

REVISÃO NARRATIVA

Eficácia de analgésicos opioides e não opioides no tratamento da dor pós-procedimento de pacientes queimados: uma revisão narrativa

Paola Andrea Chinchilla^a, Jairo Moyano^{b,*}

^a Universidad El Bosque, Medicina Del Dolor y Cuidados Paliativos, Bogota, Colombia

^b Fundación Santafé Bogotá, Anesthesia Department, Pain Service, Bogota, Colombia

Recebido em 1 de outubro de 2020; aceito em 20 de julho de 2021.

PALAVRAS-CHAVE:

Queimaduras;
Gestão da dor;
Narcóticos;
Cetamina;
Lidocaína;
Gabapentina

RESUMO:

Introdução: As queimaduras são traumas comuns que causam dor aguda intensa em até 80% dos pacientes. O objetivo desta revisão narrativa é avaliar a eficácia de opioides, anti-inflamatórios não esteroidais, paracetamol, gabapentinoides, cetamina e lidocaína no tratamento da dor aguda em vítimas de queimaduras.

Metodologia: As bases de dados exploradas foram PubMed, Embase, ClinicalTrials e OpenGrey. Os ensaios clínicos randomizados e controlados incluídos avaliaram a eficácia analgésica desses medicamentos em pacientes hospitalizados, não tinham limite de idade, os pacientes estavam na fase aguda da queimadura e foram comparados a placebo ou outros analgésicos. Foram excluídos estudos que descrevessem sedação profunda, uso crônico de opioides, dor crônica e pacientes levados para cirurgias reconstrutivas. A escala de Jadad foi utilizada para avaliar a qualidade.

Resultados: Seis ensaios clínicos controlados randomizados (397 pacientes) que avaliaram a eficácia analgésica de fentanil (n = 2), nalbufina (n = 1), cetamina (n = 1), gabapentina (n = 1) e lidocaína (n = 1) para tratar a dor pós-procedimento foram incluídos. Fentanil, nalbufina e cetamina foram eficazes, enquanto a lidocaína foi associada a um leve aumento na dor relatada e a gabapentina não mostrou diferenças significativas. Dois estudos foram de alta qualidade, um de média alta e três de baixa qualidade. Não foram encontrados estudos sobre a eficácia de AINEs ou paracetamol.

Conclusão: A evidência de eficácia é muito limitada. Fentanil, nalbufina e cetamina parecem ser eficazes no controle da dor aguda em pacientes queimados, enquanto a gabapentina e a lidocaína não mostraram eficácia.

Autor correspondente:

E-mails: paola.che@hotmail.com (P.A. Chinchilla)
jmoyano@unbosque.edu.co (J. Moyano).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.07.022>

© 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 queimaduras são um tipo comum de lesão que está associada à morbidade e mortalidade. Nos Estados Unidos, as estimativas são de que 450.000 pessoas sofrem queimaduras por ano. Embora a maioria dessas lesões seja leve, aproximadamente 40.000 pessoas necessitam de hospitalização para completar o tratamento¹. Na Europa, a incidência anual de queimaduras graves é de 0,2 a 2,9/10.000² e a mortalidade global varia entre < 1% e 60,8%³.

Pessoas com queimaduras de segundo a terceiro grau experimentam dor aguda devido à lesão e aos procedimentos terapêuticos realizados para tratar a queimadura inicial e outras complicações relacionadas. Juntamente com a dor inicial, pode haver dor incidental com variação significativa de gravidade, levando a mudanças na necessidade de analgésicos⁴. Na fase aguda, estima-se que 84% dos pacientes apresentem dor intensa a intolerável, 100% relatam dor diária e 92% sofrem dor noturna que os desperta⁵.

Os opioides são geralmente recomendados como tratamento de primeira linha para dor aguda moderada a intensa nesses pacientes, apesar de evidências insuficientes de seu uso⁶. Há também drogas coadjuvantes que atuam nos receptores das vias nociceptivas e têm ação aditiva ou sinérgica⁷, como paracetamol, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), cetamina, lidocaína e gabapentinoides⁸.

O manejo da dor aguda em pacientes queimados é um desafio, pois os relatos de estudos de analgesia de alta qualidade são escassos e os esquemas de tratamento existentes apresentam lacunas de informação⁶. O objetivo desta revisão narrativa é avaliar a eficácia de opioides, AINEs, paracetamol, gabapentinoides, cetamina e lidocaína no tratamento da dor aguda associada a procedimentos de tratamento de feridas em pacientes queimados.

Métodos

Bases de dados e critérios de elegibilidade

Foi feita uma busca estruturada entre os dias 12 e 17 de novembro de 2019, no PubMed (Medline) e Embase. Artigos inéditos foram coletados do ClinicalTrials e OpenGray. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) de pacientes queimados com indicação de tratamento clínico e/ou queimaduras de segundo grau ou superior que atenderam aos seguintes critérios: avaliação da eficácia de opioides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (cetorolaco, diclofenaco, parecoxib), paracetamol, gabapentinoides, cetamina, lidocaína versus placebo endovenoso ou oral ou outro medicamento com propriedades analgésicas utilizado para alívio da dor aguda segundo a opinião dos autores; seguimento mínimo de seis horas e máximo de 15 dias; escrito em espanhol ou inglês; e avaliação da analgesia como desfecho primário ou secundário. Não foi aplicado filtro por idade ou data de publicação.

