

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

MARCELO ANTUNES

**Uso da metadona intravenosa na indução da anestesia para analgesia pós-operatória
em cirurgias da coluna vertebral**

Ribeirão Preto

2023

MARCELO ANTUNES

Uso da metadona intravenosa na indução da anestesia para analgesia pós-operatória em cirurgias da coluna vertebral.

Versão Original

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Aplicadas ao Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Luís Vicente Garcia

Ribeirão Preto

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

Antunes, Marcelo

Uso da metadona intravenosa na indução da anestesia para analgesia pós-operatória em cirurgias da coluna vertebral, Marcelo Antunes; orientador: Luis Vicente Garcia, 2023

60 páginas, il.; 30 cm

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde Aplicadas ao Aparelho Locomotor – Área de Concentração: Anestesiologia.

Orientador: Garcia, Luís Vicente.

1. Dor pós-operatória. 2. Metadona. 3. Morfina.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Marcelo Antunes

Uso da metadona intravenosa na indução da anestesia para analgesia pós-operatória em cirurgias da coluna vertebral.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Aplicadas ao Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Aos Profs. Drs. Luís Vicente Garcia, João Abrão e Helton Aparecido Luiz Defino, pelos ensinamentos e orientações na realização deste trabalho.

Ao médico-assistente Herton Rodrigo Tavares Costa pelo trabalho conjunto nas cirurgias realizadas neste estudo.

À médica-neurologista Patrícia Nastrini Gomes Bastos da Cunha Oliveira por participar na monitorização neurofisiológica intraoperatória dos pacientes nas cirurgias de escoliose.

Aos médicos residentes em Ortopedia do HCFMRP-USP 5º ano Vitor Regatieri Casagrande, Vinícius Nogueira Toledo, Leonardo Ribeiro Nascimento, e do 4º ano Thales Henrique Garcia Gonçalves, Manfryni Freitas da Cunha Figueiredo e André Pereira Alves pelo trabalho conjunto nas cirurgias realizadas neste estudo.

Aos médicos residentes em Anestesiologia do HCFMRP-USP que me auxiliaram na realização das anestésias; em especial à Juliely Taquis Colman e a Artur Santos da Silva que ajudaram na revisão de casos.

À Sra. Rita Cossalter pelas orientações protocolares da secretaria de Pós-Graduação da área de Ciências da Saúde aplicadas ao aparelho locomotor da FMRP-USP.

À equipe de enfermagem do HCFMRP-USP pela assistência e avaliação pós-operatória dos pacientes do estudo, em especial à Denise Bogarin e Elaine Ninim, responsáveis pela preparação dos medicamentos para uso na anestesia.

A todos os pacientes que consentiram em participar deste estudo, meu agradecimento e gratidão.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da coordenação de Aperfeiçoamento de pessoal de Nível Superior – Brasil – CAPES – Financiamento 001

RESUMO

Antunes, M. Uso da metadona intravenosa na indução da anestesia para analgesia pós-operatória em cirurgias da coluna vertebral [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2023

