

# Avaliação do adesivo de nicotina no controle da dor em pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica

## *Evaluation of nicotine patch in pain control of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy*

EUCLIDES DIAS MARTINS FILHO, TCBC-PE<sup>1</sup>; CÉSAR FREIRE DE MELO VASCONCELOS<sup>2</sup>; FERNANDO DE SANTA CRUZ OLIVEIRA<sup>3</sup>; ADRIANO DA FONSECA PEREIRA<sup>4</sup>; ÁLVARO ANTÔNIO BANDEIRA FERAZ, TCBC-PE<sup>1</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** analisar os efeitos do adesivo de nicotina sobre o controle da dor, ocorrência de náuseas e suas repercussões hemodinâmicas em cirurgias de colecistectomia videolaparoscópica. **Métodos:** estudo analítico, do tipo ensaio clínico, prospectivo, randomizado e triplo-cego realizado entre janeiro e julho de 2017. A amostra foi composta de 17 pacientes em pós-operatório de colecistectomia videolaparoscópica para tratamento de colelitíase. Nove pacientes fizeram uso do adesivo com nicotina e oito de adesivo placebo. As variáveis estudadas foram: dor, náusea, satisfação do paciente, pressão arterial, frequência cardíaca, oximetria e resgate de morfina. **Resultados:** levando em consideração os parâmetros dor e náuseas, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p > 0,05$ ). Ainda, a avaliação da medicação de resgate, tanto opioide como procinéticos, também não evidenciou diferença estatística relevante entre os grupos. Dentre os parâmetros hemodinâmicos, só houve diferença estatística nas análises da saturação de oxigênio e da pressão arterial sistólica (PAS) seis horas após a cirurgia: a média da saturação de oxigênio foi maior no grupo Teste (97,89 x 95,88) e a média da PAS foi maior no grupo Controle (123,89 x 110,0). **Conclusão:** apesar dos níveis de dor terem sido menores para nicotina no intervalo de 24 horas, a ação da nicotina e a necessidade de opioide de resgate no controle da dor não foram estatisticamente significantes entre os grupos e intervalos de tempo estudados. Não houve repercussão clínica nos parâmetros hemodinâmicos.

**Descritores:** Nicotina. Dor. Colecistectomia Laparoscópica. Náusea.

### INTRODUÇÃO

Estima-se que 10% a 15% da população adulta Americana, representando 20 a 25 milhões de pessoas, têm ou terão cálculos biliares. Além dos problemas relacionados à saúde, a colelitíase também provoca grandes custos aos cofres públicos, em torno de 6,2 milhões de dólares anuais. Aproximadamente 750.000 pacientes são submetidos à colecistectomia por ano nos Estados Unidos e o número de procedimentos cirúrgicos tem aumentado cada vez mais<sup>1</sup>. A utilização de anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos e opioides constitui a principal modalidade terapêutica aplicada para controle da dor pós-operatória. No entanto, a maioria destas drogas pode manifestar efeitos secundários indesejáveis, como gastrite, hemorragia digestiva, disfunção renal e desequilíbrio da homeostase cardiovascular, sobretudo quando utilizados por período

superior a 48 horas<sup>2,3</sup>.

Com a finalidade de desenvolver novos métodos terapêuticos de controle da dor pós-operatória, que possam minimizar efeitos colaterais de anti-inflamatórios, otimizar a analgesia e diminuir a ingestão excessiva de medicamentos, algumas pesquisas clínicas têm atribuído à nicotina um coadjuvante terapêutico na regulação do processo algico e no controle da intensidade do processo inflamatório agudo através da modulação de vias nociceptoras localizadas no sistema nervoso central<sup>4,5</sup>. A modulação da dor inflamatória por meio do mecanismo de ligação da nicotina aos receptores  $\alpha 4\beta 2$  tem sido descrita como método eficaz para o controle de distúrbios traumáticos que acometem terminações nervosas periféricas<sup>6,7</sup>.

Apesar da evidência do controle da dor e inflamação em cirurgias de tecidos moles, há escassez de estudos que avaliem e mensurem a eficácia da nicotina

1 - Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Cirurgia, Recife, PE, Brasil. 2 - Universidade Federal de Pernambuco, Pós-Graduação em Cirurgia, Recife, PE, Brasil. 3 - Universidade Federal de Pernambuco, Curso de Medicina, Recife, PE, Brasil. 4 - Hospital das Clínicas da UFPE, Serviço de Cirurgia Geral, Recife, PE, Brasil.

no controle do processo algico e inflamatório em cirurgia de colecistectomia videolaparoscópica (CVL) com adesivo de nicotina administrada no pré-operatório, como veículo para absorção direta do fármaco e suas repercussões sistêmicas. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia analgésica, satisfação e as repercussões sistêmicas decorrentes da administração cutânea do adesivo de nicotina em CVL.

## MÉTODOS

Estudo prospectivo, randomizado, clínico sobre uma ferramenta auxiliar no controle da dor pós-operatória em CVL. Foram selecionados 58 pacientes voluntários provenientes da demanda espontânea, oriundos do Sistema Único de Saúde (SUS) e atendidos no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). Todos os pacientes selecionados apresentavam indicação para colecistectomia devido à colelitíase. Foram incluídos pacientes adultos com idades entre 17 e 80 anos, de ambos os sexos, classificados como ASA I ou II, segundo os critérios da *American Society of Anesthesiology* (ASA)<sup>8</sup> e excluídos pacientes com suspeita de neoplasias da árvore biliar, colecistite aguda, fumantes, aqueles com alergia às drogas envolvidas na pesquisa, pacientes com dor crônica que tomam analgésicos regularmente, pacientes com hipertensão não tratada, doença isquêmica cardíaca, doença vascular periférica, arritmias, diabetes, asma, hipertireoidismo e feocromocitoma. Após aplicação dos critérios inclusão, restaram 30 pacientes.

Todos os pacientes foram submetidos à CVL. Antes do procedimento foi realizada randomização permutada em bloco com a finalidade de definir qual tipo de adesivo seria aplicado para execução do procedimento. A utilização de sorteio para definição do controle teve como objetivo permitir maior clareza na diferenciação entre os grupos Controle e Teste. Para facilitar a coleta de dados e o tratamento estatístico, a amostra foi distribuída da seguinte forma: Grupo Controle, constituído por pacientes tratados com adesivo cutâneo sem princípio ativo, e Grupo Teste, constituído por pacientes tratados com adesivo com nicotina de 14mg. A dose de 14mg foi baseada no trabalho de Hong *et al.*<sup>9</sup>, e por sua disponibilidade autorizada pela ANVISA para o mercado brasileiro.

