

REVISÕES SISTEMÁTICAS

Uso da buprenorfina transdérmica na dor aguda pós-operatória: revisão sistemática



Felipe Chiodini Machado *, Gilson Carone Neto, Luisa Oliveira de Paiva, Tamiris Cristina Soares, Ricardo Kenithi Nakamura, Leonardo de Freitas Nascimento, Camila Sato Campana, Lia Alves Martins Mota Lustosa, Rachel Andrade Cortez e Hazem Adel Ashmawi

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), Departamento de Anestesiologia, São Paulo, SP, Brazil

Disponível na Internet a 8 de julho de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Antimicrobiano;
Bupivacaína;
Fentanil;
Anestesia regional;
Infecções

Resumo

Justificativa e objetivos: A dor pós-operatória ainda é uma queixa importante em vários procedimentos cirúrgicos. A analgesia multimodal é a melhor conduta para a dor pós-operatória, embora a terapia com opioides ainda seja o principal tratamento para a dor após procedimentos cirúrgicos. A buprenorfina transdérmica é um opioide agonista μ amplamente prescrito nas síndromes de dor crônica, mas com limitada evidência do seu uso para dor aguda no pós-operatório. Realizamos revisão sistemática de estudos que examinaram o papel da buprenorfina transdérmica no tratamento da dor aguda pós-operatória.

Conteúdo: Revisamos os dados de PubMed, Embase, Registro Central de Ensaio Controlados Cochrane (CENTRAL), CINAHL via EBSCOhost e LILACS, incluindo estudos clínicos randomizados que avaliaram a dor pós-operatória total, consumo de analgésicos pós-operatórios, efeitos colaterais relacionados a medicamentos e satisfação do paciente com esquema de analgesia. Dados de nove estudos (615 pacientes) foram incluídos nesta revisão. A maioria dos estudos iniciou o uso transdérmico de buprenorfina 6 a 48 horas antes da cirurgia, mantendo o uso de 1 a 28 dias após o procedimento. A maioria dos estudos encontrou valores semelhantes ou menores para o escore de dor pós-operatória, consumo pós-operatório de analgésicos e satisfação do paciente quando a buprenorfina foi comparada ao placebo, tramadol, celecoxibe, flurbiprofeno e parecoxibe. A incidência de efeitos colaterais oscilou nos estudos, e a maioria não mostrou aumento de efeito colateral relacionado ao uso de buprenorfina, exceto em dois estudos, um que comparou buprenorfina ao tramadol oral e outro ao fentanil transdérmico. No entanto, a maioria dos resultados foi obtida a partir de evidências com um risco geral alto ou risco de viés impreciso.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: md.kesici@mynet.com (S. Kesici).

KEYWORDS

Buprenorphine;
Administration,
cutaneous;
Transdermal patch;
Postoperative pain;
Acute pain

Conclusões: Embora sejam necessários mais estudos, os resultados iniciais mostram que a buprenorfina transdérmica parece ser uma forma de administração segura e efetiva de opioide no tratamento da dor aguda pós-operatória.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Transdermal buprenorphine for acute postoperative pain: a systematic review

Abstract

Background and objectives: Postoperative pain is still a major concern in several surgical procedures. Multimodal analgesia is best for postoperative pain management; however, opioid therapy is still the main treatment for pain after surgical procedures. Transdermal buprenorphine is a partial μ agonist opioid widely used for chronic pain syndromes, with limited evidence for acute postoperative pain. A systematic review of studies examining transdermal buprenorphine for acute pain management after surgery was conducted.

Contents: Data from PubMed, Embase, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), CINAHL via EBSCOhost, and LILACS were reviewed, including randomized clinical trials that evaluated total postoperative pain, postoperative analgesic consumption, drug-related side effects and patient satisfaction with analgesia regimen. Data from nine studies (615 patients) were included in this review. Most studies initiated transdermal buprenorphine use 6 to 48 hours before surgery, maintaining use from 1 to 8 days after the procedure. Most studies showed lower or similar postoperative pain scores, postoperative analgesic consumption and patient satisfaction comparing buprenorphine to placebo, tramadol, celecoxib, flurbiprofen and parecoxib. The incidence of side effects varied between studies, with most showing no increase in drug-related side effects with buprenorphine use, except one study, which compared buprenorphine to oral tramadol, and one to transdermal fentanyl. However, most results were derived from evidence with an overall high or unclear risk of bias.