A dor aguda pós-operatória é um fenômeno recorrente, sendo preconizadas técnicas multimodais de analgesia no seu tratamento. A morfina é considerada o padrão-ouro entre os opioides utilizados para esse fim. As cirurgias da coluna vertebral cursam com importante dor no período pós-operatório, sendo que não existe um protocolo universalmente aceito e estabelecido que trate este sintoma de maneira eficaz e definitiva. A metadona, um opioide de ação longa, vem sendo estudada nesses pacientes em momentos e dosagens diferentes com relativo sucesso. Neste estudo utilizamos essas duas drogas de forma comparativa nos pacientes submetidos a cirurgia da coluna vertebral. Estudo prospectivo, randomizado e duplamente encoberto com 60 pacientes ASA I, II e III divididos em dois grupos: um que foi administrado metadona (0,2 mg/kg) e outro morfina (0,1mg/kg) na indução anestésica. No intraoperatório, os pacientes foram anestesiados com propofol (2 mcg/mL alvo-controlado), remifentanil (0,2 mcg/kg/min) e dextrocetamina (5 mcg/kg/min). Na sala de recuperação anestésica e na enfermaria utilizamos um dispositivo controlado pelo paciente (bomba de infusão tipo ACP) para administrar morfina em ambos os grupos para controle da dor. Foram registrados a dose total de morfina nas primeiras 24 horas, os efeitos colaterais, e o grau de satisfação com a analgesia. O consumo de morfina pós-operatório foi maior no grupo dos pacientes anestesiados com morfina na indução anestésica do que o grupo que utilizou a metadona. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à incidência de efeitos colaterais. O grau de satisfação da analgesia pós-operatória foi similar entre os grupos metadona e morfina. Nas cirurgias da coluna vertebral, a dor pós-operatória foi controlada de forma mais eficaz no grupo de pacientes que utilizou a metadona na indução anestésica do que no grupo que usou a morfina.

Palavras-chave: Morfina. Metadona. Dor Pós-Operatória.

ABSTRACT

Antunes, M. Use of intravenous methadone in induction of anesthesia for postoperative analgesia in spinal surgeries. [thesis]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2023

Acute postoperative pain is a recurrent phenomenon, and multimodal analgesia techniques are recommended in its treatment. Morphine is considered the gold standard among the opioids used for this purpose. Spinal surgeries present with significant pain in the postoperative period, and there is no universally accepted and established protocol that treats this symptom effectively and definitively. Methadone, a long-action opioid, has been studied in these patients at different times and dosages with relative success. In this study, we used these two drugs comparatively in patients undergoing spinal surgery. Prospective, randomized and double-blind edified study with 60 ASA I, II and III patients divided into two groups: one that was administered methadone (0.2 mg/kg) and another morphine (0.1mg/kg) in anesthetic induction. Intraoperatively, patients were anesthetized with propofol (2 mcg/mL target-controlled), remifentanil (0.2 mcg/kg/min) and dextroctamine (5 mcg/kg/min). In the anesthetic recovery room and in the ward, we used a patient-controlled device (ACP-type infusion pump) to administer morphine in both groups to control pain. The total dose of morphine in the first 24 hours, the side effects, and the degree of satisfaction with analgesia were recorded. Postoperative morphine consumption was higher in the group of patients anesthetized with morphine at anesthetic induction than in the group that used methadone. There was no statistically significant difference between the groups in relation to the incidence of side effects. The degree of satisfaction of postoperative analgesia was similar between the methadone and morphine groups. In spinal surgeries, postoperative pain was controlled more effectively in the group of patients who used methadone in anesthetic induction than in the group that used morphine.

Keywords: Morphine. Methadone. Postoperative pain.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 – Isômeros da metadona	14
Figura 4.1 – Controle remoto da bomba de PCA para ajuste da analgesia	26
Figura 5.1 – Fluxograma no formato CONSORT	29
Figura 5.2 – Box-plot do consumo de morfina no período pós-operatório imediato	33
Figura 5.3 – escores de dor em repouso (valores da EAD como mediana)	35
Figura 5.4 – escores de dor em movimento (valores EAD como mediana)	36
Figura 5.5 – Box-plot do índice da satisfação com a analgesia pós-operatória	37

