

## ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

# Avaliação do efeito antinociceptivo do fentanil transdérmico no controle da dor lombar pós-operatória

*Efficacy of fentanyl transdermal delivery system for acute postoperative pain after posterior laminectomy*

*Evaluación del efecto antinociceptivo del fentanil transdérmico en el control del dolor lumbar postoperatorio*

Gabriela Rocha Lauretti<sup>1</sup>

Wilder Trevellin<sup>2</sup>

Anita Leocádia de Mattos<sup>3</sup>

Cláudia Cristiane Feracini Righeti<sup>2</sup>

Alexandre Pacchioni<sup>2</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** pacientes submetidos à laminectomia por via posterior geralmente reclamam de dor severa. A aplicação por via transdérmica de fentanil resulta em sua liberação contínua e poderia ser útil no controle da dor. Este estudo visou avaliar a eficácia do fentanil (F) transdérmico em dor aguda pós-operatória secundária à laminectomia por via posterior. **Métodos:** após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e consentimento adquirido, 24 pacientes foram distribuídos de forma aleatória e duplamente encoberta em dois grupos, sendo que 12 pacientes receberam o adesivo de F transdérmico (25 mcg/h) e outros 12 receberam o adesivo placebo. Todos os pacientes foram submetidos à laminectomia posterior, sob anestesia geral padronizada. Os adesivos transdérmicos foram colocados nos pacientes dez horas antes do início da cirurgia e removidos 24 horas após o término dessa. Cetoprofeno por via venosa foi administrado no início da cirurgia, dipirona estava dis-

## ABSTRACT

**Objectives:** patients who are submitted to posterior laminectomy often complain of severe pain that is difficult to treat. The transdermal application of the potent opioid fentanyl results in its continuous liberation and consequently could be useful in controlling the pain. This study evaluated the efficacy of transdermal fentanyl (F) delivery system for acute postoperative pain after posterior laminectomy. **Methods:** the study was approved by the local Ethic Committee and conducted in the Teaching Hospital. After the patient's consent, 24 patients were randomized to either transdermic F 25 mg/h (n=12) or transdermic placebo (n=12). All patients were submitted to posterior laminectomy under a standard general anesthesia. Transdermic systems were placed during 10 hours preoperatively and removed 24 hours later; 20 minute IV ketoprofen, 2.5 mg/kg was administered following traqueal intubation with propofol, alfentanil and atracurium. IV 20 mg/kg dipyro-

## RESUMEN

**Objetivo:** pacientes sometidos a laminectomía por vía posterior generalmente reclaman de dolor severo. La aplicación por vía transdérmica de fentanil resulta en su liberación continua y podría ser útil en el control del dolor. Este estudio visó evaluar la eficacia del fentanil (F) transdérmico en el dolor agudo postoperatorio, secundario a la laminectomía por vía posterior. **Métodos:** después de la aprobación por el Comité de Ética en investigación y consentimiento adquirido, 24 pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria y duplamente ciegos en dos grupos, siendo que 12 pacientes recibieron el adhesivo de F transdérmico (25 mcg/h) y 12 pacientes recibieron el adhesivo de placebo. Todos los pacientes fueron sometidos a la laminectomía posterior sobre anestesia general estandarizada. Los adhesivos transdérmicos fueron colocados en los pacientes diez horas antes del inicio de la cirugía y removidos 24 horas después de haber terminado la misma. Cetoprofeno por vía venosa

Trabalho realizado na Clínica para o Tratamento da Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>1</sup>Professora-Associada da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Pós-graduando de Ortopedia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>3</sup>Professora-Assistente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Recebido: 5/11/2009