Conclusions: Although more studies are necessary, initial results show that transdermal buprenorphine seems to be an effective and safe opioid choice for management of acute postoperative pain.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Justificativa

Apesar dos recentes progressos no tratamento da dor, muitos pacientes ainda apresentam dor pós-operatória moderada a intensa. Calcula-se-se que dor intensa no pós-operatório seja referida por 20% a 40% dos pacientes cirúrgicos, principalmente após cirurgia abdominal, torácica, ortopédica ou pélvica.¹ A dor nos primeiros dias pós-cirurgia pode acarretar deambulação tardia, aumento da morbidade cardiopulmonar e trombótica, bem como o desenvolvimento de dor crônica.^{1,2} Atualmente, a analgesia multimodal é o melhor tratamento para dor aguda no pós-operatório, embora a terapia com opioides ainda seja a principal abordagem para o tratamento da dor pós-operatória moderada a grave.³ Muito embora sejam largamente usados, os opioides podem estar associados a efeitos colaterais, como náusea, vômito, íleo prolongado, sedação, retenção urinária, depressão respiratória e dependência. De fato, a necessidade de doses elevadas de opioides no pós-operatório está relacionada à incidência mais alta de efeitos colaterais e ao risco de uso abusivo de opioides.⁴

A buprenorfina é um fármaco semissintético agonista parcial do receptor opioide μ (MOR) e antagonista do receptor

opioide Kappa (KOR). Apresenta particularidades farmacodinâmicas que resultam em incidência mais baixa de efeitos opioides colaterais e no menor risco de uso abusivo em comparação a outros agonistas MOR completos. Possui também duração prolongada de ação devido à lenta dissociação do MOR,⁵⁻⁷ é 75 a 100 vezes mais potente do que a morfina e apresenta efeito teto para depressão respiratória, mas não para analgesia.^{5,8} A metabolização hepática pelo citocromo P450 origina o metabólito ativo (norbuprenorfina). No entanto, pode haver eliminação pelo trato biliar e urinário, e, portanto há evidências de que a buprenorfina possa ser prescrita com segurança em pacientes com insuficiência renal, tendo seu uso cuidadosamente ponderado em pacientes com comprometimento de função hepática.^{5,7,9}

A buprenorfina tem sido utilizada como analgésico para dor crônica e na síndrome de abstinência de opioides.^{7,9-11} Por outro lado, há também evidências para o uso de buprenorfina no período pós-operatório para o manejo da dor moderada a intensa em diversos procedimentos cirúrgicos. Nos usos mais agudos da buprenorfina, empregam-se as vias: peridural, intratecal, intravenosa, sublingual, subcutânea e intra-articular.⁵ A alta lipofilicidade e o baixo peso mole-

cular da buprenorfina a tornam adequada para uso pela via transdérmica.^{12,13} A farmacodinâmica específica varia com o fabricante do adesivo, embora a maioria dos adesivos de buprenorfina tenha um início de ação entre 12 a 24 horas e atinja concentrações plasmáticas aproximadamente estáveis no terceiro dia após o uso.¹⁴ A duração de ação também é prolongada após atingir o estado de equilíbrio, variando de 3 a 7 dias.^{5,6,9} Essa via tem sido utilizada para o tratamento de condições de dor crônica.^{9,10,12} Alguns estudos recentes avaliaram o uso da buprenorfina transdérmica perioperatória para o tratamento da dor pós-operatória.¹⁵⁻²³

O presente artigo apresenta uma revisão sistemática sobre o uso transdérmico de buprenorfina em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, comparando-a com placebo ou outros analgésicos comumente prescritos no período perioperatório. Os desfechos pesquisados foram dor pós-operatória, uso de analgésicos de resgate, efeitos adversos e satisfação do paciente.

Método

Estratégia de busca

As referências foram obtidas do PubMed, Embase via Ovid SP, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), CINAHL via EBSCOhost e LILACS. A última busca foi realizada em 2 de Abril de 2019 sem limite de data. A estratégia de busca incluiu combinações das palavras-chave: "acute pain", "postoperative pain", "buprenorphine and other opioids commonly used for perioperative analgesia" ["dor aguda", "dor pós-operatória", "buprenorfina e outros opioides habitualmente usados para analgesia perioperatória"] (estratégia completa para MEDLINE no Anexo 1 – Material Supplementary). Palavras de textos livres e vocabulário controlado/termos MeSH foram combinados sem qualquer limitação no período de busca. Os termos de pesquisa do MEDLINE foram adaptados para cada banco de dados. A pesquisa *ad hoc* também foi realizada e as referências de todos os artigos incluídos foram pesquisadas manualmente para identificar artigos adicionais.

Seleção dos estudos e coleta de dados

A presente revisão seguiu as recomendações da declaração do protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*)²⁴ e está registrada no banco de dados PROSPERO (CRD 42019131666). Os critérios de inclusão foram: estudos clínicos randomizados, população de faixa etária de 18 anos ou mais submetida à cirurgia, uso de buprenorfina transdérmica no período perioperatório para tratamento de dor aguda e estudos publicados em inglês ou espanhol. Os critérios de exclusão incluíram: relatos de casos, séries de casos, estudos com modelos animais, estudos observacionais e de coorte, e uso de buprenorfina transdérmica no tratamento de dor pós-operatória não aguda.

Dois autores realizaram a busca, selecionaram os artigos relevantes de acordo com os critérios de elegibilidade e realizaram extração de dados e análise de conteúdo de

forma independente. Discordâncias foram discutidas com um terceiro autor. Os dados disponíveis foram coletados dos artigos e os resultados examinados incluíram dor pós-operatória, consumo de analgésicos no pós-operatório, efeitos colaterais relacionados a medicamentos e satisfação do paciente. Quando os dados relevantes disponíveis eram limitados, foi feita uma tentativa de contato com os autores. O objetivo era coletar nos resumos medidas referentes a diferenças nas médias de dor pós-operatória, uso de analgésico de resgate, efeitos adversos e satisfação do paciente.

Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés de cada estudo foi realizada de acordo com os seguintes critérios: viés de seleção (geração de sequência aleatória, ocultação de alocação); viés de desempenho (processo cego para participantes e equipe de pesquisa); viés de detecção (avaliação de desfechos cega); viés de atrito (dados incompletos do desfecho); viés de relato (relato seletivo); e outros.²⁵ Segundo o banco de dados Cochrane, o risco de viés pode ser classificado em alto, baixo e incerto, com alto risco de viés considerado quando os estudos não obedecem qualquer um dos critérios de avaliação acima descritos. Quando esses critérios eram considerados adequados, o risco de viés era considerado baixo. Por outro lado, o risco de viés era considerado incerto quando as informações disponíveis eram insuficientes para classificar o risco de viés de cada item como alto ou baixo, ou não fosse relatado adequadamente no artigo.^{26,27}

Resultados

A busca identificou 386 estudos potenciais. Após exclusão das duplicações e dos títulos irrelevantes, foram revisados os títulos e resumos de 143 artigos. Durante a revisão do resumo, 110 estudos foram excluídos por serem relatos de casos, séries de casos, revisões, estudos em animais de laboratório, idioma diferente do inglês e do espanhol ou por apresentarem dados sobre o uso não-transdérmico ou crônico de buprenorfina. As restantes 33 publicações tiveram texto completo revisado e no total nove artigos (615 pacientes) foram incluídos na revisão sistemática. O processo PRISMA é apresentado na figura 1 e um resumo do conteúdo dos estudos é mostrado na tabela 1. Os procedimentos cirúrgicos incluíram cirurgia da coluna vertebral,^{17,19,22} cirurgia abdominal de grande porte¹⁵ e eletiva,¹⁸ histerectomia e miomectomia,^{20,21} cirurgia do quadril¹⁶ e correção de hálux valgo.²³ A buprenorfina transdérmica foi iniciada 6 a 48 horas antes da cirurgia, com doses variando de 5 mcg.h⁻¹ a 52,5 mcg.h⁻¹^{15-18,22,23} e mantida por 1 a 7 dias após o procedimento. Apenas um estudo iniciou a buprenorfina transdérmica 36 horas após a cirurgia e a manteve por 28 dias após o procedimento.¹⁷ Os grupos controle receberam placebo,¹⁸⁻²⁰ tramadol,^{16,17} dosagem diferente de buprenorfina transdérmica,^{18,20,21} anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)^{22,23} ou fentanil transdérmico.¹⁵ O resumo do risco de viés para os estudos incluídos é descrito na figura 2.