Fez-se sorteio randômico dos adesivos com e sem princípio ativo, totalizando 30 envelopes, enumerados e identificados em documento de posse do pesquisador que não tinha conhecimento do conteúdo do envelope, garantindo o triplo-cegamento da pesquisa. Dos 30 selecionados, 13 entraram nos critérios de exclusão, restando, apenas, 17. Uma hora antes do procedimento, foi colocado o adesivo na região cervical esquerda conforme descrito por Habib *et al.*<sup>10</sup>. O adesivo foi coberto por esparadrapo branco, que não influencia na biodisponibilidade do fármaco, e mantido por 24 horas, garantindo o cegamento da pesquisa e a proteção do adesivo no período de utilização.

Na anestesia geral endovenosa pura utilizou-se: midazolam (0,03mg/kg), fentanil (2µg/kg), remifentanil (0,1-1 µg/kg/min), propofol para indução (2mg/kg) e manutenção (0,1-0,2 mg/kg/min) e rocurônio (0,5mg/kg). O pneumoperitônio foi realizado com pressão de insuflação de 12mmHg. A reversão do bloqueio neuromuscular foi feita com neostigmina, e a analgesia pós-operatória imediata com morfina (0,1mg/kg), Valdecoxibe (Bextra®) (20mg) e infiltração com rupivacaina 20ml a 0,5% nos portais cirúrgicos. Os pacientes foram monitorizados com cardioscopia, oximetria de pulso e aferição da pressão arterial nos períodos pré e transoperatórios.

Todos os pacientes receberam analgesia para o pós-operatório com Valdecoxibe 20mg endovenoso de 12 em 12 horas, sendo a primeira dose durante a cirurgia e paracetamol 750mg, via oral, de seis em seis horas. A medicação de resgate foi feita com morfina, 0,1mg/kg, sendo a dose máxima de 10mg IV, de 4/4 horas, aplicada apenas quando a dor fosse superior a 5/10 no escore visual analógico (EVA) de dor. Caso a dor ainda persistisse (EVA>5), após 30 minutos da aplicação da morfina, administrava-se dose extra de resgate, o dobro da dose de morfina administrada regularmente (0,2mg/kg), com um intervalo entre as doses de 30 min, no máximo de três doses, se necessário.

As náuseas foram controladas com ondasetrona 8mg, endovenosa, a cada oito horas, nas primeiras 24 horas do pós-operatório. Caso houvesse a necessidade de resgate de antiemético, administrava-se metoclopramida, 10mg, de oito em oito horas. Aplicava-se a medicação de resgate quando a náusea era superior a 5/10 no EVA.

As variáveis estudadas foram: dor, náusea, necessidade de droga de resgate, satisfação do paciente,

pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio. Os parâmetros dor e náusea foram estudados como variáveis quantitativas através do uso da Escala Visual Analógica<sup>11</sup> (EVA), recurso em formato de régua, com níveis graduados de dor e náusea. As EVAs eram apresentadas aos pacientes, solicitando-se que eles escolhessem um número entre 0 (dor/náusea leve) e 10 (dor/náusea insuportável). Essas duas variáveis foram analisadas, cada uma, em dois momentos distintos: seis e 24 horas após a cirurgia.

Utilizou-se, para avaliação da satisfação dos pacientes, a escala de concordância de Likert modificada<sup>12</sup>. Foi questionada a experiência relacionada à cirurgia (0, ruim; 1, razoável; 2, bom; 3, muito bom; e 4, excelente).

Avaliou-se a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD), a frequência cardíaca (FC) e a saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) durante o procedimento e com seis e 24 horas de pós-operatório. Os pacientes tiveram seu estadiamento estabelecido em relação à pressão arterial, de acordo com os valores determinados

por Chobanian *et al*<sup>13</sup>.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco sob o nº CAAE 56901416.9.0000.5208, em atendimento às recomendações expressas na Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS) sobre pesquisas envolvendo seres humanos.

## RESULTADOS

A tabela 1 apresenta os resultados relativos às características da amostra, onde pode ser verificado que apenas três homens fizeram parte da amostra, sendo dois no grupo Controle e um no grupo Teste. A média e mediana das variáveis idade, tempo cirúrgico e IMC foram correspondentemente mais elevadas no grupo Controle do que no grupo Teste, entretanto sem diferenças significativas entre os grupos para nenhuma das quatro variáveis analisadas ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 1.** Características da amostra pesquisada.

Variável	Controle (n=8)	Teste (n=9)	Total (n=17)	Valor p
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
	Mediana (P25; P75)	Mediana (P25; P75)	Mediana (P25; P75)	
Sexo: n (%)				
Masculino	2 (25,0)	1 (11,1)	3 (17,6)	$p^{(1)} = 0,576$
Feminino	6 (75,0)	8 (88,9)	14 (82,6)	
Idade (anos)	39,75 ± 15,65 39,50 (24,50; 55,25)	31,89 ± 7,17 35,00 (24,00; 38,50)	35,59 ± 12,22 36,00 (24,00; 40,50)	$p^{(2)} = 0,309$
Tempo cirúrgico (min)	106,88 ± 24,63 120,00 (86,25; 120,00)	83,89 ± 27,13 80,00 (60,00; 115,00)	94,71 ± 27,89 110,00 (60,00; 120,00)	$p^{(2)} = 0,068$
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,43 ± 4,35 27,66 (25,06; 30,03)	26,24 ± 4,73 24,25 (22,90; 30,22)	27,27 ± 4,56 25,60 (24,06; 29,94)	$p^{(2)} = 0,200$

<sup>(1)</sup>teste Exato de Fisher; <sup>(2)</sup>teste de Mann-Whitney.

