



ESTUDO CLÍNICO

Comparação da infusão intravenosa em baixa dosagem de fentanil e morfina para analgesia pós-operatória em cirurgias de fusão da coluna vertebral - um estudo de controle randomizado

Rajagopalan Venkatraman, Anand Pushparani *, Ramamurthy Balaji, Prabhuvel Nandhini

SRM Hospital da Faculdade de Medicina e Centro de Pesquisa, Departamento de Anestesia, Potheri - 603203, Tamilnadu, Índia.

Recebido em 12 de dezembro de 2019; aceito em 14 de julho de 2020.

Disponível online em 28 de dezembro de 2020.

PALAVRAS-CHAVE:

Fentanil;
Morfina;
Cirurgia na coluna;
Dor pós-operatória

RESUMO:

Justificativa e objetivos: A analgesia pós-operatória para cirurgias da coluna vertebral é difícil sem analgesia de controle do paciente (ACP) e instalações de monitoramento inadequadas. O objetivo foi estudar a eficácia da analgesia da administração intravenosa em dose baixa de fentanil e morfina para analgesia pós-operatória após cirurgias de fusão espinal.

Metodologia: Cem pacientes adultos submetidos a cirurgias de instrumentação da coluna vertebral foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: Grupo M (morfina) ou Grupo F (fentanil). Os pacientes receberam 0,02 mg / kg / h de morfina ou 0,3 mcg / kg / h de infusão de fentanil no pós-operatório. Se o paciente sentia dor, uma dose adicional em bolus de 0,04 mg / kg e 0,6 mcg / kg em bolus para morfina e fentanil, respectivamente, era administrada e anotada. O consumo de analgésico adicional foi registrado. O escore de sedação de Ramsay (RSS), o escore visual analgésico (VAS), os parâmetros vitais e as complicações foram observados.

Resultados: As características demográficas não revelaram diferença significativa entre os dois grupos. No grupo da morfina, 32 pacientes não precisaram de nenhuma dose em bolus adicional, 15 pacientes precisaram de uma dose em bolus e um paciente precisou de dois e três bolus cada. No grupo fentanil, dois, 24, 20 e quatro pacientes necessitaram de 0, 1, 2 e 3 doses em bolus, respectivamente. Não houve variações estatisticamente significativas nas características hemodinâmicas, como frequência cardíaca, pressão arterial e saturação de oxigênio, RSS e VAS. A taxa de complicações não foi significativa entre os grupos.

Conclusão: A infusão contínua em baixas doses de morfina é mais eficaz do que o fentanil, com menos necessidade de analgésicos de resgate para analgesia pós-operatória. Ambos os medicamentos são seguros, sem complicações graves.

Autor correspondente: e-mail: drvenkat94@gmail.com (A. Pushparani).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.12.013>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

As cirurgias de fusão da coluna são cirurgias importantes, resultando em intensidade variável da dor após a cirurgia.¹ O tratamento inadequado da dor após a cirurgia pode causar distúrbios emocionais graves, juntamente com hiperatividade autonômica e mobilidade reduzida.² Uma dor gerida de forma ineficiente pode resultar em sensibilização do sistema nervoso central e periférico.³ A intensidade da dor após a cirurgia da coluna é diretamente proporcional à invasão do procedimento e ao número de vértebras operadas.⁴ A intensidade da dor não é diferente entre os diferentes níveis e permanece a mesma nas cirurgias da coluna cervical e lombar.⁵

A dor após a instrumentação da coluna geralmente é tratada com analgesia de controle do paciente (ACP).⁶ A morfina continua sendo a droga padrão-ouro de escolha para ser usada na ACP. No entanto, vários outros agentes, como fentanil e tramadol, também foram usados no ACP.⁷ Mas nos países em desenvolvimento, a bomba ACP pode não estar disponível em todos os hospitais. As infusões contínuas de opioides raramente são usadas nesses hospitais por causa das instalações de monitoramento inadequadas e do medo de complicações como depressão respiratória, náuseas, vômitos e prurido. Os pacientes são tratados de forma inadequada para a dor no pós-operatório, que pode levar a graves distúrbios emocionais. Portanto, decidimos realizar este estudo para analisar a eficácia e segurança da infusão contínua de morfina ou fentanil para analgesia pós-operatória após cirurgias de instrumentação da coluna.