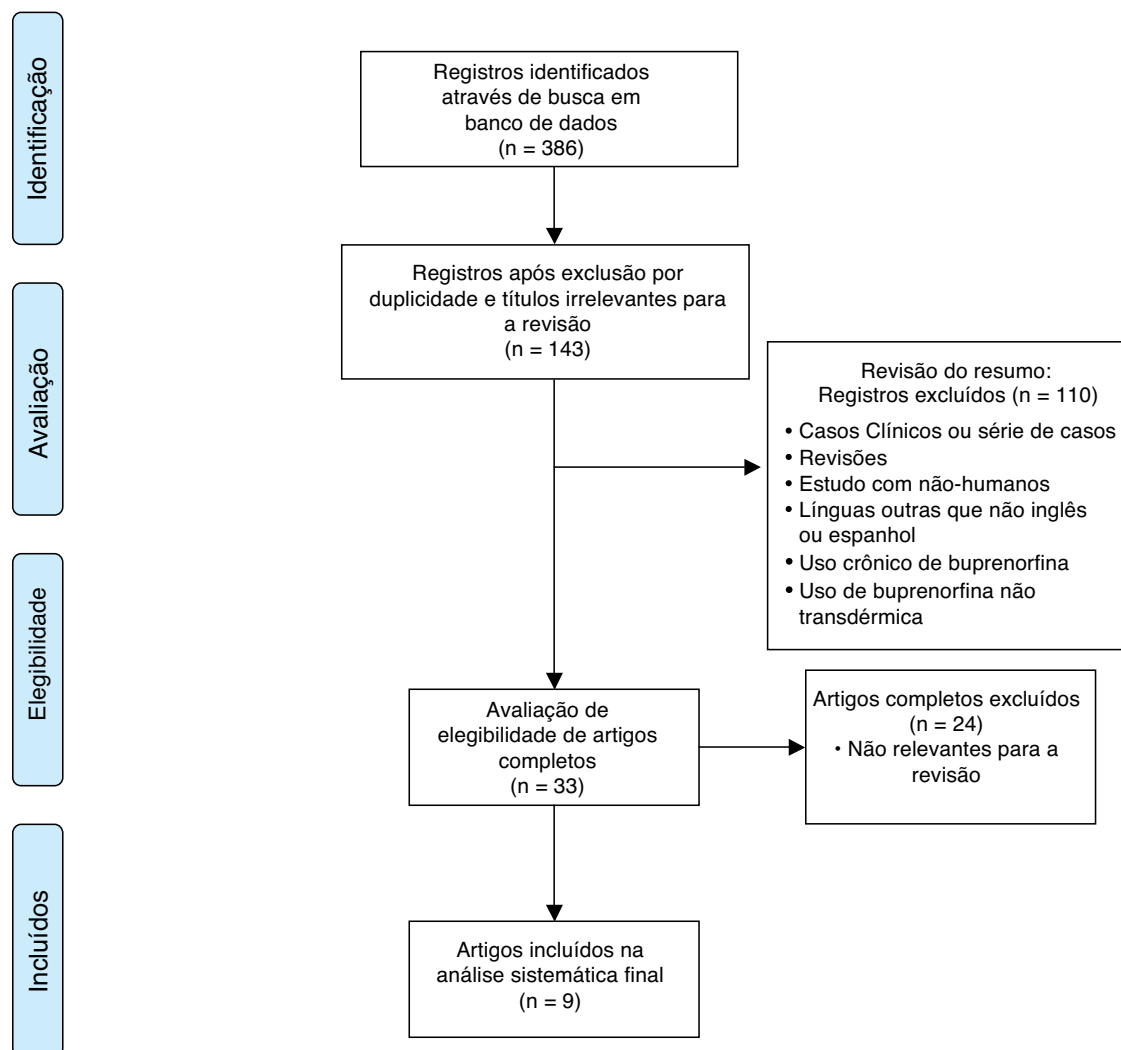


Figura 1 Diagrama de fluxo PRISMA.

Fonte: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097.

Em seis estudos, a buprenorfina foi considerada mais eficaz na redução dos escores de dor pós-operatória do que o placebo,¹⁸⁻²⁰ o celecoxibe^{22,23} e o tramadol.¹⁶ Em três estudos, a buprenorfina foi considerada tão eficaz quanto o tramadol,¹⁷ o parecoxibe²² e o flurbiproben²³ na diminuição dos escores de dor pós-operatória. Em um estudo, pacientes recebendo buprenorfina obtiveram escores EVA mais altos do que os pacientes recebendo fentanil transdérmico.¹⁵ Um estudo comparou adesivos transdérmicos de 10 mg e 20 mg de buprenorfina e registrou escores mais baixos de dor no grupo que recebeu adesivos de 20 mg de buprenorfina.¹⁸ Outro estudo comparou doses de buprenorfina de 17,5 mcg.h⁻¹; 35 mcg.h⁻¹ e 52,5 mcg.h⁻¹, enquanto outro estudo comparou doses de buprenorfina de 17,5 mcg.h⁻¹; 26,25 mcg.h⁻¹ e 35 mcg.h⁻¹. Nos dois estudos não foram encontradas diferenças nos escores de dor pós-operatória obtidos com diferentes dosagens de buprenorfina.^{20,21}

Quanto a medicamentos analgésicos no pós-operatório, quatro estudos mostraram dosagens analgésicas de res-

gate mais baixas nos grupos recebendo buprenorfina transdérmica em comparação aos grupos recebendo placebo,^{18,19} tramadol¹⁶ e celecoxibe.²³ Cinco estudos não mostraram diferença no uso de analgesia complementar nos pacientes tratados com buprenorfina transdérmica em comparação com pacientes recebendo fentanil transdérmico,¹⁵ tramadol,^{17,19} celecoxibe²² e flurbiprofeno.²³ Dois estudos compararam doses diferentes de buprenorfina e o consumo de analgésico de resgate. Em um observou-se que o consumo de analgésico de resgate foi maior em pacientes que receberam 10 mcg.h⁻¹ do que em pacientes que receberam 20 mcg.h⁻¹,¹⁸ enquanto no outro estudo, o consumo de analgésico de resgate diminuiu na medida em que a dosagem transdérmica de buprenorfina aumentava de 17,5 mcg.h⁻¹ para 32 mcg.h⁻¹ e 52,5 mcg.h⁻¹.²¹

A maioria dos estudos relatou incidência semelhante de efeitos adversos entre buprenorfina transdérmica e placebo,^{18,19} tramadol,¹⁷ AINEs,^{22,23} ou entre doses diferentes de buprenorfina transdérmica (10mg vs. 20 mg; 17,5

