e 3, mostrando-se um medicamento vantajoso na redução da dor e consumo de opioides. O ibuprofeno é um AINE que atua na inibição das enzimas da ciclooxigenase, reduzindo a ação na cascata do ácido araquidônico na conversão em prostaglandinas, as quais mediam inflamação, dor e febre. Apesar de preferível em várias populações e situações devido sua segurança, o medicamento começou a ter seu uso intravenoso mais comum na prática clínica a partir de 2009 (KIM; LEE; LEE; KIM *et al.*, 2021). O ibuprofeno tem a vantagem de poder ser utilizado tanto no pré como pós-operatório, sendo tolerado de forma satisfatória em planos multimodais de manejo da dor, além da eficácia no tratamento algico e da febre, sem um limite específico de uso (SOUTHWORTH; SELLERS, 2020).

Tanto o ibuprofeno 400 mg IV (estudo 1) como na formulação de 800 mg IV (estudo 2),

ambos de maneira preemptiva no contexto operatório, apresentaram efeitos semelhantes, com analgesia satisfatória e redução do consumo de opioides nas primeiras 24 horas. Ambos os artigos colocaram como limitação o uso de apenas uma das formulações do medicamento (400 ou 800 mg), mas, por cada artigo tratar de uma formulação diferente, percebe-se que, em ambos os casos, a eficiência mantém-se semelhante. Singla et al 2020, apresentou um resultado semelhante a esses demonstrados pelos artigos em questão, quando avaliou o uso de ibuprofeno 800 mg IV a cada 6 horas, iniciado no pré-operatório, em 185 pacientes submetidos a cirurgia ortopédica, observou-se, nesse contexto, a redução da dor e consumo de opioides (morfina) em comparação com o tratamento com placebo, os autores destacaram a regulação negativa quanto a liberação de mediadores pró-inflamatórios da dor, na administração pré e pós-operatória (SOUTHWORTH; SELLERS, 2020).

Diferentemente dos estudos 1 e 2, no ensaio 3, o ibuprofeno, 800 mg IV, foi avaliado em associação com a pregabalina. A pregabalina tem seu mecanismo de ação relacionado com a atividade antagônica nos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, a partir da ligação à subunidade alfa-2-delta. A droga é classificada com gabapentinoide e usada no tratamento de distúrbios neurológicos, sendo também um dos agentes de primeira linha em tratamentos de dores neuropáticas (ONAKPOYA; THOMAS; LEE; GOLDACRE *et al.*, 2019). Nesse cenário, comparando-se escores de dor, consumo de opioides, uso de terapia de resgate e efeitos adversos, em todos os parâmetros, a combinação com o ibuprofeno foi mais efetiva que a pregabalina isoladamente. Apesar da noção de que duas ou mais drogas combinadas em uma estratégia multimodal tendem a apresentar melhores efeitos analgésicos e menos efeitos colaterais (GELMAN; GELMANAS; URBANAITE; TAMOSIUNAS *et al.*, 2018), a presença do ibuprofeno se mostrou muito eficiente nessa abordagem. Como limitação do próprio estudo, foi indicado que o ibuprofeno foi administrado apenas uma vez no pré-operatório, já que o estudo buscava avaliar os efeitos da dose única, sob esse viés, seria possível inferir efeitos ainda mais positivos em outros tipos de estratégias.

O artigo 4, por sua vez, também avaliou um AINE – o celecoxibe 400 mg VO – associado com a pregabalina em sua estratégia analgésica, não se mostrando, nesse caso, uma opção vantajosa. O celecoxibe é um inibidor seletivo de COX-2 e, por conta do pouco efeito sobre a COX-1, sintomas relacionados a COX constitutiva, como os gastrointestinais, são reduzidos significativamente, o que, teoricamente, traria melhor eficácia e menores reações, comparado a outros AINEs (HUANG; LUO; LIANG; PAN *et al.*, 2021). No entanto, com base nos resultados do estudo 4, a pregabalina ou celecoxibe, tanto isolados como em combinação, não se mostraram mais efetivos quanto ao alívio da dor que outros tratamentos multimodais