O objetivo principal de nosso estudo foi estudar a eficácia da administração de morfina e fentanil para analgesia pós-operatória após cirurgias de fusão espinhal. Os objetivos secundários foram avaliar a escala visual analógica (VAS), escore de sedação e complicações.

Pacientes e metodologia

Registramos nosso estudo no Clinical Trial Registry India (CTRI / 2017/11/010629). (O estudo pode ser acessado no seguinte link no registro do estudo: http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/showallp.php?mid1=21232&EncHid=&userName=2017/11/01_0629.) O primeiro paciente foi inscrito em 1º de dezembro de 2017 e o estudo foi concluído em 31 de maio de 2019. Após obter a aprovação do comitê de ética institucional, este estudo randomizado, prospectivo e duplo-cego foi realizado em 100 pacientes submetidos a cirurgias de fusão da coluna lombar em um hospital terciário vinculado à faculdade de medicina. Pacientes da American Society of Anesthesiologists (ASA) I, II ou III indicados para cirurgias de instrumentação da coluna lombar para espondilolistese foram recrutados no estudo. Foram incluídos os pacientes entre 18–60 anos e pesando de 50 a 100 kg. Pacientes com doença cardíaca, renal ou hepática, alérgicos a opioides, gestantes e com histórico de apneia obstrutiva do sono foram excluídos do estudo. Os participantes foram informados sobre o estudo e o consentimento foi obtido de todos os pacientes. Eles foram divididos aleatoriamente

em dois grupos: Grupo M (morfina) ou Grupo F (fentanil) infusão pelo método de números aleatórios gerados por computador. A impressão foi tirada e mantida em um envelope lacrado.⁹ A anestesia geral foi padronizada em ambos os grupos com propofol como agente indutor e vecurônio como relaxante muscular e mantida com óxido nítrico, oxigênio e sevoflurano. Fentanil 2 mcg / kg foi usado como analgésico intraoperatório com mais bolus de 0,5 mcg / kg administrado de hora em hora. O paciente foi encaminhado para a sala de recuperação pós-anestésica após a recuperação. O número de segmentos espinhais envolvidos em cirurgias de fusão e a duração da cirurgia foram anotados.

O envelope era aberto nesta etapa e o primeiro anestesiológico preparava a solução de acordo com o grupo envolvido. O envelope era aberto nesta etapa e o primeiro anestesiológico preparava a solução de acordo com o grupo envolvido. A morfina foi preparada como 1 mg.ml-1 e fentanil como solução de 15 mcg.ml-1 em uma seringa de 50 mL de aparência idêntica. A quantidade de infusão e a dose em bolus para a dor irruptiva foram decididas pelo primeiro anestesiológico com base no peso corporal em mL.h-1 a ser infundido em uma bomba de seringa. Ele documentou e entregou ao segundo anestesiológico. O primeiro anestesiológico não participou do estudo. O segundo anestesiológico administrou a solução de acordo com a dose sugerida pelo primeiro anestesiológico. Ele não tinha conhecimento do grupo envolvido e fez o monitoramento e posterior manejo do paciente. Os pacientes do Grupo M receberam morfina 0,02 mg / kg / h em infusão contínua com 0,04 mg / kg em bolus para dor irruptiva. Os pacientes do grupo F receberam fentanil em uma dose de 0,3 mcg / kg / h em infusão contínua com bolus de 0,6 mcg / kg para dor irruptiva. Se o paciente sentia dor após 15 minutos, a dose em bolus era repetida. O número total de doses em bolus adicionais utilizadas foi anotado. Se a dor persistisse por mais de 30 minutos, o estudo era interrompido e a dor era tratada com morfina em doses tituladas. Ambos os grupos receberam infusão nas primeiras 24 horas de pós-operatório. Os pacientes foram acompanhados por mais 24 horas para observação de complicações.