Tabela 1 Tabela 1 (Continuação)

| | Ano | Procedimento cirúrgico | n | Doses de buprenorfina | Via de administração | Grupos controle | Dor pós-operatória | Consumo de analgésicos no pós-operatório | Efeitos colaterais relacionados à droga | Satisfação do paciente |
|---------------|------|-------------------------|----|---|--------------------------------------|--|---|--|---|--|
| Kim et al. | 2017 | Cirurgia (fusão) Coluna | 69 | 5 mcg.h ⁻¹ 10 mcg.h ⁻¹ 15 mcg.h ⁻¹ 20 mcg.h ⁻¹ | De 36h após cirurgia até PO28 | 150-300 mg de tablete liberação controlada oral de tramadol 1 dia Placebo | Nenhuma diferença no EVA até PO14 | Nenhuma diferença no consumo de analgésicos até PO14 | Nenhuma diferença significativa | X |
| Niyogi et al. | 2017 | Cirurgia de coluna | 70 | 10 mcg.h ⁻¹ | De 24h antes da cirurgia até 48h PO | Placebo | EVA menor em grupo Buprenorfina de 0h a 48h PO | Tempo para primeira analgesia de resgate maior no grupo buprenorfina; frequência de uso e uso total de analgésico menores no grupo buprenorfina até 48h PO | Nenhuma diferença significativa | X |
| Tang et al. | 2017 | Dissectomia lombar | 96 | 5 mcg.h ⁻¹ | De 2 dias antes da cirurgia até PO 5 | Parecoxibe 40 mg IV 2/dia e celecoxibe 200 mg oral 2/dia | Melhor analgesia nos grupos buprenorfina e parecoxibe até PO1 Nenhuma diferença nos PO3 e 5 | Nenhuma diferença significativa | Nenhuma diferença significativa | Maior satisfação no grupo buprenorfina em comparação a parecoxibe e celecoxibe |

Tabela 1 (Continuação)

| | Ano | Procedimento cirúrgico | n | Doses de buprenorfina | Via de administração | Grupos controle | Dor pós-operatória | Consumo de analgésicos no pós-operatório | Efeitos colaterais relacionados à droga | Satisfação do paciente |
|---------------|------|----------------------------------|----|--|--------------------------------------|--|--|--|---|---------------------------------|
| Kumar et al. | 2016 | Cirurgia abdominal eletiva | 90 | 10 mcg.h ⁻¹ 20 mcg.h ⁻¹ | Da noite anterior à cirurgia até PO7 | Placebo | EVA grupo placebo > buprenorfina 10 mg > buprenorfina 20 mg do fim da cirurgia até PO7 | Necessidade de analgésico no grupo placebo > buprenorfina 10 mg > buprenorfina 20 mg nas primeiras 48h PO. No PO4, necessidade de analgésico foi maior no grupo placebo, mas similar em ambos os grupos buprenorfina | Escores de sedação com buprenorfina 20 mg > buprenorfina 10 mg > placebo até 12h PO | X |
| Arshad et al. | 2015 | Grande cirurgia abdominal | 60 | 10 mcg.h ⁻¹ | De 6 h antes da cirurgia até PO3 | Fentanil transdérmico 25 mcg.h ⁻¹ | EVA maior nos grupos buprenorfina nos PO1, 2 e 3 | Nenhuma diferença significativa | Escores de sedação mais altos nos grupos buprenorfina no PO1, 2 e 3 | X |
| Setti et al. | 2012 | Histerectomia-miomectomia aberta | 45 | 17,5 mcg.h ⁻¹ 35 mcg.h ⁻¹ 52,5 mcg.h ⁻¹ | De 12h antes da cirurgia até 72h PO | X | Nenhuma diferença significativa | Necessidade de analgésico inversamente proporcional à dosagem de buprenorfina até 72h PO | Nenhuma diferença significativa | Nenhuma diferença significativa |

Resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática. PO, Pós-Operatório; EVA, Escala vVisual Analógica; NVPO, Náusea e Vômitos no PO; IV, Intravenoso.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| | ? | ? | ? | ? | + | + | + |
| Arshad 2015 | + | + | + | + | + | + | + |
| Desai 2017 | + | - | - | + | + | + | + |
| Kim 2017 | + | + | - | - | - | + | - |
| Kumar 2016 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Niyogi 2017 | + | + | + | + | ? | + | + |
| Rivera-Ruiz 2018 | ? | ? | ? | ? | + | - | - |
| Setti 2012 | - | ? | + | + | + | + | + |
| Tang 2017 | ? | ? | - | - | + | + | + |
| Xu 2018 | + | ? | - | - | + | + | + |

Figura 2 Risco de viés de resumo.

mcg.h⁻¹; 32 mcg.h⁻¹ ou 52,5 mcg.h⁻¹).^{18,21} Um estudo mostrou maior incidência de Náusea e Vômito no Pós-Operatório (NVPO) no grupo controle de tramadol do que no grupo buprenorfina;¹⁶ outro relatou mais sonolência com buprenorfina 20 mg > buprenorfina 10 mg > placebo,²⁰ enquanto dois estudos mostraram escore de sedação mais profundo no grupo buprenorfina comparado ao fentanil¹⁵ ou placebo.¹⁸

Apenas quatro estudos avaliaram a satisfação geral do paciente com analgesia, com três estudos relatando que o uso transdérmico de buprenorfina promoveu maior satisfação do paciente comparado ao uso de tramadol¹⁶ e AINEs,^{22,23} enquanto um estudo não mostrou diferença significativa entre diferentes dosagens de buprenorfina, variando de 17,5 mcg.h⁻¹ a 52,5 mcg.h⁻¹.²¹