Ensaio de cetamina envolvendo doses < 1 mg/kg¹ por via intravenosa ou < 8 mg/kg¹ por via retal, bem como dexmedetomidina < 1 µg/kg¹/h¹ por via intravenosa foram

considerados para inclusão. Estudos com pacientes intubados, doses anestésicas de cetamina na dose ≥ 1 mg/kg¹ por via intravenosa ou ≥ 8 mg/kg por via retal, dexmedetomidina na dose ≥ 1 µg/kg¹ e propofol na dose ≥ 1 mg/kg¹, ou em combinação com sedativos hipnóticos usados para analgesia ou sedação de procedimentos relacionados ao atendimento de queimaduras, estudos em pacientes com uso crônico de opioides ou dor crônica prévia e estudos com pacientes queimados encaminhados para cirurgia reconstrutiva foram excluídos.

Resultados

A sensibilidade à dor relatada usando a escala numérica verbal, a escala analógica visual ou a escala de avaliação verbal foi o desfecho primário (ausente, leve, moderado, grave, intolerável). Com base no estudo de Woo, estabeleceu-se a equivalência entre essas escalas (1–4 = dor leve, 5–6 = dor moderada e 7–10 = dor intensa/intolerável)⁹. A necessidade de analgesia de resgate para tratar a crise algica e os efeitos colaterais associados à droga utilizada foram os desfechos secundários. O texto completo dos artigos incluídos neste estudo foi revisado para analisar outros desfechos além do controle da dor.

Procurar estratégia

Os termos MeSH usados para realizar a busca no Medline-PubMed foram “queimaduras” E “dor aguda” OU “manejo da dor”. Os subtítulos usados para o termo “queimaduras” foram “quimioterapia” OU “metabolismo” OU “fisiologia” OU “fisiopatologia” OU “prevenção e controle” OU “terapia”. Por sua vez, os subtítulos usados para o termo “dor aguda” foram “quimioterapia” OU “metabolismo” OU “fisiologia” OU “fisiopatologia” OU “reabilitação” OU “terapia”. Por fim, para o termo “Manejo da Dor”, os subtítulos utilizados foram “efeitos adversos” OU “classificação” OU “farmacologia” OU “uso terapêutico” OU “terapia”.

Simultaneamente, foi realizada uma busca independente com todos os medicamentos de interesse para o estudo utilizando o termo MeSH “queimaduras” e o operador booleano E mais os seguintes termos MeSH: “narcóticos”, “cetamina”, “lidocaína”, “agentes anti-inflamatórios, não esteroides”, “acetaminofeno”, “gabapentina”, “pregabalina”. Os seguintes subtítulos foram usados para cada um dos medicamentos: “administração e dosagem” OU “efeitos adversos” OU “agonistas” OU “análogos e derivados” OU “antagonistas e inibidores” OU “classificação” OU “metabolismo” OU “farmacocinética” OU “farmacologia” OU “fisiologia” OU “uso terapêutico” OR “terapia”. Por fim, os seguintes filtros foram aplicados à busca: Ensaio Clínico; Ensaio Clínico Controlado; Estudo de observação; Teste controlado e randomizado; estudos em humanos.

A busca em www.clinicaltrials.gov foi feita utilizando os termos “queimado”, “queimadura” E “dor”, aplicando-se os seguintes filtros: estudos concluídos, terminados, estudos intervencionistas, estudos observacionais. Por outro lado, a busca no OpenGray foi feita utilizando os termos “queima-

dura” e “queimadura”, além dos seguintes filtros: medicina (disciplina) e idiomas espanhol e inglês (Anexo 1).

Processo de seleção de estudos

Dois revisores independentes selecionaram os estudos com base nos títulos e resumos de acordo com os critérios de inclusão. Essas referências foram incluídas em uma matriz de extração de resultados (Anexos 2 e 3) e os estudos pré-selecionados foram minuciosamente revisados. Em caso de desacordo durante o processo, um terceiro revisor decidiu se a análise deveria ser incluída na sintaxe qualitativa ou não. Para resumir essas informações, um dos autores extraiu informações detalhadas de cada estudo selecionado (autor, ano de publicação, nome e desenho do estudo, características da população, tamanho da população, intervenção farmacológica, grupo controle e resultados avaliados).

Análise e síntese de dados

Uma abordagem narrativa foi utilizada para sintetizar os achados dos estudos incluídos. Os dados não puderam ser agrupados usando métodos meta-analíticos devido à sua heterogeneidade e, portanto, foram descritos individualmente. A estimativa dos tamanhos de efeito foi dificultada por um relatório de dados limitado e um alto grau de heterogeneidade clínica.

Avaliação de vieses e heterogeneidade

A escala de Jadad de 5 pontos¹⁰ foi utilizada para avaliar a qualidade e a probabilidade de viés, tendo em vista a randomização, cegamento e descrição dos motivos de abandono ou exclusão dos participantes. Como a heterogeneidade clínica foi tão forte entre os estudos, nenhuma análise estatística de heterogeneidade foi realizada (em relação aos medicamentos utilizados).

Resultados

Procurar Resultados

Inicialmente, foram encontradas 540 referências utilizando os critérios de busca supracitados. Um total de 127 referências estavam duplicadas, conseqüentemente, foram excluídas. Os títulos e resumos das 413 referências restantes foram revisados e 51 foram pré-selecionados. Após a revisão minuciosa do texto completo desses artigos, seis foram incluídos na análise final (Figura 1). A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi variável (Tabela 1).