tradicionais. Apesar disso, o estudo apresenta limitações importantes que podem ter corroborado com esse resultado, dentre elas destacam-se a possibilidade de a dose ter sido abaixo do ideal e o fato de todos os participantes terem recebido um regime analgésico multimodal extra, contendo acetaminofeno, dexametasona e infiltração de anestésico incisional. Outro ponto, é o próprio procedimento cirúrgico que, sendo minimamente invasivo, seria, em tese, menos doloroso, além disso a dor pode não ser neuropática por natureza, dificultando a ação de medicamentos como a pregabalina. Cabe ressaltar ainda que dentre todos os estudos avaliados nessa revisão, o trabalho 4 foi o único que testou a droga por via oral, não podendo-se excluir, portanto, possíveis consequências farmacocinéticas relacionada a via em questão.

Outro AINE seletivo para COX-2 que foi avaliando nos estudos utilizados para esse trabalho foi o parecoxibe, tendo resultados positivos diferentemente do celecoxibe no ensaio 4. No artigo 8, o parecoxibe 40 mg IV foi administrado juntamente com acetaminofeno, superando, assim, a monoterapia com acetaminofeno, mas com efeitos semelhantes a combinação de acetaminofeno + petidina. A petidina é um opioide sintético que afeta, principalmente, os receptores opioides periféricos, possui efeitos semelhantes à morfina, com algumas diferenças em seus efeitos adversos e via de degradação (BREAZU; CIOBANU; BARTOS; BODEA *et al.*, 2017; RANG, 2012). Sabendo disso, o próprio fato da combinação parecoxibe + acetaminofeno se assemelhar a petidina + acetaminofeno é positiva quanto ao consumo de opioides, uma vez que representa uma estratégia alternativa a essas drogas. Além disso, o trabalho deixa claro em sua conclusão a confirmação do efeito poupador de opioides significativo relacionado ao parecoxibe no tratamento da CL. Um estudo de 2013 que avaliou lornoxicam VO e parecoxibe IV na analgesia pós-operatória da colecistectomia laparoscópica em 108 pacientes também atestou o efeito positivo do parecoxibe (KOUROUKLI; ZOMPOLAS; TSEKOURA; PAPAZOGLU *et al.*, 2013), outro estudo em 2004 que avaliou 193 pacientes pré-medicados com parecoxibe intravenoso seguido de valdecoxibe oral no pós-operatório da CL, novamente, evidenciou o efeito analgésico positivo e a redução no consumo de opioides (GAN; JOSHI; ZHAO; HANNA *et al.*, 2004).

É importante destacar, aproveitando o contexto do estudo 8, o uso do acetaminofeno, o qual aparece em associação com outros fármacos (artigo 8) ou como estratégia a ser comparada com o AINE avaliado (artigos 2 e 7). Nesse sentido, apesar de exames bioquímicos demonstrarem seu potencial de inibição fraco para as ciclooxigenases, ele não é considerado um AINE, apresentando efeito analgésicos e antipiréticos, mas sem efeitos anti-inflamatórios (RANG, 2012). Apesar disso, em uma atualização de revisão sobre o manejo da dor após colecistectomia, analisando 258 ensaios clínicos entre os anos de 2006 a 2017, o fármaco demonstrou-se eficaz

antes, durante e após o procedimento cirúrgico no que se refere aos escores de dor, inclusive quando comparado com o tramadol usado de maneira isolada (BARAZANCHI; MACFATER; RAHIRI; TUTONE *et al.*, 2018). Sendo assim, torna-se um complemento importante nas estratégias multimodais para analgesia, não podendo ter sua importância diminuída em relação aos outros fármacos.