Discussão

Esta é a primeira revisão que avaliou o uso transdérmico de buprenorfina para dor aguda no pós-operatório, e que incluiu na análise qualitativa dados de 615 pacientes submetidos a vários procedimentos cirúrgicos. A maioria dos estudos iniciou o uso da buprenorfina transdérmica 6?48 horas antes da cirurgia, o que é consistente com o tempo de latência de 12?24 horas dos adesivos transdérmicos de buprenorfina.^{5,6,9} Para que se possa atingir concentração plasmática estável, idealmente o uso do opioide deveria ser iniciado muito antes do procedimento cirúrgico, o que, no entanto, pode levantar preocupações éticas com relação ao uso desnecessário de opioides antes dos estímulos dolorosos. Houve

grande variação na dosagem de buprenorfina estudada, 5 mcg.h⁻¹ a 52,5 mcg.h⁻¹. No entanto, a maioria dos estudos utilizou adesivos de buprenorfina de 5 a 10 mcg.h⁻¹, o que equivale à dose de morfina oral de até 30 mg.dia⁻¹. Essa dosagem é compatível com a maior parte das necessidades pós-operatórias de opioides e pode ser alcançada mesmo com esquemas leves de administração de opioides.^{1,28,29}

Todos os estudos que compararam a buprenorfina transdérmica com placebo mostraram escores mais baixos de dor pós-operatória e menor consumo pós-operatório de analgésicos nos grupos de buprenorfina.¹⁸⁻²⁰ Dois estudos mostraram aumento do escore de sedação,¹⁸ náusea ou sonolência²⁰ no grupo da buprenorfina, enquanto um estudo não mostrou diferenças nos efeitos colaterais relacionados a medicamentos.¹⁹ Sabe-se que o uso de opioides reduz a dor pós-operatória e o consumo pós-operatório de analgésicos, ao mesmo tempo em que aumenta os efeitos colaterais relacionados a medicamentos.^{1,28,29} Na presente revisão, a buprenorfina melhorou o controle da dor em comparação com o placebo, com evidência de aumento de náusea, sonolência e do escore de sedação. Entretanto, nenhuma diferença em relação ao grupo placebo foi relatada no que diz respeito aos outros efeitos colaterais relacionados aos opioides, tais como vômitos, prurido, constipação, retenção urinária e depressão respiratória.

Estudos comparando a buprenorfina transdérmica com o tramadol, um opioide fraco, mostraram resultados semelhantes ou favoráveis à buprenorfina com relação aos escores de dor pós-operatória, consumo de analgésicos, efeitos colaterais medicamentosos e satisfação do paciente.^{16,17} No entanto, no estudo favorável à buprenorfina, o adesivo de buprenorfina foi iniciado 24 horas antes da cirurgia, enquanto o outro estudo iniciou buprenorfina ou tramadol 36 horas após a cirurgia, com ambos os grupos usando Analgesia Controlada por Paciente (ACP) com fentanil. O início da analgesia com buprenorfina é significativamente mais lento em comparação com o tramadol, portanto, escores semelhantes de dor e consumo de opioides na ACP podem favorecer a buprenorfina.

Quando comparada aos AINEs, a buprenorfina transdérmica apresentou escores de dor no pós-operatório semelhantes aos dos AINEs (flurbiprofeno e parecoxibe) intravenosos e menores que o celecoxibe oral. Além disso, o grupo que recebeu buprenorfina teve consumo analgésico pós-operatório semelhante aos pacientes recebendo flurbiprofeno, parecoxibe e celecoxibe,^{22,23} exceto em um estudo que mostrou menor consumo no grupo buprenorfina em comparação ao celecoxibe.²³ Não foram relatadas diferenças nos efeitos colaterais relacionados às drogas e ambos os estudos mostraram maior satisfação no grupo da buprenorfina, sugerindo que a buprenorfina tem eficácia analgésica semelhante ou superior ao flurbiprofeno, parecoxibe e celecoxibe, com melhor satisfação do paciente com efeitos colaterais relacionados às drogas equivalentes.

O estudo que comparou a buprenorfina transdérmica 10 mcg.h⁻¹ e o fentanil transdérmico 25 mcg.h⁻¹ foi o único a mostrar inferioridade da buprenorfina quanto ao tratamento da dor pós-operatória. No entanto, nesse estudo, o consumo de opioides no pós-operatório foi semelhante e o grupo da buprenorfina registrou escores mais elevados de dor e sedação.¹⁵ Além disso, esse estudo utilizou dosagens não equivalentes de buprenorfina e fentanil,^{9,13,30} ambos os ade-

sivos foram aplicados 6 horas antes da cirurgia, permitindo, por um lado, um início de ação do fentanil transdérmico mais amplo,³¹ mas por outro lado, um período de tempo inadequado para o início de ação da buprenorfina.¹³