A VAS foi explicada ao paciente e usada para avaliar a dor.⁸ Os pacientes receberam uma dose adicional em bolus quando VAS > 3. A sedação foi avaliada pela escala de sedação de Ramsay (RSS) e foi dada da seguinte forma: 1 - paciente está agitado e ansioso ou inquieto, ou ambos, 2 - paciente é orientado, cooperativo e tranquilo, 3 - paciente respondendo apenas ao comando, 4 - uma resposta rápida a uma batida glabellar leve ou um estímulo auditivo alto, 5 - uma resposta lenta a uma batida glabellar leve ou um estímulo auditivo alto, 6 - sem resposta a um leve toque glabellar ou um estímulo auditivo alto.¹⁰ Os pacientes foram monitorados continuamente para parâmetros vitais como frequência cardíaca, saturação de oxigênio (SPO₂) e pressão arterial não invasiva e os valores foram registrados na quarta hora durante 24 horas. Os pacientes foram observados quanto a eventos adversos como prurido, náusea, bradipneia, vômito e depressão respiratória caracterizada por queda da SPO₂. O consumo total de doses em bolus,

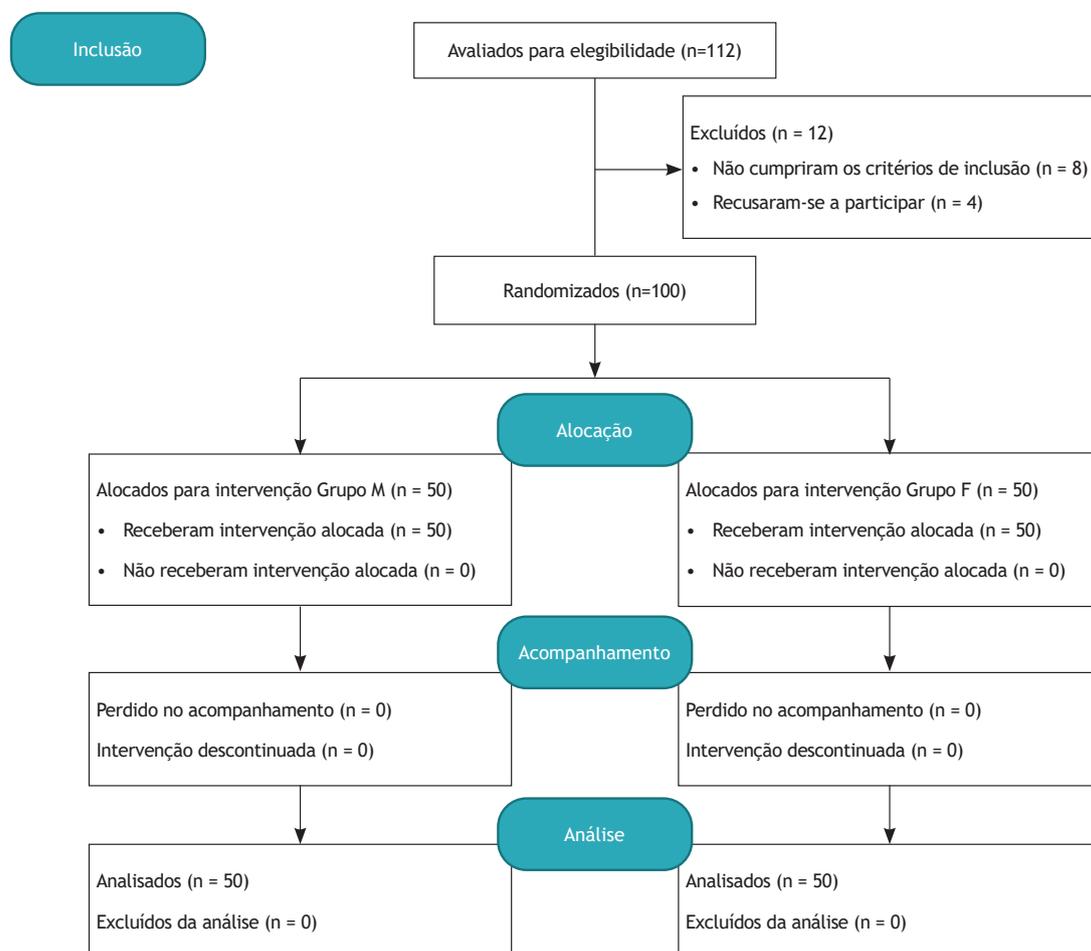


Figura 1 Diagrama de fluxo CONSORT

VAS, RSS, suplementação de oxigênio e quaisquer efeitos adversos foram registrados.