Aceito: 30/11/2009

ponível para analgesia de resgate, se necessário, a intervalos mínimos de seis horas. **Resultados:** os pacientes que receberam F transdérmico apresentaram redução de 60% no consumo de dipirona no período pós-operatório ( $p<0,05$ ); e menor VAS para dor após a 12<sup>a</sup> hora, o que se manteve até a 36<sup>a</sup> hora de avaliação ( $p<0,02$ ). Os parâmetros fisiológicos variaram dentro dos limites de normalidade e foram semelhantes entre os grupos. A incidência de efeitos adversos foi similar entre os grupos, sendo constatado apenas eritema local no Grupo F transdérmico (30 versus 5%,  $p<0,05$ ). **Conclusão:** o adesivo transdérmico de F associado ao cetoprofeno foi efetivo em controlar a dor pós-operatória após laminectomia por via posterior, com tolerância e segurança semelhante ao Grupo Placebo.

*ne act as rescue at a minimum six hours interval. Data was recorded for 36 hours. Results: the transdermic F Group showed 60% of reduction in the rescue dipyrone consumption ( $p<0.05$ ); and displayed lesser VAS scores after the 12<sup>th</sup> hour, which was maintained until the 36<sup>th</sup> hour ( $p<0.02$ ). All physiological parameters fluctuated within normal range and no differences were observed between the treatments. The incidence of adverse events was similar between the groups, there was local erythema in the transdermic F (30 versus 5%,  $p<0.05$ ). Conclusion: transdermic F combined with IV ketoprofen was effective in controlling postoperative pain after posterior laminectomy. Additionally, the safety and tolerability of this regimen were similar to the Placebo Group.*

*fue administrado por vía venosa en el inicio de la cirugía. Dipirone estaba disponible para analgesia de rescate, si era necesario, a intervalos mínimos de seis horas. Resultados: los pacientes que recibieron F transdérmico presentaron reducción de 60% en el consumo de dipirona en el periodo postoperatorio ( $p<0,05$ ); y menor VAS para dolor después de la 12<sup>a</sup> hora, lo que se mantuvo hasta la 36<sup>a</sup> hora de evaluación ( $p<0,02$ ). Los parámetros fisiológicos variaron dentro de los límites de normalidad y fueron semejantes entre los grupos. La incidencia de efectos adversos fue similar entre los grupos, siendo constatado únicamente eritema local en el Grupo F transdérmico (30 versus 5%,  $p<0,05$ ). Conclusión: el adhesivo transdérmico de F asociado al cetoprofeno fue efectivo en controlar el dolor postoperatorio después de la laminectomía por vía posterior, con tolerancia y seguridad semejante al Grupo Placebo.*

**DESCRIPTORES:** Fentanila/uso terapêutico; Administração cutânea; Dor pós-operatória/terapia; Laminectomia

**KEYWORDS:** Fentanyl/therapeutic use; Administration, cutaneous; Pain, postoperative; Laminectomy

**DESCRIPTORES:** Fentanilo/uso terapêutico; Administración cutánea; Dolor postoperatorio; Laminectomía

## INTRODUÇÃO

Os pacientes portadores de dor lombar crônica com indicação para a realização de artrodese da coluna vertebral, em geral, apresentam dor lombar crônica secundária ao processo de sensibilização central da medula espinhal<sup>1</sup>, o que reflete um estado de dor aguda pós-operatória intensa e contínua. Esses pacientes necessitam de analgesia pós-operatória eficaz para o controle da dor, visando à melhora da sua recuperação pós-operatória<sup>2,3</sup>. Os resultados preliminares de estudos sugerem que o opioide fentanil, administrado de forma transdérmica, no controle da dor de moderada a grave intensidade, proporciona alívio considerado e de modo mais constante, devido ao seu perfil farmacocinético. Este sistema transcutâneo permite o controle sistêmico mais regular por 72 horas<sup>4,5</sup>. Em adição, a associação do fentanil transdérmico com o anti-inflamatório não-esteroidal, ceterolaco, por via intramuscular, resultou em controle da dor eficaz em 94% dos pacientes, comparado a 23% do Grupo Controle que recebeu apenas ceterolaco<sup>6</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da associação analgésica da administração, por via transdérmica

de fentanil (25 Ug/hora), com a administração por via venosa de cetoprofeno (2,5 mg/kg a cada oito horas).