Descrição dos estudos

Foram identificados altos níveis de heterogeneidade clínica entre os estudos em relação ao tipo de medicamentos utilizados, portanto não foi realizada uma análise estatística de heterogeneidade. Em relação à qualidade, verificou-se que 2 dos estudos pontuaram 5 pontos, 1 estudo pontuou 4 e 3 estudos pontuaram abaixo de 3.

Os seis estudos selecionados incluíram 397 pacientes, dos quais 231 receberam pelo menos um tratamento e 166 foram designados para o grupo controle (68 placebo e 98

outro medicamento). Um dos estudos avaliou o uso de lidocaína intravenosa como adjuvante no manejo da dor pós-operatória¹¹, e outro avaliou a eficácia da gabapentina como adjuvante imediatamente após a lesão térmica¹². Um pesquisou a eficácia da cetamina no controle da dor durante e após a troca do curativo e a comparou com a dexmedetomidina enquanto os curativos estavam sendo trocados¹³. Dois estudos compararam a eficácia analgésica da troca de curativos com fentanil; um deles relatou diferentes doses da droga por meio de uma bomba de analgesia controlada pelo paciente (ACP)¹⁴, e o outro utilizou uma formulação pediátrica por via intranasal versus morfina oral¹⁵. Finalmente, um estudo comparou a eficácia analgésica da nalbufina com a morfina para o controle da dor durante o tratamento de feridas de queimaduras¹⁶.

Resultado primário

Os estudos incluídos avaliaram a eficácia analgésica da gabapentina (n = 1), lidocaína (n = 1), fentanil (n = 2), nalbufina (n = 1) e cetamina (n = 1) (Tabela 2). Todos eles foram realizados para avaliar a eficácia analgésica no manejo da dor durante os procedimentos de cuidados com queimaduras, especificamente na troca de curativos (Tabela 2).

Kundra¹³ distribuiu pacientes aleatoriamente em 2 grupos para receber cetamina 5 mg/kg¹ e dexmedetomidina 4 µg/kg¹ por via oral (Tabela 2). Quando comparado ao valor basal, a intensidade da dor diminuiu 67% no grupo cetamina e 44% no grupo dexmedetomidina. Os escores de dor no grupo cetamina foram significativamente menores do que no grupo dexmedetomidina ($p < 0,05$) (Tabela 2).

No estudo de Prakash¹¹, cada paciente adulto (n = 60) recebeu uma dose inicial de ataque de fentanil 1 µg/kg¹ por 10 minutos por via intravenosa antes de trocar os curativos. Durante o procedimento, os pacientes receberam várias doses em bolus de fentanil por meio de uma bomba de ACP, encontrando-se que a dose ideal era de 30 µg por bolus ao usar uma bomba de ACP, com uma dose média total de fentanil administrada de 155,00 ± 40,71 µg. Por sua vez, Borland¹⁵, em estudo com uma coorte de 24 pacientes pediátricos, verificou que o fentanil intranasal (1,4 µg/kg¹ a cada 15 minutos) antes dos curativos era tão eficaz quanto a morfina oral e não causava depressão respiratória. O estudo concluiu que o fentanil intranasal é tão eficaz quanto a morfina oral no controle da dor durante a troca de curativos em pacientes pediátricos.

Além disso, em um estudo randomizado, Lee et al.¹⁶ compararam 0,4 mg/kg¹ de nalbufina e 0,2 mg/kg¹ de morfina por via intravenosa (n = 50), não encontrando diferenças significativas nas doses utilizadas ou nos escores de dor após procedimento de tratamento de feridas em pacientes queimados. Wibbenmeyer et al.¹², por outro lado, compararam gabapentina com placebo para identificar diferenças na dor e no uso de opioides (n = 50); o grupo gabapentina recebeu uma dose diária variando entre 300 mg e 3.600 mg. Não houve diferença nos escores de dor ou uso de opioides entre os grupos.

Tabela 1 Índice de qualidade do estudo na escala de Jadad.

Autor, ano	Nome do Estudo	Qualidade do estudo de acordo com a escala de Jadad					Escore Total
		O estudo é descrito como tendo atribuição aleatória?	O estudo é descrito como sendo duplo cego?	As desistências e exclusões estão descritas?	O método de atribuição aleatória é o apropriado?	O método de cegamento é o adequado?	
Wibbenmeyer et al, 2014	A gabapentina é ineficaz como adjuvante analgésico no período pós-queimadura imediato	1	1	1	1	1	5
Jason Wasiak et al, 2011	Uso adjuvante de lidocaína intravenosa para alívio da dor em queimaduras: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, cruzado	1	1	1	1	1	5
Prakash et al, 2004	Analgesia Controlada pelo Paciente com Fentanil para Trocas de Curativo de Queimaduras	1	1	0	-1	1	2
Lee, Marvin, Heimbach, 1989	Eficácia da nalbufina para alívio da dor de desbridamento de queimaduras	1	1	0	-1	-1	0
Kundra et al, 2013	Cetamina oral e dexmedetomidina em curativos para queimaduras em adultos - um estudo cruzado duplo-cego randomizado	1	1	0	-1	-1	0
M.L. Borland et al., 2005	Fentanil intranasal é um analgésico equivalente à morfina oral em pacientes pediátricos queimados para troca de curativos: um estudo cruzado duplo-cego randomizado	1	1	1	0	1	4