Para descobrir pelo menos 20% de diferença na necessidade de opioide em bolus adicional com o poder de 80% e um erro alfa de 0,05, um mínimo de 44 pacientes será necessário em cada grupo. Incluímos 50 pacientes em cada grupo para compensar o possível abandono. O teste do qui-quadrado e o teste exato de Fischer foram usados para dados não paramétricos e o teste t de Student foi usado para analisar os dados paramétricos. A significância estatística foi considerada se o valor de p for $<0,05$ e $<0,001$ como altamente significativo. O Statistical Package for Social Science (SPSS) 20.0 foi usado para realizar a análise estatística.

Resultado

A análise de dados foi publicada no repositório online Mendeley com o seguinte link Rani, Pushpa (2020), "Comparison of Low Dose Intravenous Fentanyl and Morphine Infusion for Postoperative Analgesia in Spine Fusion Surgeries - A Randomized Control Trial", Mendeley Data, v1 <http://dx.doi.org/10.17632/msw2rg4xgb.1>. Dos 112 pacientes inscritos para o estudo, 12 foram excluídos antes da randomização por não atenderem aos critérios de inclusão (n = 8) e quatro pacientes se

recusaram a participar. Cem participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos de 50 cada e nenhum paciente foi perdido para o acompanhamento. O fluxograma CONSOLIDATED Standards of Reporting Trials (CONSORT) foi mostrado na Figura 1.

Os pacientes que foram submetidos a cirurgias de instrumentação da coluna lombar para espondilolistese foram incluídos no estudo. Ambos os grupos eram semelhantes em termos de perfil demográfico, história de tabagismo, duração da cirurgia e número de segmentos espinhais envolvidos na fusão, sem significância estatística. (Tabela 1) Trinta e três pacientes em morfina (Grupo M) não necessitaram de nenhuma dose adicional em bolus para analgesia pós-operatória e a VAS foi mantida em <4 durante as primeiras 24 horas do pós-operatório. Apenas dois pacientes no grupo do fentanil apresentavam VAS <4 e outros necessitaram de doses adicionais em bolus para o alívio adequado da dor. No grupo da morfina, 15 pacientes necessitaram de um bolus; um paciente teve dois bolus e um paciente precisou de três doses adicionais em bolus. No grupo fentanil, 24 pacientes necessitaram de uma dose em bolus adicional; 20 pacientes precisaram de duas doses e quatro pacientes tiveram três doses adicionais para atingir VAS <4 . Não houve perda de acompanhamento, pois nenhum paciente

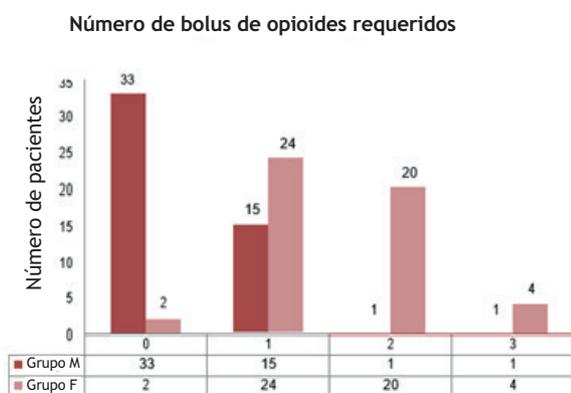


Figura 2 Número de doses de bolus adicionais requeridas

apresentou dor persistente por mais de trinta minutos. Os resultados foram resumidos na Figura 2. O RSS foi semelhante entre os dois grupos (Tabela 2). Não houve diferença na VAS entre os dois grupos e foi mantida em menos de 4 até 12 horas. Após 12 horas, era significativo (Tabela 3).