O trabalho 5, dentre todos os outros, é o único que faz uma comparação entre dois AINEs, o dexcetoprofeno trometamol 50 mg e diclofenaco sódico 75 mg ambos por via intravenosa. O dexcetoprofeno trometamol é um enantiômero S (+) do cetoprofeno, sendo um AINE inibidor de COX-1 e COX-2, com alta afinidade para proteínas plasmáticas, o diclofenaco sódico é um tipo de ácido fenilacético extremamente conhecido e utilizado em todo mundo, possui efeitos que envolvem, como outros AINEs, a inibição da síntese de prostaglandinas na cascata do ácido araquidônico (CAMLIBEL; ERDUR; YILMAZ; OZEN *et al.*, 2019; CIGERIM; KAPLAN, 2019). Comparando as duas drogas, observou-se uma superioridade do dexcetoprofeno trometamol em relação ao diclofenaco sódico, reduzindo a necessidade do consumo de opioides e uso de analgésicos de resgate, em ambos os casos a medicação foi realizada com 30 minutos de pré-operatório. Corroborando com essa capacidade analgésica do dexcetoprofeno trometamol, um ensaio clínico randomizado comparou a capacidade analgésica do dexcetoprofeno trometamol, fentanil e paracetamol IV no contexto da cólica renal, o estudo envolveu 300 pacientes e concluiu que no 30º minuto após medicação, o dexcetoprofeno trametamol foi, estatisticamente, superior aos outros agentes quanto a obtenção de analgesia completa e na redução da necessidade de medicamentos adicionais (AL; SUNAR; ZENGIN; SABAK *et al.*, 2018). Apesar dos contextos diferentes, torna-se mais evidente a capacidade analgésica desse AINE e seu protagonismo nas estratégias que buscam reduzir escores de dor, dando mais credibilidade, de certo modo, a conclusão do ensaio 5.

Ambos os artigos 6 e 7 avaliaram a eficiência analgésica do cetorolaco, AINE derivado do ácido carboxílico, muito utilizado no controle da dor, desde leve a intensa, tendo seus efeitos adversos reduzidos em relação a outros fármacos da classe (YANG; NI; FU, 2021). O estudo 6 utilizou uma via de administração diferente das observadas nos outros ensaios, o trabalho avaliou 30 mg do cetorolaco administrado por via intraperitoneal ou intravenosa em relação ao grupo controle, o qual utilizava placebo. Quanto a aplicação intraperitoneal (IP), o cirurgião aproveitou a porta de sucção criada durante o procedimento cirúrgico para infundir a droga no local com o paciente em decúbito dorsal. Sobre a analgesia intraperitoneal, atualmente, essa abordagem vem sendo amplamente utilizada, uma vez que proporciona uma analgesia sem muitos efeitos sistêmicos, diferentemente, do que ocorre nas administrações por via oral, enteral

e parenteral (BINDRA; KUMAR; RANI; KUMAR *et al.*, 2017).

Apesar dos prováveis benefícios relacionados ao uso da analgesia intraperitoneal, o estudo 6 não comprovou essas vantagens. Nesse sentido, tanto a eficácia do cetorolaco IP como do cetorolaco IV foram superiores ao grupo placebo no manejo da dor, além de reduzirem significativamente o consumo de opioides na sala de recuperação pós anestésico. Contudo, ao comparar as duas estratégias, intraperitoneal e intravenosa, não foi observado diferenças estatisticamente significativas, ou seja, não há benefício adicional em usar uma técnica off-label como é o manejo intraperitoneal nesse caso. Os autores do estudo sugeriram, como uma possível nova linha de pesquisa, que a combinação do cetorolaco intraperitoneal somado a algum anestésico local poderia potencializar os efeitos da estratégia, tornando, dessa maneira, uma via vantajosa.

O trabalho 7, por sua vez, comparou o uso de 30 mg de cetorolaco IV com acetaminofeno IV 1g para observar qual fármaco era mais vantajoso sendo administrado de 15 a 30 minutos antes da CL. No estudo em questão, ambas as drogas, de modo semelhante, reduziram a dor, a necessidade intra e pós-operatória do uso de opioides e não tiveram efeitos adversos significativos na amostra estudada. Além de atestar o papel positivo do cetorolaco no controle da dor e redução do consumo de opioides, o estudo reafirma uma atuação importante do acetaminofeno nesse contexto, que, novamente, não pode ser ignorada. Nessa perspectiva, o estudo sugere novos trabalhos que avaliem o comportamento do acetaminofeno e cetorolaco em combinação com outras classes de fármacos, buscando ampliar o conhecimento em relação a analgesia multimodal e preemptiva com essas drogas.