Tabela 2 Descrição dos estudos incluídos

Autor, ano, título, desenho do estudo	População	Intervenção farmacológica	Tratamento	Comparação	Desfecho Primário	Eficácia Analgésica
Wibbenmeyer et al., 2014	Pacientes maiores de 18 anos (n=53) com lesão por queimadura comprometendo pelo menos 5% da superfície corporal e com internação prevista de 48 horas.	Gabapentina	Dia 1: 1200 mg (dose única). Dia 2,3: 300 mg TID, 900 mg/dia ⁻¹ Dia 4-7 de estudo: 600mg TID 1800mg * Diariamente.	Placebo	Intensidade da dor de acordo com a escala de classificação numérica: média (DP) Grupo I (n=27) 5,4 ± 2,5 Grupo C. (n=26) 5,5 ± 2,5 P=0,57	Não há diferença na tensão da dor relacionada da após o procedimento entre os grupos
Jason Wasiak et al., 2011	Pacientes adultos (n=90) admitidos no Victorian Adult Burn Service, com lesão por queimadura afetando entre 3 e 55% da superfície corporal. E que foram levados a procedimentos de atendimento a lesões como em: Desbridamento ± troca de curativos em até dois dias e prescrição de analgesia com opioides como parte do tratamento	Lidocaína	Dia 11 do estudo: 1200mg TID 3600mg * Diariamente [aumento opcional para 3600 se a pontuação de dor continuar > 4 na escala NPR] Dose inicial: 1,5 mg/kg ⁻¹ (30 minutos após o procedimento) Bolus: 0,5 mg/kg ⁻¹ (dois bolus após a dose inicial a cada 5 minutos) Infusão: 2 mg/min ⁻¹ (durante a troca de curativos)	Solução salina 0,9% Administrado em igual volume, dose e velocidade como lidocaína	Intensidade da dor de acordo com a escala numérica (Numeric Rating Scale): Mediana Grupo I (n=45) Grupo C (n=45) 1 (0-2) 1 (0-3) Alteração no NRS	Incremento leve na dor relatada no grupo lidocaína

Tabela 2 Descrição dos estudos incluídos (continuação)

Autor, ano, título, desenho do estudo	População	Intervenção farmacológica	Tratamento	Comparação	Desfecho Primário	Eficácia Analgésica
Prakash et al., 2004 Analgésia Controlada pelo Paciente com Fentanil para Trocas de Curativo de Queimaduras, ECR	Pacientes adultos (n=60) com queimaduras térmicas de mais de 20% da superfície corporal e programados para troca de curativos	Fentanil	Dose inicial: 1 µg/kg ¹ (10 minutos antes do procedimento de cada paciente) Dose sob demanda de fentanil dividida em quatro grupos: 10, 20, 30 e 40 µg	ACP-fentanil sob demanda doses de 10, 20, 30 e 40 µg.	Tamanho da dose exigida de fentanil (µg) Escala de pontuação EVA: média (DP)	A dose ideal de fentanil sob demanda controlada pelo paciente (PCA) foi de 30 µg (intervalo de 5 minutos) após a dose inicial de fentanil 1 µg/kg ¹ IV
Lee JJ, et al., 1989 Eficácia da nalbufina para alívio da dor de desbridamento de queimaduras, ECR	Pacientes adultos do sexo masculino (n=50) entre 18-65 anos internados com queimaduras de segundo e terceiro graus e levados para desbridamento de lesões	Nalbufina	0,4 mg/kg ¹	Morfina 0,2 mg/kg ¹	Grupo 10 µg: 7,73 (1,33) Grupo 20 µg: 7,20 (1,21) Grupo 30 µg: 4,47 (0,83) * Grupo 40 µg: 3,90 (0,63) *	A nalbufina e a morfina têm eficácia analgésica comparável
					*P= < 0,05	
					Escala nominal de intensidade da dor: nenhuma, leve, moderada, intensa	
					Nalbufina (n=25) Morfina (n=25)	
					p 10 minutos após o tratamento	
					2,6± 0,2 2,4± 0,1 >0,05	
					Escala VAS de intensidade da dor: 0 = nenhum, 10 = grave	
					Nalbufina (n=25) Morfina (n=25)	
					p 10 minutos após o tratamento 4,5± 0,6 3,4± 0,5. >0,05	

Tabela 2 Descrição dos estudos incluídos (continuação)

Autor, ano, título, desenho do estudo	População	Intervenção farmacológica	Tratamento	Comparação	Desfecho Primário	Eficácia Analgésica
Kundra et al., 2013 Cetamina e dexmedetomidina orais em curativos para queimaduras de adultos - Um estudo cruzado duplo-cego randomizado, ECR	Pacientes adultos hospitalizados (n=120) com lesão por queimadura comprometendo 20% a 50% da superfície corporal.	Cetamina (Grupo C)	5 mg/ Kg ⁻¹	Dexmedetomidina e 4 mcg/kg-1 (Grupo D)	Intensidade da dor avaliada com escala visual analógica: média (DP) Grupo C (n=60): 2,6 ± 0,6 cm Grupo D (n= 60): 3,8 ± 0,8 cm	A pontuação EVA foi melhorada em 67% no grupo C e 44% no grupo D dos valores basais. As pontuações EVA melhoraram significativamente no grupo C vs grupo D em cada intervalo de tempo, P <0,05
M.L. Borland et al., 2005 O fentanil intranasal é um analgésico equivalente à morfina oral em pacientes pediátricos queimados para troca de curativos: um estudo cruzado randomizado duplo-cego, ECR	Crianças com lesão por queimadura com idade até 15 anos (n=24).	Fentanil intranasal	1,4 µg/Kg ⁻¹	Morfina oral 1 mg/kg-1 grupo A (Dia 1: morfina oral + placebo intranasal Dia 2: placebo oral + fentanil intranasal) Grupo B (Dia 1: Fentanil intranasal + placebo oral	Fentanil intranasal Linha de base 0 (0-1) 1 (0-1,3) 0,31 Pré-procedimento 4,3 (0-6) 2 (1-3,1) 0,47 Pós-procedimento 0 (0-4) a 1,5 (0,8-2,5) 0,45 Os dados são apresentados como mediana e intervalo interquartil a= valores perdidos para um paciente b= valores perdidos para dois pacientes intranasal)	O fentanil intranasal é um analgésico adequado utilizado na troca de curativos de queimaduras pediátricas, isoladamente ou em combinação com a morfina oral como agente titulável.