Não houve diferença significativa na frequência cardíaca, pressão arterial média e saturação entre os dois grupos (Figura 3). No entanto, um paciente no grupo da morfina experimentou uma queda na saturação e necessitou de suplementação de oxigênio por meio de uma cânula nasal. Onze pacientes do Grupo M apresentaram náusea, enquanto três pacientes do Grupo F apresentaram náusea e foi estatisticamente significativo ($p = 0,04$). O vômito foi observado em cinco pacientes do grupo morfina e um do grupo fentanil e não foi estatisticamente significativo ($p = 0,206$). O prurido foi observado em seis pacientes do Grupo M e

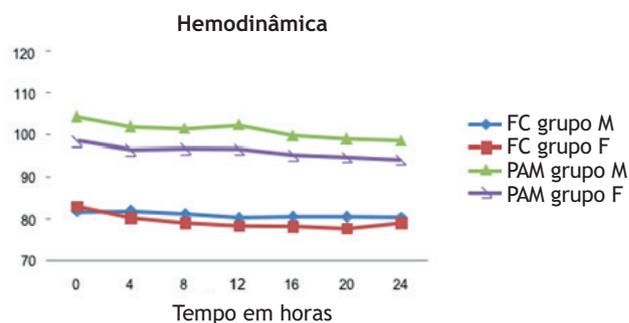


Figura 3 Variações na Frequência Cardíaca (bpm) e pressão arterial média (mmHg)

um do Grupo F ($p = 0,104$). Mas não houve significância estatística. A redução da frequência respiratória para menos de oito e apneia não foi relatada em nenhum dos pacientes.

Discussão

As cirurgias de fusão da coluna vertebral são cirurgias de grande porte, resultando em forte dor pós-operatória. Essa dor geralmente é tratada de forma inadequada em hospitais onde a bomba ACP não está disponível. Os pacientes são frequentemente tratados com paracetamol e agentes anti-inflamatórios não esteroidais que não são adequados na maioria desses pacientes. A morfina e o fentanil, semelhantes aos opioides, quase não são usados devido às instalações de monitoramento inadequadas e ao medo de depressão respiratória. Portanto, elaboramos este estudo

Tabela 1 Demografia

	Grupo M	Grupo F	Valor-P
Idade	47,62 ± 9,477	46 ± 10,6	0,379
Sexo (masculino / feminino)	39/11	37/13	0,64
ASA (I / II / III)	26/22/2	25/21/4	0,701
Duração da cirurgia (minutos)	128,63 ± 18,92	122,73 ± 16,27	0,097
Número de segmentos espinhais envolvidos (1/2/3)	12/35/3	9/37/4	0,731
Fumante (Sim / Não)	28/22	25/25	0,548

Valores estão apresentados em Média ± desvio padrão (DP) ou número de pacientes

Tabela 2 Escore de sedação de Ramsay

Tempo em horas	Grupo M	Grupo F	Valor U	Escore Z	Valor-P
0	1 (2-1)	2 (2-1)	1103,5	0,84682	0,395
4	2 (2-2)	2 (2-2)	1110,5	0,79783	0,423
8	2 (2-2)	2 (2-2)	1203,5	-0,31373	0,756
12	2 (2-2)	2 (2-2)	1200,5	-0,16797	0,865
16	2 (2-2)	2 (2-2)	1200,5	0,3378	0,727
20	2 (2-2)	2 (2-2)	1173	-0,36042	0,718
24	2 (2-2)	2 (2-2)	1200,5	-0,16797	0,865

Valores estão em mediana (Intervalo Interquartil)

Tabela 3 Escala visual analógica

Tempo em horas	Grupo M	Grupo F	Valor U	Escore Z	Valor-P
0	2 (3-2)	2 (5-1)	1137	-0,61237	0,541
4	2 (3-2)	2 (5-1)	1133	-0,64037	0,522
8	2 (2-2)	2 (5-1)	1046	-1,24924	0,211
12	2 (2,5-2)	2 (5-1)	1105,5	-0,83283	0,406
16	2 (2-2)	1,5 (2-1)	809	-2,90789	0,003*
20	2 (2-2)	2 (2-1)	743,5	-3,3663	< 0,001*
24	2 (2-2)	2 (2-1)	644	-4,06265	< 0,001*

Valores estão em mediana (Intervalo Interquartil)

* valor p estatisticamente significativo

para testar a eficácia e segurança da infusão de morfina e fentanil em baixas doses para analgesia pós-operatória após cirurgias de fusão da coluna lombar.