## MÉTODOS

Após a aprovação da Comissão de Ética do Hospital, foram selecionados 20 pacientes com indicação cirúrgica de descompressão pela via posterior da coluna vertebral, e com cirurgias programadas em escala de rotina no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). O estudo foi prospectivo, aleatório e duplamente encoberto. Os pacientes foram divididos em dois grupos ( $n=10$ ).

Os critérios de inclusão dos pacientes no estudo foram: idade acima de 21 anos, ambos os sexos, estado físico II de acordo com a American Society of Anesthesiology, ou seja, pacientes portadores de doença sistêmica controlada, não-incapacitante, em escala de rotina para realização de cirurgia na coluna, e com capacidade intelectual preservada para entender e aceitar o protocolo. Os critérios de exclusão incluíram quaisquer situações que contraindicassem a administração do fármaco analgésico, como o uso

inadvertido de opioides ou outras drogas de adição, história de alergia descrita ao fármaco ou recusa do paciente.

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da FMRP-USP. Na sala de recepção anestesiológica, após punção venosa, foi colocado o adesivo transdérmico de fentanil (F) (25 µg/hora (Grupo Fentanil, GF) ou adesivo placebo (Grupo Placebo, GP) sobre a pele adjacente ao músculo deltoide no membro superior dominante do paciente, aplicado entre 10 a 12 horas antes do início do procedimento cirúrgico. O adesivo foi retirado 36 horas após sua aplicação.

A técnica anestésica foi geral, endovenosa e inalatória, contendo fentanil endovenoso, 7 µg/kg; propofol endovenoso como agente hipnótico indutor, dose individualizada para o paciente; procurônio como relaxante neuromuscular; ratinitidina, 50 mg; sendo a anestesia mantida com a mistura inalatória contendo isoflurano (controlado individualmente pelo anestesista, a fim de manter os padrões vitais do paciente), oxigênio e óxido nitroso, em sistema semifechado. O cetoprofeno (2,5 mg/kg), por via venosa, foi administrado em 30 minutos, diluído em solução fisiológica, logo após a indução anestésica e mantido a cada oito horas, após, até o término da avaliação de 36 horas.

Os pacientes foram continuamente monitorizados com oximetria de pulso, capnografia, medidas de pressão arterial não-invasiva, e frequência de pulso como rotina. A hidratação e a reposição de fluidos foram realizadas a critério do anestesista.

Ao término do procedimento anestésico cirúrgico, o bloqueio neuromuscular foi antagonizado com atropina (25 µg/kg) e neostigmina (50 µg/kg), o paciente foi extubado e encaminhado à sala de recuperação anestesiológica. O paciente ficou monitorizado com oximetria de pulso contínua e controle das funções vitais, segundo rotina na sala de recuperação anestesiológica, onde permaneceu por 24 horas. Após a alta da sala de recuperação anestesiológica, o paciente foi encaminhado à enfermaria, onde seguiu a rotina desta. Dipirona (1 g EV) estava disponível como analgésico de resgate a intervalos mínimos de seis horas, se necessário, quando o paciente queixa-se de dor numericamente superior a 3 cm (EAN 0 a 10 cm). Na enfermaria, o paciente foi mantido monitorizado com oximetria de pulso por 12 horas.

A analgesia pós-operatória foi avaliada durante 36 horas. A dor foi classificada pela Escala Analógica Visual de 10 cm, sendo o extremo “zero” correspondente à ausência de dor, e “dez” correspondente à pior dor possível; a

intervalos constantes de uma hora (por seis horas após o término da anestesia); e, após, a cada três horas durante 24 horas, e após 12 horas. Foi avaliado o consumo total de dipirona, por via venosa, durante o período pós-operatório. Durante o período pós-operatório, avaliou-se o grau de satisfação do paciente, e se o mesmo repetiria a técnica anestésica (muito insatisfeito; insatisfeito; satisfeito; muito satisfeito). Quaisquer efeitos adversos foram anotados e tratados.