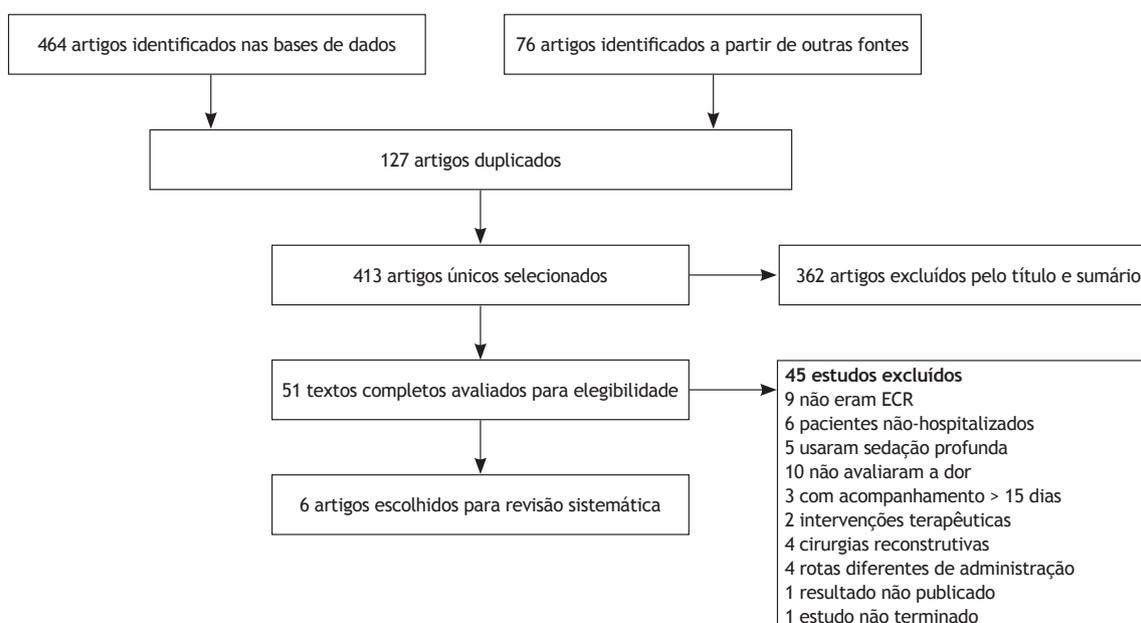


Figura 1 Diagrama de fluxo

Por último, Wasiak et al.¹¹ realizaram um ensaio randomizado em que compararam a administração de lidocaína 1,5 mg/kg⁻¹ por via intravenosa seguida de infusão a 2 mg/min⁻¹ durante o curativo com placebo (n = 45). A diferença no escore de intensidade da dor foi ligeiramente menor para lidocaína [diferença (95% IC) = 0,36 (0,17–0,55)] do que para placebo.

Resultados secundários

Os seis estudos avaliaram a presença de eventos adversos associados à administração de medicamentos, embora o tamanho da amostra não tenha sido baseado nesse parâmetro em nenhum dos estudos. A analgesia de resgate foi avaliada como desfecho em quatro dos estudos e foi definida a necessidade de analgesia de resgate para o manejo de uma crise de dor.

Primeiramente, Wibbenmeyer¹² avaliou secundariamente o impacto da gabapentina na ansiedade do paciente medida pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (n = 53); nenhuma diferença nos escores de ansiedade foi observada entre o grupo placebo e o grupo gabapentina (HADS-ansiedade $p = 0,13$).

Wasiak et al. (2011)¹¹, que compararam o efeito da lidocaína intravenosa ao placebo, também avaliaram a satisfação do paciente (n = 45) com o tratamento e a ansiedade em relação às mudanças no estilo de vida; não foram observadas diferenças nesses dois aspectos nos grupos de tratamento.

Além disso, Lee et al.¹⁶, em estudo com pacientes do sexo masculino (n = 50) que receberam morfina ou nalbupina, investigaram a aceitabilidade analgésica por meio de uma escala categórica, não encontrando diferenças entre

os escores de aceitabilidade analgésica em ambos os grupos; este estudo não incluiu escalas funcionais.