Três estudos compararam diferentes dosagens de buprenorfina.^{18,20,21} Em um estudo que comparou doses de buprenorfina de 10 mg com 20 mg, os escores de dor foram maiores no grupo de 10 mg,¹⁸ enquanto não houve diferenças nos escores de dor^{20,21} em dois estudos comparando doses mais altas de buprenorfina (17,5 mcg.h⁻¹ a 52,5 mcg.h⁻¹). Dois estudos relataram o consumo de opioides no pós-operatório comparando doses de buprenorfina transdérmica variando de 10 mcg.h⁻¹ a 52,5 mcg.h⁻¹. Nos dois estudos, o consumo de analgésicos foi inversamente proporcional à dose de buprenorfina. Estudos também mostraram o aumento da sonolência²⁰ ou do escore de sedação¹⁸ com doses mais elevadas de buprenorfina, enquanto um estudo não mostrou diferença nos efeitos colaterais.²¹ Um estudo não relatou diferença significativa na satisfação de pacientes com dosagens de buprenorfina variando de 17,5 mcg.h⁻¹ a 52,5 mcg.h⁻¹.²¹ Esses resultados sugerem que doses crescentes de buprenorfina transdérmica podem reduzir as necessidades analgésicas pós-operatórias, enquanto possivelmente levam a maior frequência de efeitos colaterais relacionados ao medicamento com doses de 17,5 mcg.h⁻¹ a 20 mcg.h⁻¹. Dosagens mais altas não aumentaram o benefício analgésico. Nenhum estudo descreveu efeitos colaterais graves ou causando risco de vida, o que sugere que doses entre 10 mcg.h⁻¹ a 52,5 mcg.h⁻¹ são relativamente seguras.

Os resultados que descrevemos derivam de poucos estudos clínicos, e, portanto são necessários mais estudos para confirmar a segurança e a eficácia da buprenorfina em comparação com outros analgésicos, ou de diferentes doses de buprenorfina para o tratamento da dor pós-operatória. Além disso, a maioria dos estudos de doses múltiplas de buprenorfina usava frações do adesivo de buprenorfina,^{20,21} o que não é recomendado pelos fabricantes.

As possíveis vantagens da buprenorfina em relação aos outros opioides incluem menor tolerância e dependência analgésica, menos efeitos colaterais relacionados ao MOR, efeito teto na depressão respiratória, evidências mostrando o uso seguro em pacientes idosos e pacientes com comprometimento da função renal, menos disfunções cognitivas, ausência de evidência de efeitos colaterais da via imunossupressora ou hipotalâmica-hipófise-adrenal.^{9,13,32} Apesar das evidências dessas vantagens na dor crônica, diversos estudos clínicos analisando o uso de buprenorfina transdérmica na dor aguda pós-operatória não incluíram pacientes idosos ou com insuficiência renal e nenhum avaliou a tolerância, dependência, disfunção cognitiva, efeitos colaterais endócrinos ou imunossupressores. Mais estudos clínicos envolvendo as populações mencionadas devem aprimorar nosso conhecimento sobre o uso de buprenorfina transdérmica na dor aguda.

As limitações desta revisão sistemática incluem: 1) O risco alto ou incerto de viés presente na maioria dos estudos incluídos, o que pode contribuir para o aumento do risco geral de viés nesta revisão; 2) Os procedimentos cirúrgicos analisados apresentaram estímulos nociceptivos diferentes, provavelmente refletindo resultados diferentes nas comparações entre buprenorfina e grupo controle; 3) Estudos comparando diferentes tratamentos opioides

usaram dosagens não equivalentes de buprenorfina transdérmica e opioides do grupo controle, influenciando os resultados analisados; 4) A maioria dos estudos não descreveu ou não utilizou analgesia multimodal intermitente no período perioperatório, concentrando-se apenas nos medicamentos de analgesia de resgate; 5) Outros resultados devem ser analisados para comparar de forma mais abrangente a buprenorfina transdérmica perioperatória com outras técnicas analgésicas; 6) A maioria dos estudos avaliou pequenas amostras e/ou não forneceu os cálculos do tamanho amostral ou poder estatístico das evidências.

Resumo

A dor pós-operatória é frequentemente tratada com agonistas opioides. Não obstante, a buprenorfina transdérmica parece ser alternativa efetiva e segura para o tratamento da dor aguda no pós-operatório, ao mostrar efeito equivalente ou superior quando comparada com a maioria dos grupos controle. No entanto, esses achados são baseados em poucos estudos com um risco alto ou incerto de viés e que na maioria das vezes não compararam a buprenorfina com outros opioides. Portanto, são necessárias mais pesquisas para investigar o uso transdérmico de buprenorfina na dor aguda e que, de modo particular, comparem a buprenorfina com outros opioides comumente usados no período pós-operatório.

Financiamento

Este estudo não recebeu nenhum financiamento específico de órgãos de apoio do setor público, comercial ou instituições sem fins lucrativos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Apêndice. Material adicional

Pode-se consultar o material adicional deste artigo em sua versão eletrônica, disponível em [doi:10.1016/j.bjan.2020.04.004](https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.04.004).