Foi avaliado o grau de sedação, utilizando-se a Escala Analógica Visual de 10 cm, sendo o extremo “zero” correspondente à completamente acordado; e o extremo “dez” correspondente à completamente sedado, a intervalos constantes de uma hora (por seis horas após o término da anestesia); e após a cada três horas durante 24 horas, e após 12 horas. Foi avaliada a frequência respiratória em intervalos constantes de três horas durante as primeiras 24 horas, e após 12 horas. Foram anotadas quaisquer queixas dos pacientes durante o período pós-operatório, como náusea (EAN 10 cm) ou ocorrência de vômitos.

#### Análise estatística

A normalidade dos grupos foi avaliada pelo método de Shapiro Wilkins. A análise demográfica dos grupos foi avaliada pelo teste do  $\chi^2$  (estado físico ASA) ou Mann-Whitney (demais). Utilizou-se o teste de Mann-Whitney para avaliar a duração da analgesia e o consumo de dipirona. A incidência dos efeitos adversos foi comparada pelo teste do  $\chi^2$ . Os valores da pressão arterial, do pulso e das escalas utilizadas foram comparados utilizando-se ANOVA bicaudal para medidas repetidas, e  $p < 0,05$  foi considerado significativo. Os valores de  $p$  foram posteriormente corrigidos por testes *post-hoc* (Tukey Honest significance).

## RESULTADOS

Todos os pacientes foram submetidos a cirurgias para descompressão da coluna lombar sob anestesia geral e inalatória padronizada, como já descrito. Os grupos foram demograficamente semelhantes em relação à classificação da “ASA” (sexo, peso, idade, estatura e tempo de cirurgia), com  $p > 0,05$  (Tabela 1), e consumo de fármacos analgésicos de forma regular (diclofenaco, tramadol, amitriptilina), na semana prévia ao procedimento cirúrgico (Tabelas 2 e 3;  $p > 0,05$ ).

Os resultados demonstraram que a aplicação do fentanil transdérmico no período pré-operatório nos pacientes submetidos à descompressão, pela via posterior da coluna

**TABELA 1 - Análise demográfica**

	ASA (II)	Sexo (M/F)	Peso (kg)*	Idade (anos)*	Altura (cm)*	Tempo de cirurgia (min)*
GF	10	5-May	68±23	48±9	163±6	320±112
GP	10	4-Jun	70±16	51±17	161±7	296±140

$p > 0,05$ ; \*dados expressos como média±desvio padrão da média (DPM).  
GF: Grupo Fentanil; Grupo P: Grupo Placebo.

**TABELA 2 - Consumo de fármacos coadjuvantes no GF**

Paciente	Diclofenaco	Tramadol	Amitriptilina	Benzodiazepínico
1	S	S	S	S
2	S	S	N	N
3	S	S	N	N
4	S	N	S	S
5	S	N	S	S
6	S	N	N	N
7	S	N	N	N
8	S	N	N	S
9	S	N	S	S
10	S	S	S	N

GF: Grupo Fentanil;  $p > 0,05$ ; S: sim; N: não.

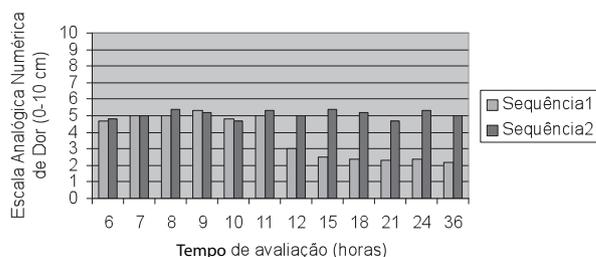
**TABELA 3 - Consumo de fármacos coadjuvantes no GP**