Kundra et al.¹³ realizaram um estudo cruzado para comparar os efeitos da cetamina oral com a dexmedetomidina (n = 60). A incidência de delirium e salivação excessiva foi avaliada, constatando que foram significativamente maiores no grupo cetamina ($p < 0,05$); entretanto, a avaliação pós-procedimento mostrou que a maioria dos pacientes (63,3%) preferiu a cetamina à dexmedetomidina ($p < 0,05$). Por sua vez, Prakash et al.¹⁴ relataram outros desfechos além da intensidade da dor (n = 60), demonstrando que os pacientes que receberam a dose de 30 µg ficaram satisfeitos com o alívio da dor.

Finalmente, Borland et al.¹⁵ realizaram um estudo cruzado em pacientes pediátricos (n = 24) que comparou morfina oral e fentanil nasal, não relatando associações estatisticamente significativas entre o tratamento e algumas variáveis de recuperação. Por exemplo, o tempo médio para retomar as atividades diárias foi de 145 minutos para pacientes que receberam morfina oral em comparação com um tempo médio de 125 minutos para pacientes que receberam fentanil nasal.

Discussão

O objetivo desta revisão narrativa foi avaliar a eficácia analgésica de seis medicamentos ou grupos de medicamentos durante o tratamento de feridas em pacientes queimados, a saber, opioides, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), paracetamol, gabapentinóides, cetamina e lidocaína. Uma das primeiras conclusões tiradas dos resultados é que os ensaios clínicos comparando a eficácia de vários trata-

mentos farmacológicos para dor aguda em pacientes queimados são escassos. No entanto, seis estudos que atenderam aos critérios de inclusão avaliaram a eficácia analgésica de fentanil, nalbufina, gabapentina, cetamina e lidocaína. A eficácia foi avaliada em pacientes cujos curativos foram substituídos durante o seguimento.

Em relação ao fentanil, observou-se eficácia analgésica quando administrado por via intravenosa via bomba ACP¹⁴ ou intranasal¹⁵. Devido ao rápido início de sua ação, o fentanil é frequentemente utilizado em pacientes queimados para aliviar a dor de fundo e irruptiva associada a procedimentos¹⁷. No entanto, a administração regular de opioides tem sido associada à tolerância, dependência e abstinência após a suspensão, de modo que devem ser usados como parte de um esquema multimodal que permita reduzir as doses¹⁸.

Nesse sentido, a combinação de cetamina-propofol é a combinação de drogas mais comumente usada para sedação e analgesia de procedimentos no tratamento de queimaduras em crianças¹⁹. Como o spray nasal de fentanil não está disponível em muitos países, seu uso pode ser limitado; entretanto, o citrato de fentanil para uso endovenoso, devido à sua natureza lipofílica, pode ser administrado com sucesso por via nasal²⁰. Embora esse resultado indique um mecanismo de agendamento de dose adequada dentro do plano analgésico para vítimas de queimaduras, deve ser interpretado com cautela devido à má qualidade metodológica do escore de Jadad. Apesar de ser prescrito para o tratamento da dor aguda contínua²¹, não foram identificados estudos comparando a eficácia dos opioides com outros agentes, como metadona ou tapentadol.

A falta de informações sobre os pacientes que recebem cuidados hospitalares e a exposição prolongada ao uso de opioides indica claramente a necessidade de mais estudos sobre essa questão em pacientes queimados. Poucos estudos avaliam o papel dos agonistas-antagonistas. Apenas um ensaio clínico randomizado comparou a eficácia da nalbufina versus morfina¹⁶ e foi publicado em 1989; aprofundar este tópico abriria as portas para novas descobertas nesta área.

Kundra et al. conduziu um relatório sobre a cetamina¹³. Esses pesquisadores descobriram que, em comparação com a dexmedetomidina, a cetamina é mais eficaz no controle da dor, reduzindo a intensidade da dor em aproximadamente 3 em cada 4 pacientes. Uma revisão sistemática publicada em 2011 que incluiu 4 estudos experimentais envolvendo voluntários já havia estabelecido a eficácia analgésica da cetamina em pacientes queimados, demonstrando diminuição da hiperalgesia secundária e amplificação da dor²². O ensaio clínico randomizado incluído na presente revisão teve um escore de avaliação de baixa qualidade; no entanto, tem um valor adicional por incluir pacientes hospitalizados, o que implica que os achados podem ser aplicados à prática clínica.

Ressalta-se que os efeitos adversos foram mais frequentes (delírio leve e salivação excessiva) e estatisticamente significantes no grupo cetamina, sem indicar se esses efeitos secundários forçaram sua suspensão. A cetamina tem sido

associada a efeitos colaterais psiquiátricos, como alucinações, delírio, aumento de secreções e ativação simpática, resultando em taquicardia e aumento da pressão arterial, especialmente em doses superiores a 1 mg/kg⁻¹.¹⁸

Em relação à lidocaína, embora tenha sido demonstrado que ela possui efeitos analgésicos, anti-hiperalgesia, anti-inflamatórios e poupadores de opioides^{4,23}, apenas um estudo, publicado por Wasiak et al.¹¹, avaliaram seu efeito como adjuvante analgésico para pacientes queimados na fase aguda. Este estudo mostrou que quando a lidocaína foi adicionada ao ACP, o nível de dor aumentou em comparação com o placebo. Embora clinicamente irrelevante, o fato de a melhora média no escore de dor ter sido menor que 1 na escala visual analógica torna evidente a importância de ser cauteloso ao selecionar pacientes para tratamento com esse medicamento.