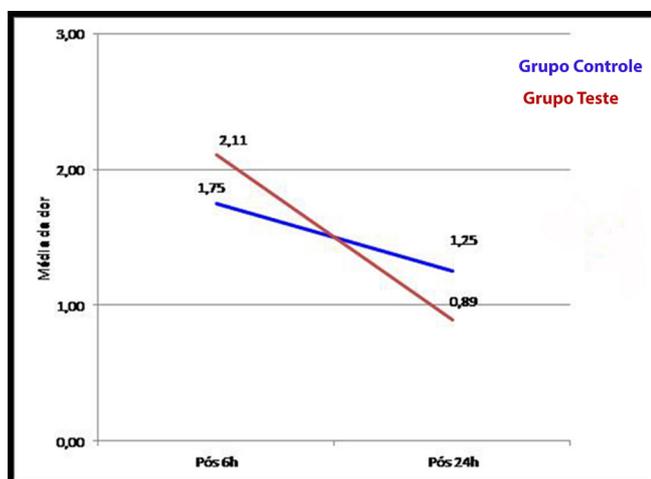
Em relação à mensuração da dor e da náusea pós-operatória (Tabela 2) e à mensuração da dor segundo o grupo e o momento da avaliação (Figura 1), salienta-se que as médias e medianas da dor foram mais elevadas no grupo Controle do que no grupo Teste; na avaliação com seis horas, as médias foram 1,75 e 2,11 nos grupos Controle e Teste, e as medianas, 0,50 e 2,00. Na avaliação com 24 horas, as médias de intensidade da dor foram 1,25 e 0,89, respectivamente, e as medianas, 1,00 e 0,00. A média da redução entre seis horas e 24 horas foi mais elevada no grupo Teste do que no Controle (1,22 x

0,50), entretanto sem diferenças significativas ( $p > 0,05$ ) entre os grupos em cada momento. Ainda na tabela 2, as médias da mensuração da náusea na avaliação com seis horas nos grupos Controle e Teste foram 0,75 e 1,00, e, com 24 horas, foram 0,00 e 0,22, respectivamente; as medianas foram todas nulas. As médias da redução da intensidade das náuseas foram 0,75 no grupo Controle e 0,78 no grupo Teste; não se evidenciaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em nenhum dos momentos de avaliação ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 2.** Mensuração da dor e náusea pós-operatória.

Variável	Avaliação	Grupos		Valor de p
		Controle	Teste	
		Média ± DP Mediana (P25; P75)	Média ± DP Mediana (P25; P75)	
Dor	Pós 6h	1,75 ± 2,31 0,50 (0,00; 3,75)	2,11 ± 2,15 2,00 (0,00; 4,00)	p <sup>(1)</sup> = 0,616
	Pós 24h	1,25 ± 1,39 1,00 (0,00; 2,75)	0,89 ± 1,45 0,00 (0,00; 2,00)	p <sup>(1)</sup> = 0,514
	Valor de p	p <sup>(2)</sup> = 0,500	p <sup>(2)</sup> = 0,125	
Média da diferença absoluta	6h - 24h	0,50	1,22	p <sup>(1)</sup> = 0,501
Náusea	Pós 6h	0,75 ± 2,12 0,00 (0,00;0,00)	1,00 ± 2,00 0,00 (0,00;2,50)	p <sup>(1)</sup> = 0,718
	Pós 24h	0,00 ± 0,00 0,00 (0,00;0,00)	0,22 ± 0,67 0,00 (0,00;0,00)	p <sup>(1)</sup> = 0,346
	Valor de p	p <sup>(2)</sup> = 1,000	p <sup>(2)</sup> = 0,500	
Média da diferença absoluta	6h - 24h	0,75	0,78	p <sup>(1)</sup> = 0,876

<sup>(1)</sup>Através do teste de Mann-Whitney; <sup>(2)</sup>Através do teste de Wilcoxon para dados pareados.

**Figura 1.** Média da intensidade algica.

Na tabela 3 se apresentam os coeficientes de correlações entre os dados da dor com seis horas, 24 horas e na variação entre seis e 24 horas com cada uma das variáveis: idade, tempo cirúrgico e IMC, segundo o grupo e no grupo total. Nesta tabela é possível verificar que a única correlação estatisticamente significativa diferente de zero ( $p < 0,05$ ) ocorreu entre idade e valor da dor seis horas após, correlação esta negativa (o que indica relação inversa) e com valor razoavelmente elevado (-0,695). Todas as correlações com o IMC foram negativas.

**Tabela 3.** Correlações de Spearman entre os resultados da dor com as variáveis: idade, tempo de cirurgia e IMC.

Avaliação	Grupo	Idade $r_s$ (p)	Tempo cirúrgico (min)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
6h pós	Controle	0,304 (0,454)	0,158 (0,709)	-0,457 (0,255)
	Teste	-0,695 (0,038*)	0,258 (0,503)	-0,265 (0,491)
	Total	-0,082 (0,755)	0,096 (0,713)	-0,356 (0,161)
24h pós	Controle	0,257 (0,539)	0,539 (0,168)	-0,129 (0,762)
	Teste	-0,540 (0,133)	0,142 (0,715)	-0,299 (0,435)
	Total	0,072 (0,784)	0,316 (0,216)	-0,213 (0,412)
Variação 6h - 24h	Controle	0,241 (0,565)	-0,108 (0,799)	-0,660 (0,075)
	Teste	-0,341 (0,369)	0,192 (0,620)	-0,092 (0,814)
	Total	-0,032 (0,903)	-0,054 (0,836)	-0,274 (0,287)

\* $p < 0,05$

No estudo da correlação entre a variação da dor entre as duas avaliações, o maior valor ocorreu com o IMC no grupo Controle (-0,660), entretanto nenhuma foi estatisticamente diferente de zero ( $p > 0,05$ ).

Devido à presença de apenas três pacientes do sexo masculino no estudo, sendo dois no grupo Controle e um no grupo Teste, não foram realizadas comparações da dor por sexo e os motivos para a não categorização dos dados da idade, tempo cirúrgico e IMC foi devido ao pequeno número de pacientes em cada grupo.

Avaliando a medicação de resgate, segundo o grupo e o tempo (Tabela 4), identificou-se que apenas um

paciente de cada grupo teve necessidade da medicação de resgate com até seis horas, e, entre seis e 24 horas, dois pacientes do grupo Teste fizeram uso de medicação de resgate, não se evidenciando diferença estatística significativa entre os grupos em cada avaliação nem entre as avaliações em cada grupo. A necessidade do uso de metoclopramida foi registrada em um paciente do grupo Controle na avaliação com até seis horas e um paciente do grupo Teste entre seis e 24 horas. Não foram encontradas diferenças relevantes entre os grupos em cada instante de medicação nem entre as avaliações em cada grupo.