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 2.1 – Fatores que diminuem o efeito da metadona	15
Tabela 2.2 – Fatores que prolongam o efeito da metadona	16
Quadro 4.1 – Técnica anestésica (protocolo de pesquisa)	25
Tabela 5.1 – Dados demográficos do grupo Mo (morfina) e Me (metadona)	30
Tabela 5.2 – Estado físico (ASA) dos pacientes	30
Tabela 5.3 – Comorbidades dos pacientes ASA II e III no grupos Mo e Me	31
Tabela 5.4 – Região operada da coluna vertebral nos grupos Mo e Me	31
Tabela 5.5 – Consumo de morfina EV (em mg) nas primeiras 24 hrs do período PO	32
Tabela 5.6 – Consumo de opioide (morfina) nas primeiras 24 hrs após a cirurgia	34
Tabela 5.7 – Mediana (intervalo interquartil) dos valores da EAD em repouso	34
Tabela 5.8 – Mediana (intervalo interquartil) dos valores da RAD em movimento	35
Tabela 5.9 – Índice de satisfação com a analgesia pós-operatória	37
Tabela 5.10 – Efeitos adversos no período pós-operatório dos grupos Mo e Me	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA	American Society of Anesthesiologists
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DP	Desvio-padrão
EVA	Escala Visual Analógica
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
GABA	Ácido Gama-Amino Butírico (em inglês Gamma-Amino Butyric Acid)
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
IASP	International Association for the Study of Pain
IIQ	Intervalo Inter-Quartil
MD	Mediana
Me	Grupo Metadona
Mo	Grupo Morfina
NMDA	N-metil D-aspartado
PA	pressão arterial sistêmica
PO	pós-operatório
PPO	período pós-operatório
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
SRPA	Sala de Recuperação Pós-Anestésica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

ggrama

hhora

Kaconstante de dissociação de um ácido

kgquilograma

Llitro

mcgmicrograma

mgmiligrama

minminuto

mLmililitro

msmilissegundo

pHpotencial hidrogeniônico

pKalogaritmo negativo de Ka

<menor que

>maior que

=igual a

SUMÁRIO

1 Introdução	11
2 Justificativa	16
3 Objetivos	20
4 Casuística e Método	22
4.1 Critérios de inclusão e exclusão	23
4.2 Alocação em grupos e forma de recrutamento	23
4.3 Instrumento de coleta de dados	24
4.4 Posicionamento e detalhamento da técnica anestésica	25
4.5 Analgesia pós-operatória	26
4.6 Efeitos colaterais e complicações	27
4.7 Análise estatística	27
5 Resultados	28
6 Discussão	39
7 Conclusão	47
Referências	49
Apêndices	55

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Na atualidade, a dor pós-operatória intensa numa porcentagem grande de procedimentos cirúrgicos é motivo para a procura de novos fármacos e novas técnicas anestésicas que possam aboli-la ou amenizá-la. Estes fármacos e técnicas devem ser, cada vez mais, muito eficazes no combate a este sintoma.¹ As cirurgias da coluna vertebral por via aberta cursam com importante dor pós-operatória, sendo necessária uma atuação rápida no seu manejo pelo médico anesthesiologista e/ou algologista.

Não existe consenso sobre as drogas e técnicas analgésicas empregadas no tratamento da dor pós-operatória. Atualmente, o arsenal terapêutico disponível é amplo e muito variado, possibilitando diversas abordagens no manejo da dor. A otimização dessas técnicas deve levar em consideração a variabilidade individual, pois cada paciente manifesta a dor pós-operatória de forma particular, tanto em relação à sua intensidade quanto à sua duração. A interação droga-paciente bem como a resposta terapêutica também deve ser individualizada.^{2,3}

Por estes motivos, o tratamento da dor pós-operatória é complexo e representa um desafio a todos aqueles que estão envolvidos no seu manejo (médicos, enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas etc.), sendo considerado um problema de saúde pública que requer uma solução urgente.⁴ A abordagem contida neste trabalho representa apenas uma entre várias opções terapêuticas disponíveis para tratar a dor pós-operatória dos pacientes que foram submetidos a cirurgia de coluna sobre a coluna vertebral.⁵

A morfina, um analgésico tipo opioide, é considerada o padrão-ouro no tratamento de dor, sendo administrada em diferentes dosagens e momentos no período perioperatório. A metadona, outro opioide, de ação mais longa do que a morfina também pode ser utilizada para este fim.