Além disso, Wibbenmeyer et al.¹² não encontraram diferença significativa na intensidade da dor após o tratamento de feridas ao comparar gabapentina com placebo. Esse achado é consistente com os achados de uma coorte histórica relatada em 2019 que sugeriu que o uso precoce (menos de 72 horas após a queimadura) ou posterior de gabapentina não melhora a alta hospitalar a curto ou longo prazo de pacientes queimados²⁴; este resultado concorda com várias investigações sobre gabapentinoides que mostram pouco benefício e a presença de efeitos colaterais. Consequentemente, o uso de opioides para tratar a dor aguda em pacientes queimados deve ser reconsiderado, pois até 60% dos pacientes apresentam efeitos adversos (principalmente sonolência e fadiga)²⁵. Não houve nenhum estudo avaliando o impacto da pregabalina que pudesse ser incluído na presente análise.

Esta revisão tem vários pontos fortes. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo desse tipo que avalia a eficácia de um grupo de medicamentos usados no tratamento da dor aguda pós-operatória em pacientes queimados e se baseia em critérios de inclusão rigorosos que permitiram selecionar estudos que poderiam ser aplicados à prática clínica. Os estudos incluídos foram ensaios clínicos controlados randomizados de pacientes hospitalizados, excluindo pacientes com queimaduras experimentais induzidas em condições laboratoriais, e avaliaram medicamentos comumente usados para o tratamento da dor aguda. Além disso, não houve restrições quanto às datas de publicação dos estudos, e os artigos inéditos foram ativamente pesquisados em duas bases de dados, minimizando a probabilidade de viés de publicação.

Por outro lado, uma das fragilidades relatadas na presente revisão é que a heterogeneidade estatística não foi calculada devido à heterogeneidade clínica dos achados; como resultado, nenhuma meta-análise foi realizada com os dados coletados. Outra deficiência foi o uso do filtro de idioma de publicação, que limitou o número de ensaios clínicos controlados recuperados apenas em inglês e espanhol.

A maioria dos artigos incluídos nesta revisão não aborda a analgesia multimodal, amplamente utilizada atualmente⁴, e envolve AINEs, dipirona e paracetamol como parte do

esquema analgésico. Além disso, embora com evidências limitadas, as infusões intravenosas de lidocaína podem ser uma opção de tratamento útil em alguns pacientes²⁶. A cetamina intravenosa em doses subanestésicas também é recomendada em pacientes que desenvolveram tolerância a opioides²⁷. No entanto, devido à alta intensidade da dor e à exposição a múltiplos procedimentos dolorosos, devem ser consideradas terapias não farmacológicas que contribuam para a analgesia, como a realidade virtual. A esse respeito, Lauwens et al²⁸ verificaram que a realidade virtual teve um efeito notável na redução da dor em pacientes pediátricos quando comparado ao atendimento tradicional (n = 104) ($p < 0,00001$).

Recomendações sólidas para analgesia em pacientes queimados não podem ser feitas com base nos estudos incluídos nesta revisão, pois envolveram um número pequeno de pacientes, a eficácia foi descrita como diminuição do uso de analgésicos opioides em alguns estudos e diminuição da dor em outros, e as características dos pacientes eram bem diferentes. Além disso, analgésicos não opioides são muitas vezes difíceis de comparar devido à variedade de drogas e doses usadas em ensaios clínicos. Com base nessas considerações, os autores propõem o uso de fentanil para dor de fundo e irruptiva e cetamina em doses subanestésicas para dor irruptiva. Em uma abordagem multimodal, acetaminofeno e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides são opções viáveis.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse. Anexo A. Dados complementares

O material complementar relacionado a este artigo pode ser encontrado, na versão online, em doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.07.022.10>