**Tabela 4.** Avaliação da medicação de resgate segundo o grupo e o tempo.

Medicação de resgate/ Tempo	Grupos		Valor de p
	Controle n (%)	Teste n (%)	
Grupo Total	8 (100,0)	9 (100,0)	
Morfina			
Até 6 horas			$p^{(1)} = 1,000$
Sim	1 (12,5)	1 (11,1)	
Não	7 (87,5)	8 (88,9)	
Entre 6 e 24 horas			$p^{(1)} = 0,471$
Sim	-	2 (22,2)	
Não	8 (100,0)	7 (77,8)	
Valor de p	**	$p^{(2)} = 1,000$	
Metoclopramida			
6 horas			$p^{(1)} = 0,471$
Sim	1 (12,5)	-	
Não	7 (87,5)	9 (100,0)	
24 horas			$p^{(1)} = 1,000$
Sim	-	1 (11,1)	
Não	8 (100,0)	8 (88,9)	
Valor de p	**	**	

\*\*Não foi possível determinar devido a ausência de categorias; <sup>(1)</sup>Através do teste Exato de Fisher; <sup>(2)</sup>Através do teste McNemmar.

Em relação aos parâmetros hemodinâmicos (Tabela 5), evidenciou-se que as únicas diferenças significativas entre os grupos ocorreram na saturação de oxigênio e PAS na avaliação com seis horas. Essas variáveis enfatizam que a média da saturação de oxigênio na avaliação após seis horas foi mais elevada no grupo

Teste do que no Controle (97,89 x 95,88), e a média da PAS foi mais elevada no grupo Controle do que no Teste (123,89 x 110,0). Para as referidas situações, destaca-se que, no grupo Controle, as médias da saturação de oxigênio oscilaram de 95,88 (pós seis horas) a 98,00 (durante a cirurgia) e no grupo Teste, de 97,56 (pós 24

horas) a 98,56 (pré e durante a cirurgia). A média da PAS e menos elevada durante a cirurgia (109,44) e oscilou de no grupo Teste foi mais elevada no pós seis horas (123,89) 118,89 a 122,44 nas outras avaliações.

**Tabela 5.** Alterações hemodinâmicas segundo o grupo e avaliação.

Variável	Avaliação	Grupos		Valor de p
		Controle Média ± DP (Mediana)	Teste Média ± DP (Mediana)	
Frequência cardíaca	Pré	80,13 ± 20,41 (77,50)	85,67 ± 13,66 (88,00)	p <sup>(1)</sup> = 0,516
	Durante a cirurgia	83,88 ± 10,18 (81,50)	84,44 ± 13,26 (85,00)	p <sup>(1)</sup> = 0,923
	Pós 6h	88,75 ± 11,63 (88,00)	86,11 ± 13,67 (85,00)	p <sup>(1)</sup> = 0,676
	Pós 24h	86,25 ± 6,23 (87,00)	83,44 ± 10,03 (87,00)	p <sup>(3)</sup> = 0,495
	Valor de p	p <sup>(4)</sup> = 0,520	p <sup>(4)</sup> = 0,921	
Média da diferença absoluta	Pré - 6h	8,63	0,44	p <sup>(1)</sup> = 0,398
	Pré - 24h	6,13	-2,22	p <sup>(1)</sup> = 0,328
Saturação de O <sub>2</sub>	Pré	97,75 ± 1,49 (97,00) <sup>(A)</sup>	98,56 ± 0,73 (99,00) <sup>(AB)</sup>	p <sup>(2)</sup> = 0,162
	Durante a cirurgia	98,00 ± 1,51 (97,50) <sup>(A)</sup>	98,56 ± 0,73 (98,00) <sup>(AB)</sup>	p <sup>(2)</sup> = 0,320
	Pós 6h	95,88 ± 1,64 (96,00) <sup>(B)</sup>	97,89 ± 0,33 (98,00) <sup>(BC)</sup>	p <sup>(2)</sup> = 0,002*
	Pós 24h	97,13 ± 0,99 (97,00) <sup>(A)</sup>	97,56 ± 1,01 (98,00) <sup>(C)</sup>	p <sup>(2)</sup> = 0,327
	Valor de p	p <sup>(5)</sup> = 0,017*	p <sup>(5)</sup> = 0,029*	
Média da diferença absoluta	Pré - 6h	1,88	0,67	p <sup>(2)</sup> = 0,102
	Pré - 24h	0,63	1,00	p <sup>(2)</sup> = 0,589
PAS	Pré	121,00 ± 16,63 (115,00)	122,44 ± 11,29 (120,00) <sup>(A)</sup>	p <sup>(2)</sup> = 0,514
	Durante a cirurgia	114,88 ± 9,34 (115,00)	109,44 ± 13,79 (100,00) <sup>(B)</sup>	p <sup>(2)</sup> = 0,301
	Pós 6h	110,00 ± 10,69 (110,00)	123,89 ± 12,69 (120,00) <sup>(A)</sup>	p <sup>(2)</sup> = 0,022*
	Pós 24h	111,25 ± 9,91 (110,00)	118,89 ± 11,67 (120,00) <sup>(AB)</sup>	p <sup>(2)</sup> = 0,171
	Valor de p	p <sup>(5)</sup> = 0,358	p <sup>(5)</sup> = 0,022*	
Média da diferença absoluta	Pré - 6h	11,00	-1,44	p <sup>(2)</sup> = 0,086
	Pré - 24h	9,75	3,56	p <sup>(2)</sup> = 0,433
PAD	Pré	79,13 ± 11,29 (77,50)	79,78 ± 8,01 (80,00)	p <sup>(2)</sup> = 0,806
	Durante a cirurgia	78,00 ± 10,03 (80,00)	70,00 ± 12,99 (70,00)	p <sup>(2)</sup> = 0,216
	Pós 6h	75,63 ± 9,80 (70,00)	78,89 ± 10,54 (80,00)	p <sup>(2)</sup> = 0,442
	Pós 24h	73,13 ± 7,04 (70,00)	78,33 ± 10,00 (80,00)	p <sup>(2)</sup> = 0,184
	Valor de p	p <sup>(5)</sup> = 0,300	p <sup>(5)</sup> = 0,289	
Média da diferença absoluta	Pré - 6h	3,50	0,89	p <sup>(1)</sup> = 0,846
	Pré - 24h	6,00	1,44	p <sup>(1)</sup> = 0,404

\*Diferença significativa ao nível de 5,0%; <sup>(1)</sup>Através do teste t-Student com variâncias iguais; <sup>(2)</sup>Através do teste de Mann-Whitney; <sup>(3)</sup>Através do teste t-Student com variâncias desiguais; <sup>(4)</sup>Através do teste F (ANOVA) para medidas repetidas; <sup>(5)</sup>Através do teste Friedman com comparações do referido teste. Obs: Se todas as letras entre parênteses são distintas, comprova-se diferença significativa entre os tempos correspondentes pelas comparações pareadas do referido teste.