Salientando o potencial analgésico do cetorolaco, um estudo recente, publicado em março de 2022, avaliou 163 pacientes entre 2019 e 2020, comparado o uso de cetorolaco em relação ibuprofeno, ambos por via intravenosa administrados no pré-operatório da CL. O desfecho primário avaliado foi os escores de dor imediata na sala de recuperação pós-operatória, nesse sentido, o cetorolaco reduziu a dor pós-operatória e o uso de analgésicos na sala de recuperação de modo mais eficiente que o ibuprofeno. Porém, as duas drogas se mostraram semelhantes no controle do pico de dor e nos escores de dor na alta, a quantidade de pacientes que solicitou analgesia adicional também foi semelhante entre os grupos (LEE; PARK; KIM; YOON *et al.*, 2022). Nesse sentido, os resultados desse estudo destacam certa superioridade analgésica do cetorolaco em relação ao ibuprofeno, fármaco que também foi amplamente avaliado e atestado sua eficiência nessa revisão (estudos 1, 2 e 3), demonstrado que, apesar da possível vantagem do cetorolaco, ambas as drogas são alternativas positivas no contexto operatório da colecistectomia laparoscópica.

Por fim, reduzir a sensação dolorosa experienciada no pós-operatório da CL ou de qualquer outro procedimento cirúrgico, bem como diminuir o consumo de opioides tem-se tornado um objetivo nos protocolos cirúrgicos da atualidade. A dor é um experiência que envolve diversos fatores e estímulos que vão desde o trauma cirúrgico até aspectos psicológicos do momento vivenciado, necessitando ser bem manejada para garantir uma boa recuperação do paciente. Nesse sentido, o uso dos AINEs visa reduzir essa experiência dolorosa, ao mesmo tempo que impede o consumo excessivo de fármacos que estão relacionados a consequências mais deletérias, incluído a dependência medicamentosa, o que é o caso dos opioides. Dessa maneira, o objetivo principal deve ser sempre prezar pela estratégia que garanta o menor desconforto e maior recuperação do paciente, isso por meio de protocolos que envolvem abordagens multimodais, vias de aplicação variáveis, além de técnicas, como a abordagem preemptiva da droga. Tudo isso torna-se concreto e possível graças ao atual conhecimento sobre os fármacos, seus mecanismos e atuação em diferentes contextos, a partir da análise de estudos, revisões e ensaios clínicos, como foi possível dentro desse trabalho.

6. CONCLUSÃO

Em conclusão, com base nos resultados encontrados nessa revisão é possível inferir que os AINEs se apresentam como componentes eficazes no tratamento multimodal da dor, buscando reduzir o consumo de opioides sem comprometer a analgesia necessária após colecistectomia laparoscópica.

Dentre os AINEs analisados, o ibuprofeno é o que apresenta maior literatura ratificando seu benefício tanto isoladamente como em associação com outros fármacos. Dextetoprofeno, trametamol, diclofenaco sódico, cetorolaco e paracetamol também demonstraram serem efetivos nas estratégias multimodais, diferentemente do celecoxibe que não obteve maior benefício em comparação a outros tratamentos, levando em consideração os dados analisados.

Quanto as vias de administração, a via intravenosa foi a mais avaliada e também mais efetiva, enquanto a administração oral teve menor eficiência e a intraperitoneal não se demonstrou benéfica o suficiente para ter seu uso off-label sustentado. O momento mais adequado para o uso dos AINEs, com base nos resultados dos artigos utilizados, aparenta ser o preventivo, mas foram encontrados resultados positivos nas analgesias intra e pós-operatórias. Nenhuma estratégia apresentou, dentro de suas amostras, quaisquer efeitos adversos que contraindicassem o uso de algum dos fármacos.

No geral, mais estudos são necessários para ratificar os resultados aqui expostos, é importante investigar outros AINEs e combinações diferentes nas estratégias multimodais, bem como a utilização desses medicamentos em outros procedimentos cirúrgicos diferentes da colecistectomia laparoscópica.