No presente estudo, a expectativa é que o uso intraoperatório de metadona nas cirurgias a coluna vertebral acarrete menor consumo de analgésicos no período pós-operatório, quando comparado ao uso da morfina, pois sua meia-vida de eliminação é mais prolongada.^{6,7}

A dor pós-operatória, de caráter agudo, pode ser devida ao trauma tecidual ou da lesão direta do sistema nervoso. No primeiro caso, a dor traumática tem um caráter inflamatório (sendo denominada dor nociceptiva) e no segundo é designada dor neuropática. O estímulo doloroso (nociceptivo) trafega no sentido da periferia para o sistema nervoso central, sendo deflagrado nos nociceptores e seguindo adiante por meio de fibras nervosas do tipo C e A δ (delta). A incisão cirúrgica, a dissecação dos tecidos e a queimadura provocada pelo bisturi elétrico liberam mediadores inflamatórios nestes locais que aumentam a sensibilidade ao estímulo doloroso (hiperalgesia) e a percepção de dor devida a estímulos não dolorosos (alodínia).^{8,9}

Pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para afecções na coluna vertebral têm um processo inflamatório intenso que causa dor intensa. Várias abordagens têm sido feitas para tentativas de controle da dor pós-operatória nestes pacientes. Aparentemente, o foco numa única via de dor não conseguiu muito sucesso. Desta forma, a terapia multimodal tem sido preconizada no tratamento clínico. Essa terapia multimodal determina que diferentes fármacos e técnicas sejam utilizados simultaneamente em diferentes locais, nas vias ascendentes e descendentes da dor, com maior probabilidade de controle da dor. A terapia unimodal com o uso exclusivo de opioides não tem sido recomendada, pois produz efeitos colaterais importantes e deletérios tais como depressão respiratória, retenção urinária, constipação intestinal, náuseas e vômitos e dependência química quando o uso é prolongado.¹⁰

Alguns medicamentos analgésicos utilizados na terapêutica da dor podem ser administrados de forma contínua, inclusive fora das salas de recuperação ou de unidade de terapia intensiva. A administração contínua de fármacos nas enfermarias requer estreita vigilância, sobretudo se o fármaco tiver a capacidade de produzir depressão respiratória ou instabilidade hemodinâmica. Uma opção interessante à infusão contínua por métodos tradicionais é a utilização de dispositivos eletrônicos controlados automaticamente ou pelo próprio paciente por meio de um controle remoto. O uso desta técnica de analgesia, controlada pelo paciente, possui algumas vantagens em relação aos métodos tradicionais: a demanda é determinada pelo próprio paciente. O paciente, quando sente dor, aperta um dispositivo (botão) para receber um *bolus* adicional de medicamento. Este método tem a vantagem do *bolus* ser administrado imediatamente, sem necessidade de avaliação ou julgamento pelo profissional que atende ao paciente e sem o hiato de tempo para o preparo e administração do medicamento. Isso permite a diminuição do tempo para a administração do medicamento e consequente analgesia mais rápida. Nesta técnica, as bombas de infusão utilizadas são conhecidas por

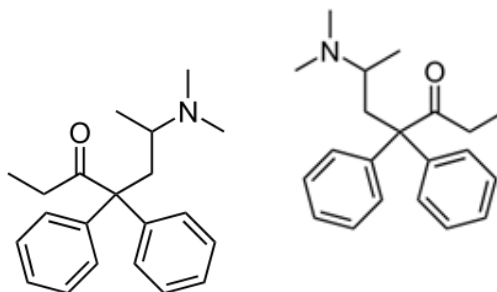
“Patient Controlled Analgesia” (PCA). Elas podem ser programadas para uso contínuo e/ou intermitente e possuem um sistema de segurança para a eventualidade do paciente acionar compulsivamente o dispositivo para receber mais medicamento. Elas também registram a quantidade de medicamento administrado em 24 horas e também o número de vezes que o paciente acionou o dispositivo para liberar mais medicamento e isso permite que o profissional que assiste ao paciente possa adequar as doses diárias com segurança.^{11,12}