Os valores de média e mediana em relação ao grau de satisfação dos pacientes foram, ambas, iguais a 3,00 em cada um dos grupos, sem diferença significativa

entre os grupos ( $p > 0,05$ ), conforme resultados apresentados na tabela 6.

**Tabela 6.** Estatísticas do grau de satisfação dos pacientes segundo o grupo e avaliação.

Grupos		Teste	Valor de p
Controle			
Média ± DP (Mediana)		Média ± DP (Mediana)	
3,00 ± 0,76 (3,00)		3,00 ± 0,87(3,00)	$p^{(1)} = 1,000$

<sup>(1)</sup>Através do teste t-Student com variâncias iguais.

## DISCUSSÃO

Os pesquisadores tiveram o cuidado de padronizar o tipo de doença e a técnica cirúrgica, o que resultou em uma amostra homogênea. O objetivo pretendeu modular o processo inflamatório e, também, homogeneizar pacientes e técnica para evitar ou diminuir, ao mínimo, a interferência nos resultados obtidos. Dessa forma, 13 pacientes foram excluídos após apresentarem critérios de exclusão, e a principal causa foi o diagnóstico de colecistite aguda.

A idade dos pacientes variou entre 17 e 59 anos, com uma média de 35 anos. O grupo Teste foi composto por oito mulheres e um homem, e o grupo Controle, por seis mulheres e dois homens, sem significância estatística na avaliação da dor entre os grupos. Outra variável anotada foi o tempo cirúrgico. Considerou-se que ele seria o intervalo de tempo entre o momento da incisão e o término da sutura. Neste estudo, foi observado um tempo médio de 94 minutos, com variação de 55 a 120 minutos. O tempo médio do grupo Controle foi de 106,88min ± 24,63, e o grupo Teste, 89,89min ± 27,00. Apesar de ser mais prolongado o tempo cirúrgico no grupo Controle, este não foi estatisticamente significativo. Embora o tempo cirúrgico estivesse acima da média da descrita na literatura, vale ressaltar que os procedimentos cirúrgicos foram desenvolvidos pelo médico residente do segundo ano em treinamento. Destaca-se que um maior ou menor tempo cirúrgico pode influenciar no resultado da dor pós-operatória, o qual não foi visto em nossa pesquisa, considerando teste de hipótese<sup>14</sup>.

Os dados obtidos neste trabalho por meio da mensuração da dor com a EVA (n=17) apontaram para um nível de intensidade dolorosa maior nas intervenções com

nicotina após seis horas da intervenção. No grupo Teste, a média de dor foi maior do que no grupo Controle, não sendo estatisticamente significativa para esse intervalo de tempo. Existe a possibilidade, por conseguinte, de interferência de drogas anestésicas do transoperatório na primeira aferição, visto que o intervalo entre o ato anestésico e a aferição é muito curto. Na avaliação após 24 horas, constataram-se níveis estatisticamente menores de dor nas cirurgias com administração do princípio ativo. Quando avaliado o controle da dor nos pacientes do grupo Teste entre seis e 24 horas, foi evidenciada uma redução expressiva na média de dor, apesar de não ser estatisticamente significativa. Avaliou-se, também, o efeito da nicotina em pacientes que não usaram morfina (n=15) como droga resgate. Observou-se que não houve diferença estatística significativa entre os grupos para dor, no entanto, descritivamente para seis horas, houve mais dor no grupo Teste. Para o intervalo de tempo de 24 horas, o grupo Teste foi menor. Analisando as duas situações para o tempo de avaliação de 24 horas, os escores de dor são menores para o grupo que fez uso da nicotina. Num ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, foi observado que pacientes submetidos à cirurgia ginecológica que receberam administração prévia de 3mg de nicotina relataram menores escores de dor em relação ao placebo. Ao preenchimento da EVA nas primeiras 24 horas pós-operatórias, a média de dor foi de 5,3 (±1,6) para nicotina *versus* 7,6 (±1,4) para o placebo ( $p < 0,001$ )<sup>15</sup>. Habib *et al.*<sup>10</sup> em um estudo duplo-cego com dois grupos: um experimental (teste - com 7mg de nicotina) e outro grupo placebo do adesivo cutâneo, observaram que o grupo que utilizou nicotina apresentou significativamente menor dor e, conseqüentemente, menor necessidade de morfina em 24 horas, quando

comparado ao grupo placebo ( $p=0,002$ ). Esses dados corroboram achados de dor pós-operatória de forma descritiva, na medição de 24 horas.

Neste trabalho, dos pacientes submetidos ao uso de placebo e adesivo de nicotina (14mg) na colecistectomia apenas um doente em cada grupo necessitou de morfina de resgate nas primeiras seis horas, não havendo diferença significativa entre os grupos. Após seis a 24 horas de pós-operatório, apenas dois pacientes do grupo Teste necessitaram de morfina de resgate, embora não tenha havido diferença significativa entre grupos. Sugere-se que a nicotina não foi eficaz na redução da droga de resgate. Trabalho utilizando nicotina no controle da dor em cirurgia torácica encontrou escores de EVA, significativamente menores no grupo Teste em comparação com o grupo placebo ao longo das primeiras 48 horas<sup>16</sup>. O número de opioides de resgate foi significativamente maior no grupo placebo em comparação com o grupo Teste. Não se identificou o motivo desse resultado negativo em relação à nicotina para o nosso experimento. Observou-se, ainda, que para até seis horas, ambos os doentes eram do sexo feminino e tiveram um tempo cirúrgico prolongado. No tocante ao uso de drogas no transoperatório, ambas fizeram uso de opioides, o que não foi capaz de interferir nesse resultado. Para o tempo entre seis a 24 horas, observou-se dois pacientes no grupo Teste do sexo feminino, com tempos cirúrgicos prolongados e similares, e ainda uma paciente que replicou a morfina nos dois tempos estudados, ou seja, apenas três pacientes necessitaram de morfina de resgate. Adicionalmente, a dor pré-operatória era zero nesses doentes. Flood e Daniel<sup>15</sup> obtiveram resultados estatísticos significativos em relação ao consumo de morfina pós-operatória no grupo que recebeu nicotina. Os autores relataram uma redução de 50% no consumo de morfina pós-operatória para o grupo que recebeu princípio ativo, quando comparado ao placebo ( $p<0,05$ ), o que não ocorreu neste estudo. Os resultados do trabalho anterior são também concordantes com os dados obtidos de uma revisão sistemática com meta-análise que averiguou a eficácia da nicotina no controle da dor pós-operatória, em cirurgias sob anestesia geral. Os autores da revisão concluíram que a administração de nicotina no pré-operatório foi associada à redução significativa da necessidade de consumo de opioides

nas primeiras 24 horas em comparação com o Controle (placebo), apresentando diminuição média do consumo de -4,85mg de morfina, respeitando o intervalo de 95% de confiança<sup>17</sup>. Os resultados deste estudo são discordantes, pois a resposta intrínseca dos pacientes às drogas utilizadas no transoperatório, bem como o pequeno número amostral foram responsáveis pela diferenciação dos dados da literatura.