As estratégias multimodais de controle da dor demonstraram ser a modalidade de tratamento mais eficaz para cirurgias de fusão espinhal. Vários agentes, como dextrometorfano, cetorolaco ou gabapentina, foram tentados para reduzir a dor após a cirurgia e o uso de opioides, com resultados variáveis.¹¹⁻¹³ O ACP constitui a base para o tratamento sozinho ou como parte do tratamento multimodal. A morfina é geralmente usada na ACP com uma dose em bolus de 1 mg e um intervalo de bloqueio de 5-10 minutos. Portanto, os pacientes podem usar até 12 mg em uma hora. Há um potencial de causar depressão respiratória nessas doses, portanto, o monitoramento por equipe treinada com um monitor multiparâmetro incluindo oxímetro de pulso é obrigatório ao usar uma bomba de ACP. A bomba ACP e o monitoramento adequado podem não estar disponíveis em todos os hospitais de países em desenvolvimento.

Os narcóticos morfina e fentanil podem ser usados em várias vias, como intravenosa, intramuscular, epidural, intratecal, oral (morfina) e transdérmica (fentanil).¹⁴ Guinard et al.¹⁵ estudaram três doses diferentes de analgésicos com fentanil e demonstraram que tanto o fentanil intravenoso (IV) quanto o peridural tiveram a mesma eficácia no alívio da dor após toracotomia. Loper et al.¹⁶ provaram que a infusão peridural contínua não foi capaz de fornecer nenhuma vantagem clínica significativa sobre a infusão intravenosa contínua de fentanil.

O fentanil é um opioide de curta ação usado para analgesia intra e pós-operatória. O fentanil tem um início rápido com duração de ação menor do que a morfina. O número de pacientes que requerem dose em bolus de resgate adicional foi maior no Grupo F do que no Grupo M. Russo et al compararam retrospectivamente a analgesia após cirurgias ginecológicas com infusão intravenosa de morfina com fentanil continuamente. Eles compararam 0,3 mcg / kg / h de fentanil com 0,02 mg / kg / h de morfina para analgesia intravenosa total em cirurgias ginecológicas. A dosagem utilizada é semelhante à utilizada em nosso estudo. O desfecho primário desse estudo foi considerado um requisito para analgesia de resgate no pós-operatório e o tempo para a recuperação do intestino gastrointestinal também foi medido. Eles descobriram que a infusão de fentanil

e morfina foi eficaz em fornecer alívio adequado da dor e o fentanil foi mais eficaz que a morfina na necessidade de terapia analgésica de resgate, tempo de recuperação intestinal mais rápido e menor tempo de internação hospitalar.¹⁷ Mas a inferência do nosso estudo foi diferente do presente estudo e descobrimos que a morfina estava associada a uma menor necessidade de analgesia de resgate.

RSS permaneceu o mesmo entre os dois grupos, sem diferença estatística. Os escores de dor avaliados por VAS também não foram diferentes entre fentanil e morfina. A VAS foi mantida abaixo de quatro em ambos os grupos e analgésicos de resgate foram usados quando ela foi excedida. Russo et al. demonstraram que o grupo fentanil obteve sedação significativa na primeira hora de pós-operatório do que a morfina, sem variações estatisticamente significativas após uma hora entre os dois grupos. A RSS no grupo fentanil diminuiu gradualmente ao longo de 12 horas e permaneceu estável após esse período. No entanto, no grupo da morfina, aumentou gradualmente da primeira à sexta hora e permaneceu relativamente estável após seis horas. Em nosso estudo, o escore máximo de sedação foi alcançado em quatro horas para o grupo fentanil e em oito horas para o grupo morfina.

Não houve variações significativas na frequência cardíaca, pressão arterial e saturação entre os grupos estatisticamente. A frequência cardíaca foi menor e a pressão arterial média foi maior no grupo fentanil (F) do que no Grupo M, sem significância estatística. As complicações como náuseas, vômitos e prurido foram relatadas mais frequentemente com morfina do que com o grupo fentanil. Um paciente do grupo morfina apresentou queda da saturação para 88% e necessitou de oxigênio por cânula nasal. Nenhum dos pacientes desenvolveu apneia ou precisou de ventilação assistida, demonstrando a segurança do fentanil e da morfina quando usados em infusão intravenosa contínua de baixa dose.