7. REFERÊNCIAS

AHISKALIOGLU, E. O.; AHISKALIOGLU, A.; AYDIN, P.; YAYIK, A. M. *et al.* Effects of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy. **Medicine (Baltimore)**, 96, n. 8, p. e6200, Feb 2017.

AL, B.; SUNAR, M. M.; ZENGİN, S.; SABAK, M. *et al.* Comparison of IV dexketoprofen trometamol, fentanyl, and paracetamol in the treatment of renal colic in the ED: A randomized controlled trial. **Am J Emerg Med**, 36, n. 4, p. 571-576, Apr 2018.

ALLI, V. V.; YANG, J.; XU, J.; BATES, A. T. *et al.* Nineteen-year trends in incidence and indications for laparoscopic cholecystectomy: the NY State experience. **Surg Endosc**, 31, n. 4, p. 1651-1658, Apr 2017.

ANIL, A.; KAYA, F. N.; YAVASCAOGLU, B.; MERCANOGLU EFE, E. *et al.* Comparison of postoperative analgesic efficacy of intraoperative single-dose intravenous administration of dexketoprofen trometamol and diclofenac sodium in laparoscopic cholecystectomy. **J Clin Anesth**, 32, p. 127-133, Aug 2016.

BARAZANCHI, A. W. H.; MACFATER, W. S.; RAHIRI, J. L.; TUTONE, S. *et al.* Evidence-based management of pain after laparoscopic cholecystectomy: a PROSPECT review update. **Br J Anaesth**, 121, n. 4, p. 787-803, Oct 2018.

BASBAUM, A. I.; BAUTISTA, D. M.; SCHERRER, G.; JULIUS, D. Cellular and molecular mechanisms of pain. **Cell**, 139, n. 2, p. 267-284, Oct 16 2009.

BERTERAME, S.; ERTHAL, J.; THOMAS, J.; FELLNER, S. *et al.* Use of and barriers to access to opioid analgesics: a worldwide, regional, and national study. **Lancet**, 387, n. 10028, p. 1644-1656, Apr 16 2016.

BINDRA, T. K.; KUMAR, P.; RANI, P.; KUMAR, A. *et al.* Preemptive Analgesia by Intraperitoneal Instillation of Ropivacaine in Laparoscopic Cholecystectomy. **Anesth Essays Res**, 11, n. 3, p. 740-744, Jul-Sep 2017.

BINDU, S.; MAZUMDER, S.; BANDYOPADHYAY, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. **Biochem Pharmacol**, 180, p. 114147, Oct 2020.

BRADY, K. T.; MCCAULEY, J. L.; BACK, S. E. Prescription Opioid Misuse, Abuse, and Treatment in the United States: An Update. **Am J Psychiatry**, 173, n. 1, p. 18-26, Jan 2016.

BREAZU, C. M.; CIOBANU, L.; BARTOS, A.; BODEA, R. *et al.* Pethidine efficacy in achieving the ultrasound-guided oblique subcostal transversus

abdominis plane block in laparoscopic cholecystectomy: A prospective study. **Bosn J Basic Med Sci**, 17, n. 1, p. 67-73, Feb 21 2017.

CAMLIBEL, M.; ERDUR, B.; YILMAZ, A.; OZEN, M. *et al.* Comparison of the Effects of Piroxicam and Diclofenac Sodium as Treatments for Primary Dysmenorrhea. **Med Sci Monit**, 25, p. 157-164, Jan 6 2019.

CHOU, R.; GORDON, D. B.; DE LEON-CASASOLA, O. A.; ROSENBERG, J. M. *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 Committee, and Administrative Council. **J Pain**, 17, n. 2, p. 131-157, Feb 2016.

CIGERIM, L.; KAPLAN, V. Evaluation of the analgesic efficacies of Dexketoprofen Trometamol and Dexketoprofen Trometamol + Thiocolchicoside combinations in the impacted third molar surgery: Randomised clinical trial. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, 24, n. 1, p. e114-e122, Jan 1 2019.