Na literatura, cita-se que a via de administração da nicotina pode ser nasal ou dérmica. Yagoubian *et al.*<sup>14</sup> estudaram a instilação nasal de 3mg de nicotina pré-operatória e observaram que ela é capaz de reduzir significativamente os escores de dor em cirurgia bucal, quando comparada à utilização de placebo. No grupo de pacientes que recebeu o princípio ativo, a média de dor foi de 1,6 ( $\pm 0,5$ ) com a nicotina e de 2,9 ( $\pm 0,5$ ) para o grupo placebo, porém não houve diferença estatística na quantidade de analgésicos de resgate consumidos no pós-operatório. Neste estudo, após 24 horas, encontrou-se uma tendência dos escores de dor em prol da nicotina, embora não houvesse diferença estatística entre os grupos. Destaca-se que a via de administração selecionada foi cutânea, entretanto os resultados foram similares. Seria necessário, portanto, realizar um modelo experimental semelhante a este estudo por via nasal, dado que as formulações em adesivo possuem farmacocinética de absorção mais lenta em relação às instilações de *spray*. O pico plasmático da nicotina *spray* é de 4,7 (3,2) ng/ml, obtido dez minutos após a instilação, o que pode contribuir para maior dose do princípio ativo circulante num pequeno espaço de tempo e, conseqüentemente, aumentar a probabilidade de efeitos indesejáveis e diminuir a duração de ação farmacológica<sup>14,15,18</sup>.

A utilização da nicotina em adesivo possui a propriedade farmacocinética de permitir absorção mais lenta e gradual do princípio ativo por um período de até 24 horas e pico plasmático obtido após quatro horas de administração, coincidindo com o período de maior intensidade da dor e contribuindo para maior conforto do paciente e menor necessidade de analgésico suplementar no pós-operatório<sup>9,19,20</sup>. Considerando o pico plasmático supracitado, *a priori*, os pacientes do grupo Teste, neste trabalho, não deveriam apresentar escores maiores de dor. Apesar de os pacientes terem sido submetidos às mesmas drogas no transoperatório, sugeriu-se que a

resposta intrínseca tenha sido responsável pelo resultado. Embora não haja resultados significativos entre os grupos, descritivamente para 24 horas, observou-se uma menor intensidade da dor para o grupo de nicotina. Dessa forma, esses resultados corroboram a literatura. E esses resultados são importantes na avaliação por sofrerem menor interferência de drogas no transoperatório. Sugere-se, em futuras pesquisas, coletar dados da mensuração da dor nos períodos de seis, 12 e 24 horas. Diferentes doses medicamentosas e vias de absorção distintas interferem na resposta terapêutica e nos efeitos colaterais<sup>21</sup>.

Em relação à nicotina, uma das principais reações adversas citadas na literatura é a sensação de náusea, e esse efeito pode ser observado em pacientes que receberam 14mg em adesivo ou 3mg por instilação nasal<sup>14</sup>. Apesar dos efeitos positivos no controle do processo algico e inflamatório, a administração de nicotina pode induzir a uma sensação de náusea. Uma meta-análise envolvendo pacientes de estudos randomizados para terapia de reposição de nicotina observou que a exposição aguda à droga pode causar essa sensação<sup>20</sup>. Neste estudo, a quantificação da náusea avaliou a experiência dos pacientes em relação a esse efeito indesejado nos intervalos de seis e 24 horas após o procedimento cirúrgico, respeitando os intervalos numéricos compreendidos entre 0 (ausência de náusea) e 10 (máxima sensação de náusea). Obteve-se um valor médio de 1,00 e 0,22 nos pacientes que receberam adesivo de nicotina nas primeiras seis e 24 horas, respectivamente. No grupo Controle foi obtido um valor médio de 0,75 e 0 nas seis e 24 horas, respectivamente, equivalente às citações da literatura, que mencionam a possibilidade da presença desse efeito após o uso da nicotina. Apesar de estar relacionada à descrição "leve" na EVA, com a dose de 14mg, outros estudos revelaram maiores pontuações de náusea em concentrações de nicotina significativamente menores. Ao analisar os grupos Controle e Teste que não utilizaram morfina como analgésico de resgate, observaram-se escores de náusea zerado para o grupo Controle e 0,57 (seis horas) e 0,29 (24 horas) para o grupo Teste. Embora não haja significação estatística, evidencia-se a tendência de náusea em pacientes usuários da nicotina em adesivo.

Habib *et al.*<sup>10</sup> realizaram a administração de 4mg de ondasetrona em 44 pacientes que receberam

adesivo com 7mg de nicotina previamente à cirurgia geral. Foi observado, ao preenchimento da escala visual analógica, que, apesar do uso profilático, as maiores pontuações referentes a náuseas ainda foram obtidas nos pacientes que receberam nicotina, porém não foi estatisticamente significativa a diferença entre o grupo placebo e o da nicotina ( $p > 0,05$ ). Neste estudo, utilizou-se, de forma fixa, a ondasetrona de 8mg de 8/8 horas e metoclopramida de resgate. No grupo Controle, um paciente necessitou de droga de resgate para náusea após seis horas do procedimento e, no grupo Teste, um paciente necessitou após 24 horas. Ao analisar a amostra que necessitou da droga de resgate, evidenciou-se que os pacientes que utilizaram a morfina de resgate necessitaram também de antiemético de resgate, o que não ocorreu nos pacientes que não fizeram uso do opioide. Vale ressaltar que todos os pacientes utilizaram ondasetrona de horário e isto pode ter impedido valores mais expressivos no escore da náusea. Os resultados deste estudo não puderam concluir se o efeito colateral da nicotina (náusea) é, de fato, relacionado, tendo em vista que todos os doentes receberam ondasetrona como medicação padrão e não houve diferença significativa entre os grupos.