Referências

- Bittner EA, Shank E, Woodson L, Martyn JA. Acute and perioperative care of the burn-injured patient. *Anesthesiology*. 2015; 122(2):448-64. doi: 10.1097/ALN.0000000000000559. PMID: 25485468; PMCID: PMC4844008.
- Brusselsaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Crit Care*. 2010;14(5): R188. doi: 10.1186/cc9300.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Committee on Pain Management and Regulatory Strategies to Address Prescription Opioid Abuse. *Pain Management and the Opioid Epidemic: Balancing Societal and Individual Benefits and Risks of Prescription Opioid Use*. Phillips JK, Ford MA, Bonnie RJ, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017 Jul 13. PMID: 29023083.
- Alencar de Castro RJ, Leal PC, Sakata RK. Pain management in burn patients. *Braz J Anesthesiol*. 2013;63(1):149-53. doi: 10.1016/S0034-7094(13)70206-X. PMID: 23438809.
- Perry S, Heidrich G, Ramos E. Assessment of Pain by Burn Patients. *J. Burn Care Res*. 1981; 2:322-326. doi: 10.1097/00004630-198111000-00004
- Romanowski KS, Carson J, Pape K, Bernal E, Sharar S, Wachman S, Carter D, Liu YM, Nitzschke S, Bhalla P, Litt J, Przkora R, Friedman B, Popiak S, Jeng J, Ryan CM, Joe V. American Burn Association Guidelines on the Management of Acute Pain in the Adult Burn Patient: A Review of the Literature, a Compilation of Expert Opinion, and Next Steps. *J Burn Care Res*. 2020 Nov 30;41(6):1129-1151. doi: 10.1093/jbcr/iraa119. PMID: 32885244; PMCID: PMC7703676.
- Creighton DW, Kumar AH, Grant SA, Grant SA. Perioperative Multimodal Pain Management: an Evidence-Based Update. *Curr Anesthesiol Rep*. 2019; 9:295-307.
- Kim DE, Pruskowski KA, Ainsworth CR, Linsenbardt HR, Rizzo JA, Cancio LC. A review of adjunctive therapies for burn injury pain during the opioid crisis. *J Burn Care Res*. 2019;40(6):983-95.
- Woo A, Lechner B, Fu T, Wong CS, Chiu N, Lam H, et al. Cut points for mild, moderate, and severe pain among cancer and non-cancer patients: a literature review. *Ann Palliat Med*. 2015;4(4):176-83.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12. doi: 10.1016/0197-2456(95)00134-4. PMID: 8721797.
- Wasiak J, Spinks A, Costello V, Ferraro F, Paul E, Konstantatos A, Cleland H. Adjuvant use of intravenous lidocaine for procedural burn pain relief: a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Burns*. 2011;37(6):951-7. doi: 10.1016/j.burns.2011.03.004. Epub 2011 Apr 15. PMID: 21497022.
- Wibbenmeyer L, Eid A, Liao J, Heard J, Horsfield A, Kral L, Kealey P, Rosenquist R. Gabapentin is ineffective as an analgesic adjunct in the immediate postburn period. *J Burn Care Res*. 2014 Mar-Apr;35(2):136-42. doi: 10.1097/BCR.0b013e31828a4828.
- Kundra P, Velayudhan S, Krishnamachari S, Gupta SL. Oral ketamine and dexmedetomidine in adults' burns wound dressing--A randomized double-blind cross over study. *Burns*. 2013 Sep;39(6):1150-6. doi: 10.1016/j.burns.2013.02.012. Epub 2013 Apr 25. PMID: 23623339.
- Prakash S, Fatima T, Pawar M. Patient-controlled analgesia with fentanyl for burn dressing changes. *Anesth Analg*. 2004 Aug;99(2):552-5, table of contents. doi: 10.1213/01.ANE.0000125110.56886.90. PMID: 15271737.
- Borland ML, Bergesio R, Pascoe EM, Turner S, Woodger S. Intranasal fentanyl is an equivalent analgesic to oral morphine in paediatric burns patients for dressing changes: a randomized double blind crossover study. *Burns*. 2005 Nov;31(7):831-7. doi: 10.1016/j.burns.2005.05.001. Epub 2005 Jul 6. PMID: 16005154.
- Lee JJ, Marvin JA, Heimbach DM. Effectiveness of nalbuphine for relief of burn debridement pain. *J Burn Care Rehabil*. 1989 May-Jun;10(3):241-6. doi: 10.1097/00004630-198905000-00009. PMID: 2745500.
- Mendoza A, Santoyo FL, Agulló A, Fenández-cañamaque JL, Vivó C. The management of pain associated with wound care in severe burn patients in Spain. *Int J Burn patient Burn trauma*. 2016;6(1):1-10.
- James DL, Jowza M. Principles of Burn Pain Management. *Clin Plast Surg*. 2017;44(4):737-47.
- Pardesi O, Fuzaylov G. Pain Management in Pediatric Burn Patients: Review of Recent Literature and Future Directions. *J Burn Care Res [Internet]*. 2017;38(6):335-47. Available from: <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000470>
- Frey TM, Florin TA, Caruso M, Zhang N, Zhang Y, Mittiga MR.

- Effect of Intranasal Ketamine vs Fentanyl on Pain Reduction for Extremity Injuries in Children: The PRIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2019;173(2):140-6.
21. Gamst-Jensen H, Vedel PN, Lindberg-Larsen VO, Ege-rod I. Acute pain management in burn patients: appraisal and thematic analysis of four clinical guidelines. *Burns.* 2014;40(8):1463-9. doi: 10.1016/j.burns.2014.08.020.
 22. McGuinness SK, Wasiak J, Cleland H, Symons J, Hogan L, Hucker T, et al. A systematic review of ketamine as an analgesic agent in adult burn injuries. *Pain Med.* 2011;12(10):1551-8. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01220.
 23. Eipe N, Gupta S, Penning J. Intravenous lidocaine for acute pain: an evidence-based clinical update. *BJA Educ.* 2016;16(9):292-8.
 24. Kneib CJ, Sibbett SH, Carrougner GJ, Muffley LA, Gibran NS, Mandell SP. The Effects of Early Neuropathic Pain Control with Gabapentin on Long-Term Chronic Pain and Itch in Burn Patients. *J Burn Care Res.* 2019;40(4):457-63.
 25. Moore A, Derry S, Wiffen P. Gabapentin for Chronic Neuropathic Pain [Internet]. 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>.
 26. Wasiak J, Mahar PD, McGuinness SK, Spinks A, Danilla S, Cleland H, et al. Intravenous lidocaine for the treatment of background or procedural burn pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(10).
 27. Barrett W, Buxhoeveden M, Dhillon S. Ketamine: a versatile tool for anesthesia and analgesia. *Curr Opin Anesthesiol* [Internet]. 2020;33(5). Available from: https://journals.lww.com/co-anesthesiology/Fulltext/2020/10000/Ketamine__a_versatile_tool_for_anesthesia_and.4.aspx
 28. Lauwens Y, Rafaatpoor F, Corbeel K, Broekmans S, Toelen J, Allegaert K. Immersive Virtual Reality as Analgesia during Dressing Changes of Hospitalized Children and Adolescents with Burns: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Children.* 2020;7(11):194.