Paciente	Diclofenaco	Tramadol	Amitriptilina	Benzodiazepínico
1	S	S	S	N
2	S	S	S	N
3	S	N	N	N
4	S	N	N	S
5	S	N	S	S
6	S	N	S	N
7	S	N	N	N
8	S	S	N	S
9	S	N	S	N
10	N	S	S	N

GP: Grupo Placebo;  $p > 0,05$ ; S: sim; N: não.

vertebral, resultou em analgesia semelhante entre os dois grupos quando avaliados até a 11<sup>a</sup> hora pós-operatória, sendo que todos os pacientes requisitaram dipirona por via venosa como resgate ( $p > 0,05$ ). Entretanto, a partir da 12<sup>a</sup> hora houve menor consumo de analgésicos de resgate e menor intensidade da dor no grupo que recebeu fentanil transdérmico, que foi mantido por um período de 36 horas ( $p < 0,05$ ), sendo esta diferença de consumo 60% menor para o GF, comparado ao GP. Em relação aos valores numéricos da EAN (0 a 10 cm) para dor, os valores de EAN foram semelhantes até a 12<sup>a</sup> hora, permanecendo numericamente inferiores para o GF até a 36<sup>a</sup> hora de avaliação (Figura 1;  $p < 0,02$ ).

Todos os parâmetros fisiológicos perioperatórios (frequência respiratória, pressão arterial não-invasiva, oximetria de pulso, grau de sedação) mantiveram-se constantes e semelhantes entre os dois grupos do estudo, nos tempos avaliados ( $p > 0,05$ ). A incidência de efeitos adversos, incluindo sedação e êmese, foi semelhante entre os grupos, com exceção do eritema no local de aplicação do adesivo transdérmico de fentanil (30% no GF, comparado a 5% no GP;  $p < 0,05$ ).



Sequência 1 corresponde ao GF; Sequência 2 corresponde ao GP. Da 6<sup>a</sup> até a 11<sup>a</sup> hora de avaliação, os dois grupos foram semelhantes entre si ( $p > 0,05$ ). Após a 12<sup>a</sup> hora de avaliação, os valores numéricos do GF foram estatisticamente inferiores quando comparados ao GP (12<sup>a</sup> até 36<sup>a</sup> hora,  $p < 0,02$ ).

Figura 1

Valores da Escala Analógica Numérica da Dor (0 a 10 cm) nos diferentes tempos de avaliação do período pós-operatório.

## DISCUSSÃO

Apesar da utilização rotineira do fentanil por via transdérmica para o controle da dor crônica, a sua utilização por via transdérmica como adjuvante no controle da dor

aguda pós-operatória somente recentemente despertou interesse.

No estudo atual, sua utilização por via transdérmica foi eficaz e confortável para o paciente. Os resultados demonstraram que a combinação de adesivos transdérmicos de fentanil (25 µg/hora) com a administração de 2,5 mg/kg do anti-inflamatório não-esteroidal cetoprofeno resultou em analgesia a partir da 12<sup>a</sup> hora da aplicação do adesivo na população estudada, refletida pelo menor consumo de analgésicos de resgate após a 12<sup>a</sup> hora de avaliação e valores numéricos (EAN) menores após a 12<sup>a</sup> hora, o que permaneceu até a 36<sup>a</sup> hora de avaliação no pós-operatório. Em relação aos efeitos adversos, foi observado apenas eritema local nos pacientes que receberam o adesivo de fentanil (30% dos casos), porém não foi necessário tratamento farmacológico ou retirada do adesivo, uma vez que houve boa tolerância por parte dos pacientes.