Flood *et al.*<sup>15</sup> utilizaram um protocolo medicamentoso para anestesia geral que incluía a administração de fentanil, isoflurano, vecurônio e uma dose profilática de 4mg de ondasetrona para pacientes expostos a 7mg de nicotina. Os resultados obtidos ratificam que a dose profilática de 4mg de ondasetrona é ineficaz para o controle da náusea nos pacientes que recebem nicotina. Também não foi observada diferença estatística do consumo de antieméticos entre o grupo placebo e o grupo nicotina ( $p = 0,29$ ). Em outro trabalho, Hong *et al.*<sup>9</sup> sistematizaram a aplicação da dose única com 4mg de ondasetrona para os pacientes submetidos à cirurgia abdominal que utilizaram placebo ou adesivo de nicotina para controle da dor. Nos pacientes que receberam adesivos de nicotina com 10mg, a dose do antiemético foi de 7mg, e, para os que receberam 15mg de nicotina, uma dose de 9mg de ondasetrona foi utilizada. Os autores observaram que a quantidade de náusea nos indivíduos do grupo placebo foi similar ao grupo que recebeu 4mg de ondasetrona. Os pacientes que receberam 10mg ou 15mg de nicotina apresentaram

pontuações similares em relação à variável náusea com o uso de 7mg e 9mg de ondasetrona, respectivamente ( $p > 0,05$ ). Com base nesses dados, os pacientes deste estudo poderiam ser beneficiados com a dose prévia de 9mg de ondasetrona, visando à supressão dos níveis de náusea, encontrados com adesivos de 14mg. Czarnetzki *et al.*<sup>22</sup> em um estudo com 90 pacientes encontrou uma incidência acumulada em 24 horas de náusea de 42,2% com nicotina e 40,0% com placebo ( $P=0,83$ ) e de vômitos de 31,1% com nicotina e de 28,9% com placebo ( $P=0,81$ ). No contraditório, Ionescu *et al.*<sup>23</sup> afirmam que a nicotina é capaz de prevenir a náusea. Observa-se que este estudo foi um trabalho isolado, comparado ao restante da literatura consultada. Por esse motivo, optou-se por administrar 8mg de ondasetrona preventivamente à náusea, evitando efeitos indesejados no pós-operatório e na recuperação precoce.

A nicotina é um agonista direto, de largo espectro, dos receptores nicotínicos centrais, que medeiam a transmissão simpática nos gânglios, podendo interferir na hemodinâmica, por exemplo, com aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e oximetria<sup>24</sup>. Por outro lado, Greenland *et al.*<sup>20</sup> realizaram uma meta-análise que incluiu 3752 pacientes submetidos à terapia para reposição de nicotina, não havendo diferença na prevalência de doenças cardiovasculares. Os dados obtidos deste estudo, por meio da mensuração da pressão arterial sistêmica, após seis horas da intervenção, apontaram para um nível de pressão sistólica e diastólica maior nas intervenções com nicotina. No grupo Teste, a média da PAS foi de  $123,89 \pm 12,69$  e PAD  $78,89 \pm 10,54$ , e, nas intervenções do grupo Controle, a média da PAS foi de  $110,00 \pm 10,69$  e PAD  $75,63 \pm 9,80$ , sendo estatisticamente significativa para PAS ( $p=0,022$ ) e não sendo estatisticamente significativa para PAD ( $p=0,216$ ).

Na avaliação após 24 horas, no grupo Teste, a média da PAS foi de  $118,89 \pm 11,67$  e PAD  $78,33 \pm 10,00$ , e, nas intervenções do grupo Controle, a média da PAS foi de  $111,25 \pm 9,91$  e PAD  $73,13 \pm 7,04$ , não sendo estatisticamente significativa para ambas as avaliações. Apesar de todos os valores serem ligeiramente superiores, no grupo Teste, não houve repercussão clínica nos dois grupos estudados. Para Chobanian *et al.*<sup>13</sup>, os padrões de normalidade para pressão arterial

sistólica seriam inferiores a 120mmHg, e foi observado, no grupo Teste, para seis horas, que os valores da PAS foram superiores a esse valor estabelecido, sem haver, no entanto, repercussões clínicas. Sabe-se que diversos fatores podem estar relacionados a alterações de pressão arterial, como estresse cirúrgico, dor pós-operatória, dentre outros que podem influenciar na resposta adrenérgica e elevar a pressão arterial. Não conseguimos, entretanto, correlacionar outro fator que justificasse uma maior pressão arterial no grupo Teste, a não ser o adesivo de nicotina.

Em outro trabalho, Flood e Daniel<sup>15</sup> analisaram 20 pacientes do sexo feminino, com média de idade de 45 anos, ASA I e II, submetidas à cirurgia uterina. Observou-se que a pressão arterial sistólica foi menor no grupo que recebeu nicotina  $105,00 \pm 3,00$  versus  $122,00 \pm 3,00$  ( $p < 0,001$ ), porém não houve diferença na pressão arterial diastólica e na frequência cardíaca. Os autores destacam que esses valores podem ter sofrido interferência da medicação anestésica, visto que foi utilizado isoflurano, e essa medicação pode diminuir a estimulação autonômica e, conseqüentemente, a pressão arterial.

Vale ressaltar que a maioria das pesquisas que avaliam o papel da nicotina no controle da dor são realizadas sob anestesia geral. Tendo em vista que alguns fármacos utilizados por esse método atuam competitivamente com os receptores nicotínicos, os resultados obtidos podem apresentar vieses, já que essa interação pode minimizar os efeitos esperados de controle da dor, sobretudo com a utilização de isoflurano<sup>25</sup>. Para evitar a influência do anestésico geral inalatório, todos os pacientes deste estudo foram submetidos à anestesia geral endovenosa pura, e os resultados obtidos foram satisfatórios para controle da dor em ambos os grupos. Vale ressaltar que diferentes fármacos foram utilizados para a realização da anestesia geral, corroborando fatores de confundimento ou podem ter interferido na eficácia da nicotina no controle algico. Por esse motivo, metodologicamente optou-se por avaliações de seis e 24 horas, para que houvesse uma menor influência de drogas administradas no transoperatório.