E. CHRISTOPHER ELLISON, R. M. Z., Jr. **Zollinger Atlas de Cirurgia**. 10^o ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 2017.

EKINCI, M.; CIFTCI, B.; CELIK, E. C.; KOSE, E. A. *et al.* A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study that Evaluates Efficacy of Intravenous Ibuprofen and Acetaminophen for Postoperative Pain Treatment Following Laparoscopic Cholecystectomy Surgery. **J Gastrointest Surg**, 24, n. 4, p. 780-785, Apr 2020.

EKSTEIN, P.; SZOLD, A.; SAGIE, B.; WERBIN, N. *et al.* Laparoscopic surgery may be associated with severe pain and high analgesia requirements in the immediate postoperative period. **Ann Surg**, 243, n. 1, p. 41-46, Jan 2006.

GALVÃO, T. F. P., Thais de Souza Andrade; HARRAD, David. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, 24, p. 335-342, 2015.

GAN, T. J.; JOSHI, G. P.; ZHAO, S. Z.; HANNA, D. B. *et al.* Presurgical intravenous parecoxib sodium and follow-up oral valdecoxib for pain management after laparoscopic cholecystectomy surgery reduces opioid requirements and opioid-related adverse effects. **Acta Anaesthesiol Scand**, 48, n. 9, p. 1194-1207, Oct 2004.

GARIMELLA, V.; CELLINI, C. Postoperative pain control. **Clin Colon Rectal Surg**, 26, n. 3, p. 191-196, Sep 2013.

GELMAN, D.; GELMANAS, A.; URBANAITE, D.; TAMOSIUNAS, R. *et al.* Role of Multimodal Analgesia in the Evolving Enhanced Recovery after Surgery

Pathways. **Medicina (Kaunas)**, 54, n. 2, Apr 23 2018.

GLARE, P.; AUBREY, K. R.; MYLES, P. S. Transition from acute to chronic pain after surgery. **Lancet**, 393, n. 10180, p. 1537-1546, Apr 13 2019.

GRACIANO, A. R.; SQUEFF, F. A. Perfil epidemiológico da coleditiase no Brasil: análise de 10 anos. 2019.

GÜNTHER, H. Pesquisa qualitativa versus pesquisa quantitativa: esta é a questão? **Psicologia: teoria e pesquisa**, 22, p. 201-209, 2006.

GURUNATHAN, U.; RAPCHUK, I. L.; KING, G.; BARNETT, A. G. *et al.* The effect of pregabalin and celecoxib on the analgesic requirements after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. **J Anesth**, 30, n. 1, p. 64-71, Feb 2016.

HENRICH, F.; MAGERL, W.; KLEIN, T.; GREFFRATH, W. *et al.* Capsaicin-sensitive C- and A-fibre nociceptors control long-term potentiation-like pain amplification in humans. **Brain**, 138, n. Pt 9, p. 2505-2520, Sep 2015.

HUANG, H.; LUO, M.; LIANG, H.; PAN, J. *et al.* Meta-analysis Comparing Celecoxib with Diclofenac Sodium in Patients with Knee Osteoarthritis. **Pain Med**, 22, n. 2, p. 352-362, Feb 23 2021.

KARACA, O.; PINAR, H. U.; TURK, E.; DOGAN, R. *et al.* Effects of Single-Dose Preemptive Pregabalin and Intravenous Ibuprofen on Postoperative Opioid Consumption and Acute Pain after Laparoscopic Cholecystectomy. **J Invest Surg**, 32, n. 3, p. 189-195, Apr 2019.

KIM, S. Y.; LEE, S.; LEE, Y.; KIM, H. *et al.* Effect of single dose preoperative intravenous ibuprofen on postoperative pain and opioid consumption: a systematic review and meta-analysis. **Korean J Anesthesiol**, 74, n. 5, p. 409-421, Oct 2021.

KIMURA, Y.; TAKADA, T.; KAWARADA, Y.; NIMURA, Y. *et al.* Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. **J Hepatobiliary Pancreat Surg**, 14, n. 1, p. 15-26, 2007.