Referências

1. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, Van Wijck AJM, et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013;118:934-44.
2. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367:1618-25.
3. Chou R, Gordon DB, De Leon-Casasola OA, et al. Management of postoperative pain: A clinical practice guideline from the American pain society, the American society of regional anesthesia and pain medicine, and the American society of anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive commi. *J Pain*. 2016;17:131-57.
4. Brennan TJ. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain*. 2011;152:S33-40.

5. Vadivelu N, Anwar M. Buprenorphine in postoperative pain management. *Anesthesiol Clin*. 2010;28:601–9.
6. Macintyre PE, Huxtable CA. Buprenorphine for the management of acute pain. *Anaesth Intensive Care*. 2017;45:143–6.
7. Khannaish K, Pillarisetti S. Buprenorphine – an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain. *J Pain Res*. 2015;8:859–70.
8. Dahan A, Yassen A, Romberg R, et al. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth*. 2006;96:627–32.
9. Davis MP, Pasternak G, Behm B. Treating chronic pain: an overview of clinical studies centered on the buprenorphine option. *Drugs*. 2018;78:1211–28.
10. Ahn JS, Lin J, Ogawa S, et al. Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review. *J Pain Res*. 2017;10:1963–72.
11. Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain?: results of a phase iii, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2004;26:1808–20.
12. Kitzmiller JP, Barnett CJ, Steiner NS, et al. Buprenorphine: revisiting the efficacy of transdermal delivery system. *Ther Deliv*. 2015;6:419–22.
13. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain*. 2009;13:219–30.
14. Sastre JA, Varela G, Lopez M, et al. Influence of uridine diphosphate- glucuronyltransferase 2B7 (UGT2B7) variants on postoperative buprenorphine analgesia. *Pain Pract*. 2013;15:22–30.
15. Arshad Z, Prakash R, Gautam S, et al. Comparison between transdermal buprenorphine and transdermal fentanyl for postoperative pain relief after major abdominal surgeries. *J Clin Diagn Res*. 2015;9. UC01-4.
16. Desai SN, Badiger SV, Tokur SB, et al. Safety and efficacy of transdermal buprenorphine versus oral tramadol for the treatment of post-operative pain following surgery for fracture neck of femur: a prospective, randomised clinical study. *Indian J Anaesth*. 2017;61:225–9.
17. Kim H-J, Ahn HS, Nam Y, et al. Comparative study of the efficacy of transdermal buprenorphine patches and prolonged-release tramadol tablets for postoperative pain control after spinal fusion surgery: a prospective, randomized controlled non-inferiority trial. *Eur Spine J*. 2017;26:2961–8.
18. Kumar S, Chaudhary AK, Singh PK, et al. Transdermal buprenorphine patches for postoperative pain control in abdominal surgery. *J Clin Diagn Res*. 2016;10. UC05-8.
19. Niyogi S, Bhunia P, Nayak J, et al. Efficacy of transdermal buprenorphine patch on post-operative pain relief after elective spinal instrumentation surgery. *Indian J Anaesth*. 2017;61:923–9.
20. Rivera-ruiz AP, Villegas-gómez RM, Mejía-terrazas GE. Buprenorfina transdermica en dolor postoperatorio Ensayo clinico controlado. *Rev Mex Anesthesiol*. 2018;41:83–7.
21. Setti T, Sanfilippo F, Leykin Y. Transdermal buprenorphine for postoperative pain control in gynecological surgery: a prospective randomized study. *Curr Med Res Opin*. 2012;28:1597–608.
22. Tang J, Fan J, Yao Y, et al. Application of a buprenorphine transdermal patch for the perioperative analgesia in patients who underwent simple lumbar discectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6844.
23. Xu C, Li M, Wang C, et al. Perioperative analgesia with a buprenorphine transdermal patch for hallux valgus surgery: a prospective, randomized, controlled study. *J Pain Res*. 2018;11:867–73.
24. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4:1–10.
25. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, et al., The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343, d5928-d5928.
26. Guyatt GH, Osoba D, Wu AW, et al. Methods to explain the clinical significance of health status measures. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:371–83.
27. Ferreira CA, Loureiro CAS, Saconato H, et al. Validity of Qualis database as a predictor of evidence hierarchy and risk of bias in randomized controlled trials: a case study in dentistry. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66:337–42.
28. Peelen LM, Ph D, Kalkman CJ, et al. Pain intensity on the first day after surgery. *Anesthesiology*. 2013;118:934–44.
29. Vetter TR, Kain ZN. Role of the perioperative surgical home in optimizing the perioperative use of opioids. *Anesth Analg*. 2017;125:1653–7.
30. Mc Pherson M. Demystifying opioid conversion calculations: a guide for effective dosing. Pharm AS of H-S, editor. Bethesda; 2010.
31. Nelson L, Schwaner R. Transdermal fentanyl: pharmacology and toxicology. *J Med Toxicol*. 2009;5:230–41.
32. Davis MP. Twelve reasons for considering buprenorphine as a frontline analgesic in the management of pain. *J Support Oncol*. 2012;10:209–19.