O papel da nicotina na modulação da dor apresenta evidência bem definida em cirurgia ginecológica e urológica, porém ainda não foram estabelecidos

protocolos de doses ou concentrações que possibilitem melhor conforto pós-operatório com menores quantidades de efeitos indesejáveis. Nesta pesquisa, foi averiguado que o nível de satisfação dos pacientes e o conforto pós-operatório com o uso de adesivos de nicotina com 14mg foi igual ao grupo Controle ( $p=1$ ). Pensamos que o grau de satisfação não está somente relacionado à dor e sim, a outros aspectos, como acolhimento, tempo de espera para realização do procedimento cirúrgico, resultado da

intervenção, etc.

Novos estudos devem ser realizados visando a dirimir lacunas do conhecimento em relação ao uso da nicotina. Elencam-se pontos fundamentais que possivelmente devem evitar vieses: amostra probabilística, maior controle de fármacos no transoperatório, análise dos efeitos do princípio ativo em outros intervalos tempos, sistematização de dose por IMC e padronização do tempo operatório.

## A B S T R A C T

**Objective:** to analyze the effects of nicotine patch on pain control, occurrence of nausea and its hemodynamic repercussions in laparoscopic cholecystectomy procedures. **Methods:** we conducted an analytical, prospective, randomized, triple-blinded, clinical study between January and July 2017. The sample consisted of 17 patients who underwent laparoscopic cholecystectomy for the treatment of cholelithiasis. Nine patients used nicotine patch, and eight, placebo patch. The studied variables were pain, nausea, patient satisfaction, blood pressure, heart rate, oximetry and morphine rescue. **Results:** taking into account the pain and nausea parameters, there was no statistically significant difference between the groups ( $p>0.05$ ). Also, the evaluation of rescue medication, both opioids and prokinetics, did not show any significant statistical difference between the groups. Among the hemodynamic parameters, there was only one statistically significant difference in the analysis of oxygen saturation and systolic blood pressure (SBP) six hours after surgery: the mean oxygen saturation was higher in the Test group (97.89 x 95.88) and the mean SBP was higher in the Control group (123.89 x 110.0). **Conclusion:** although pain levels were lower for nicotine within 24 hours, the action of nicotine and the need for rescue opioids in pain control were not statistically significant between the groups and at the time intervals studied. There was no clinical repercussion in the hemodynamic parameters.

**Keywords:** Nicotine. Pain. Cholecystectomy, Laparoscopic. Nausea.

## REFERÊNCIAS

1. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012;6(2):172-87.
2. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005;100(3):757-73.
3. Kazancioglu HO, Kurklu E, Ezirganli S. Effects of ozone therapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43(5):644-8.
4. Benowitz NL. Nicotine and postoperative management of pain. *Anesth Analg*. 2009;107(3):739-41.
5. Rowley TJ, McKinstry A, Greenidge E, Smith W, Flood P. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of choline in a mouse model of postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2010;105(2):201-7.
6. Nakamura M, Jang IS. Presynaptic nicotinic acetylcholine receptors enhance GABAergic synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons. *Eur J Pharmacol*. 2010;640(1-3):178-84.
7. Fukada T, Iwakiri H, Ozaki M. A randomised double-blind crossover trial of the potential analgesic effect of a transdermal nicotine patch in non-smokers based on objective and subjective assessment. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(8):592-6.
8. Schwam SJ, Gold MI, Craythorne UWG. The ASA physical status classification: a revision. *Anesthes*. 1982;57(3):A439.
9. Hong D, Conell-Price J, Chang S, Flood P. Transdermal nicotine patch for postoperative pain management: a pilot dose-ranging study. *Anesth Analg*. 2008;7(3):1005-10.
10. Habib AS, White WD, El Gasim MA, Saleh G, Polascik TJ, Moul JW, et al. Transdermal nicotine for analgesia after radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg*. 2008;107(3):999-1004.
11. Faiz KW. [VAS--visual analog scale]. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2014;134(3):323. Norwegian.
12. Likert R. A technique for the measurement of

- attitudes. *Arch Psychol.* 1932;22(140):1-55.
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-72.
  14. Yagoubian B, Akkara J, Afzali P, Alfi DM, Olson L, Conell-Price J, et al. Nicotine nasal spray as an adjuvant analgesic for third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(5):1316-9.
  15. Flood P, Daniel D. Intranasal nicotine for postoperative pain treatment. *Anesthesiology.* 2004;101(6):1417-21.
  16. Nagy HI, Elkadi HW. Transdermal nicotine patch as adjunctive analgesic modality to thoracic epidural analgesia for post-thoracotomy pain. *Egypt J Cardiothorac Anesth.* 2014;8(2):75-82.
  17. Mishriky BM, Habib AS. Nicotine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2014;119(2):268-75.
  18. Fortuna A, Alves G, Serralheiro A, Sousa J, Falcão A. Intranasal delivery of systemic-acting drugs: small-molecules and biomacromolecules. *Eur J Pharm Biopharm.* 2014;88(1):8-27.
  19. Olson LC, Hong D, Conell-Price JS, Cheng S, Flood P. A transdermal nicotine patch is not effective for postoperative pain management in smokers: a pilot dose-ranging study. *Anesth Analg.* 2009;109(6):1987-9.
  20. Greenland S, Satterfield MH, Lanes SF. A meta-analysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. *Drug Saf.* 1998;18(4):297-308.
  21. Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS. Transdermal patches: history, development and pharmacology. *Br J Pharmacol.* 2015;172(9):2179-209.
  22. Czarnetzki C, Schiffer E, Lysakowski C, Haller G, Bertrand D, Tramèr MR. Transcutaneous nicotine does not prevent postoperative nausea and vomiting: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(3):383-90.
  23. Ionescu D, Badescu C, Acalovschi I. Nicotine patch for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a prospective randomised trial. *Clin Drug Investig.* 2007;27(8):559-64.
  24. Yoshikawa H, Kurokawa M, Ozaki N, Nara K, Atou K, Takada E, et al. Nicotine inhibits the production of proinflammatory mediators in human monocytes by suppression of I-kappaB phosphorylation and nuclear factor-kappaB transcriptional activity through nicotinic acetylcholine receptor A7. *Clin Exp Immunol.* 2006;146(1):116-23.
  25. Flood P, Ramirez-Latorre J, Role L. Alpha 4 beta 2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system are inhibited by isoflurane and propofol, but alpha 7-type nicotinic acetylcholine receptors are unaffected. *Anesthesiology.* 1997;86(4):859-65.

Recebido em: 18/01/2018

Aceito para publicação em: 22/03/2018

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

#### **Endereço para correspondência:**

Fernando de Santa Cruz Oliveira

E-mail: f.santacruzoliveira@gmail.com /

vasconceloscfm@gmail.com