KOUROUKLI, I.; ZOMPOLAS, V.; TSEKOURA, V.; PAPAZOGLU, I. *et al.* Comparison between lornoxicam quick-release and parecoxib for post-operative analgesia after laparoscopic cholecystectomy: A prospective randomized, placebo-controlled trial. **J Anaesthesiol Clin Pharmacol**, 29, n. 4, p. 485-490, Oct 2013.

LEE, G. G.; PARK, J. S.; KIM, H. S.; YOON, D. S. *et al.* Clinical effect of preoperative intravenous non-steroidal anti-inflammatory drugs on relief of postoperative pain in patients after laparoscopic cholecystectomy: Intravenous

ibuprofen vs. intravenous ketorolac. **Ann Hepatobiliary Pancreat Surg**, Mar 10 2022.

MARTINS, R. T. e. a. Receptores opioides até o contexto atual. **Revista Dor**, 13, p. 75-79, 2012.

MEDINA-VERA, A. J.; NOVOA, L. M. Reduced anaesthetic requirements and postoperative analgesics in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: premedication with intravenous paracetamol versus ketorolac, a double blind and randomised clinical trial. **Rev Esp Anesthesiol Reanim**, 64, n. 2, p. 64-70, Feb 2017.

MEISSNER, W.; HUYGEN, F.; NEUGEBAUER, E. A. M.; OSTERBRINK, J. *et al.* Management of acute pain in the postoperative setting: the importance of quality indicators. **Curr Med Res Opin**, 34, n. 1, p. 187-196, Jan 2018.

MULITA, F.; KARPETAS, G.; LIOLIS, E.; VAILAS, M. *et al.* Comparison of analgesic efficacy of acetaminophen monotherapy versus acetaminophen combinations with either pethidine or parecoxib in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized prospective study. **Med Glas (Zenica)**, 18, n. 1, p. 27-32, Feb 1 2021.

MURDOCH, J.; RAMSEY, G.; DAY, A. G.; MCMULLEN, M. *et al.* Intraperitoneal ketorolac for post-cholecystectomy pain: a double-blind randomized-controlled trial. **Can J Anaesth**, 63, n. 6, p. 701-708, Jun 2016.

NUNES, E. C. R., Roger dos Santos; BORDIN, Ronaldo. Internações por colecistite e colelitíase no Rio Grande do Sul, Brasil. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, 29, p. 77-80, 2016.

ONAKPOYA, I. J.; THOMAS, E. T.; LEE, J. J.; GOLDACRE, B. *et al.* Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. **BMJ Open**, 9, n. 1, p. e023600, Jan 21 2019.

RAJA, S. N.; CARR, D. B.; COHEN, M.; FINNERUP, N. B. *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, 161, n. 9, p. 1976-1982, Sep 1 2020.

RANG, H. P. D., M.M. **Farmacologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2012. 808 p.

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M. N.; MOACYR, R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem [online]**, 15, p. 508-511, 2007.

SOUTHWORTH, S. R.; SELLERS, J. A. Narrative Summary of Recently

Published Literature on Intravenous Ibuprofen. **Clin Ther**, 42, n. 7, p. 1210-1221, Jul 2020.

STINTON, L. M.; SHAFFER, E. A. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. **Gut Liver**, 6, n. 2, p. 172-187, Apr 2012.

TRESCOT, A. M.; DATTA, S.; LEE, M.; HANSEN, H. Opioid pharmacology. **Pain Physician**, 11, n. 2 Suppl, p. S133-153, Mar 2008.

WOOLF, C. J. What is this thing called pain? **J Clin Invest**, 120, n. 11, p. 3742-3744, Nov 2010.

YAMASHITA, A. M. T., Flávio; *et al.* **Tratado de anestesiologia SAESP**. 5^a ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2001.

YANG, J.; NI, B.; FU, X. Efficacy of intra-articular ketorolac for pain control in arthroscopic surgeries: a systematic review and meta-analysis. **J Orthop Surg Res**, 16, n. 1, p. 688, Nov 22 2021.