A combinação do fentanil com um anti-inflamatório foi baseada em dados da literatura. A analgesia do fentanil transdérmico ocorreu em 24% dos pacientes apenas, quando administrada de forma isolada, porém esta analgesia foi ampliada para 94% dos pacientes, quando associada ao

anti-inflamatório ceterolaco, em pacientes sofredores de dor pós-operatória classificada como moderada a grave<sup>6</sup>. Em relação ao efeito analgésico, o tempo de aparecimento da analgesia está também de acordo com dados da farmacocinética do fentanil transdérmico<sup>7</sup>. A mensuração plasmática eficaz do fentanil foi observada após a 11<sup>a</sup> hora de sua aplicação na forma transdérmica, sendo que seus valores de concentração acima da concentração mínima eficaz foram demonstrados por até 12 horas após a retirada do adesivo<sup>7</sup>. No presente trabalho não foram observados efeitos adversos sistêmicos, provavelmente devido à dose de fentanil aplicada (25 µg/hora). Outros autores que utilizaram 50<sup>8</sup> ou 75 µg/hora<sup>9</sup> referiram prurido, êmese, sedação ou depressão respiratória. Entretanto, os dados do atual estudo demonstraram que a dose de 25 µg/hora associada ao cetoprofeno foi eficaz e não aumentou a incidência dos efeitos adversos nos pacientes avaliados.

Em conclusão, os resultados demonstram a segurança, analgesia e tolerância da combinação do fentanil transdérmico associado ao cetoprofeno por via venosa no controle da dor aguda pós-operatória na população estudada, estando esses resultados de acordo com estudos recentes<sup>10-12</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Gentile A, Tran-Van D, Dardare E, Fritsch N, Benois A, Fontaine B. Management of transdermal therapeutics in perioperative care. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28(4):311-20.
- Rawal N. Treating postoperative pain improves outcome. *Minerva Anesthesiol.* 2001;67(9 Suppl 1):200-5.
- Schaffer I. Postoperative pain as the fifth vital parameter. *Med Pregl.* 2001;54(5-6):283-7.
- Takahashi R, Waseda Y, Nitta S. Perioperative management of patients with cancer-pain receiving fentanyl patch. *Masui.* 2008;57(7):886-8.
- Mattia C, Coluzzi F. Acute postoperative pain management: focus on iontophoretic transdermal fentanyl. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(1):19-27.
- Reinhart DJ, Goldberg ME, Roth JV, Dua R, Nevo I, Klein KW, et al. Transdermal fentanyl system plus im ketorolac for the treatment of postoperative pain. *Can J Anaesth.* 1997;44(4):377-84.
- Dellemmijn PL, van Duijn H, Vanneste JA. Prolonged treatment with transdermal fentanyl in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manag.* 1998;16(4):220-9.
- Siafaka I, Rellia P, Argyra E, Iakovidou N, Sykiotis C, Vadalouka A. Pharmacokinetic profile and efficacy of a fentanyl transdermal delivery system for acute postoperative pain after intra-abdominal gynecologic surgery for cancer. *Pain Pract.* 2004;4(2):98-104.
- Caplan RA, Ready LB, Oden RV, Matsen FA 3rd, Nessly ML, et al. Transdermal fentanyl for postoperative pain management. A double-blind placebo study. *JAMA.* 1989;261(7):1036-9.
- Pennington P, Caminiti S, Schein JR, Hewitt DJ, Nelson WW. Patients' assessment of the convenience of fentanyl HCl iontophoretic transdermal system (ITS) versus morphine intravenous patient-controlled analgesia (IV PCA) in the management of postoperative pain after major surgery. *Pain Manag Nurs.* 2009;10(3):124-33.
- Ahern BJ, Soma LR, Boston RC, Schaer TP. Comparison of the analgesic properties of transdermally administered fentanyl and intramuscularly administered buprenorphine during and following experimental orthopedic surgery in sheep. *Am J Vet Res.* 2009;70(3):418-22.
- Bonnet F, Eberhart L, Wennberg E, Dodds SJ, Van Bellinghen L, Annemans L, et al. Fentanyl HCl iontophoretic transdermal system versus morphine IV-PCA for postoperative pain management: survey of healthcare provider opinion. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(2):293-301.

### Correspondência

Gabriela Rocha Lauretti

Rua Maestro Joaquim Rangel, 644

CEP 14025-610 – Ribeirão Preto (SP), Brasil

Tel/Fax: (16) 3602-2211