O presente estudo tem algumas limitações: primeiro, fomos capazes de demonstrar que a necessidade de analgésicos de resgate era menor na morfina do que no grupo fentanil; não encontramos complicações graves, como depressão respiratória, com esse tamanho de amostra. Os tamanhos das amostras precisavam ser maiores para confirmar o perfil de segurança. Em segundo lugar, não estudamos a retenção urinária porque todos os pacientes foram

cateterizados. O distúrbio intestinal também não foi estudado. Não havia muita evidência na literatura disponível sobre a comparação da infusão intravenosa de opioides. Por fim, não estudamos os fatores de risco para náuseas e vômitos pós-operatórios. Portanto, não podemos comentar com certeza sobre a importância do aumento da incidência de náuseas e vômitos no grupo da morfina.

Para concluir, a infusão contínua de baixa dose de morfina é mais eficaz do que o fentanil, com menos necessidade de analgésicos de resgate para analgesia pós-operatória após cirurgias de fusão espinhal. Ambos os medicamentos são seguros e isentos de complicações graves.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências bibliográficas

1. Rudra A, Chatterjee S, Ray S, Ghosh S. Pain Management after Spinal Surgery. *Indian Journal of Pain* 2015; 29:14.
2. Sinatra R. Cause and consequences of inadequate management of acute pain. *Pain Med* 2010; 11:1859-71.
3. Coley KC, Williams BA, DaPos SV, Chen C, Smith RB. Retrospective evaluation of unanticipated admissions and readmissions after surgery and associated costs. *J Clin Anesth* 2002; 14:349-53.
4. Ortiz-Cardona J, Bendo AA. Perioperative pain management in the neurosurgical patient. *Anesthesiol Clin* 2007; 25:655-74.
5. Bernard JM, Surbled M, Lagarde D, Trenec A. Analgesia after surgery of the spine in adults and adolescents. *Can Anesthesiol* 1995; 43:557-64.
6. Reynolds RA, Legakis JE, Tweedie J, Chung Y, Ren EJ, Bevier PA, et al. Postoperative pain management after spinal fusion surgery: An analysis of the efficacy of continuous infusion of local anesthetics. *Global Spine J.* 2013;3:7-14.
7. Javed T, Ahad B, Singh P, Ahmad R. A prospective randomized study to compare tramadol and morphine for postoperative analgesia in spine surgeries using intravenous patient controlled analgesia. *Int J Res Med Sci* 2017;5:3350-4.
8. Venkatraman R, Abhinaya RJ, Sakthivel A, Sivarajan G. Efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in patients undergoing inguinal hernia repair. *Local Reg Anesth.* 2016;9:7-12.
9. Kim J, Shin W. How to do random allocation (randomization). *Clin Orthop Surg.* 2014;6(1):103-9.
10. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974;2:656-9.
11. Horn PL, Wrona S, Beebe AC, Klamar JE. A retrospective quality improvement study of ketorolac use following spinal fusion in pediatric patients. *Orthop Nurs* 2010;29:342-3.
12. Suski M, Bujak-Gizycka B, Madej J, et al. Co-administration of dextromethorphan and morphine: reduction of post-operative pain and lack of influence on morphine metabolism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010;107:680-4.
13. Rusy LM, Hainsworth KR, Nelson TJ, et al. Gabapentin use in pediatric spinal fusion patients: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110:1393-8.
14. Poe-Kochert C, Tripi PA, Potzman J, Son-Hing JP, Thompson GH. Continuous intravenous morphine infusion for postoperative analgesia following posterior spinal fusion for idiopathic scoliosis. *Spine* 2010;35:754-7.
15. Guinard JP, Mavrocordatos P, Chiolo R, Carpenter RL. A randomized comparison of intravenous versus lumbar and thoracic epidural fentanyl for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 1992;77:1108-15.
16. Loper KA, Ready LB, Downey M, Sandler AN, Nessly M, Rapp S, Badner N. Epidural and intravenous fentanyl infusion are clinically equivalent after knee surgery. *Anesth Analg.* 1990;70:72-5.
17. Russo A, Grieco DL, Bevilacqua F, Anzellotti GM, Scarano A, Scambia G, Costantini B, Marana E. Continuous intravenous analgesia with fentanyl or morphine after gynecological surgery: a cohort study. *J Anesth.* 2017; 31(1):51-7.