Desde 1982, a metadona vem sendo estudada para tratamento da dor pós-operatória, mesmo quando utilizada ainda no período intraoperatório.^{13,14} Tanto os escores de dor quanto o consumo de analgésicos no pós-operatório se mostraram menores nos pacientes medicados com metadona, devido ao seu efeito analgésico prolongado quando comparado com outros opioides de ação curta (sufentanil, fentanil, alfentanil, remifentanil) e mesmo a morfina.¹⁵⁻²⁰

A metadona pode ser classificada no grupo dos analgésicos opioides e possui algumas características vantajosas e que justificam seu uso no período pós-operatório: é um fármaco agonista dos receptores opioides μ , com ação analgésica satisfatória; possui ação antagonista nos receptores N-metil D-aspartato (NMDA), que previne a tolerância, a hiperalgesia e a dor crônica pós-operatória; e inibe a recaptção dos neurotransmissores norepinefrina e serotonina.^{21,22}

A molécula da metadona pode ser representada pela sua fórmula química $C_{21}H_{27}NO$, tem massa molar de $309,44 \text{ g.mol}^{-1}$, pKa de 9,2 e é lipossolúvel. Um átomo de carbono assimétrico confere duas formas enantioméricas à sua molécula, denominadas de isômeros D e L (figura 2.1). A forma atualmente comercializada é uma mistura racêmica destes dois isômeros.²³

Figura 2.1. Isômeros da metadona.



Fonte: Fishman, et al. 2002.²³

A metadona inibe a recaptação de serotonina e norepinefrina no sistema nervoso central (SNC), podendo provocar a elevação do humor nestes pacientes, interferindo dessa forma na dimensão afetiva da dor.²⁴ Sua metabolização é principalmente hepática, através do citocromo P450. Os metabólitos inativos são excretados na urina e em menor quantidade nas fezes. Outras medicações podem interferir na sua biodisponibilidade, aumentando ou diminuindo seu metabolismo.^{25,26} Alguns anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital e a fenitoína), antibióticos (rifampicina), antiretrovirais (ritonavir), gravidez, pH urinário ácido (< 6,0) diminuem o efeito da metadona, por aumentar seu metabolismo.²⁶

O aumento de sua ligação às proteínas plasmáticas diminui sua biodisponibilidade nos pacientes com câncer devido ao aumento da concentração da glicoproteína alfa1-ácida (tabela 2.1).

Tabela 2.1 Fatores que diminuem o efeito da metadona.

<i>Indutores CYP3A4</i>	<i>Indutores CYP2B6</i>	<i>Estado fisiológico</i>	<i>pH urinário</i>	<i>Fatores que aumentam a ligação a proteínas plasmáticas</i>
Anticonvulsivantes: <i>carbamazepina</i> <i>fenobarbital</i> <i>fenitoína</i>	Rifampicina Hiperforina Fenobarbital	Gravidez	< 6,0	Câncer: pode induzir um aumento dos níveis da glicoproteína alfa1-ácida
Antibióticos: <i>rifampicina</i> <i>rifabutina</i>	Ritonavir Efavirenz			
Antiretrovirais: <i>abacavir</i> <i>amprenavir</i> <i>nevirapina</i>	Fenitoína Artemisinina			
Erva de São João				

Fonte: Trafton, et al. 2009.²⁶

Por outro lado, alguns antifúngicos (fluconazol, cetoconazol), inibidores seletivos da recaptação da serotonina (fluoxetina), inibidores de proteases HIV tipo-1 (ritonavir, indinavir), suco de toranja (“Grapefruit juice”) inibem competitivamente o citocromo CYP3A4, diminuindo assim seu metabolismo e prolongando seu efeito.²⁷ Os medicamentos inibidores do citocromo CYP2B6 (haloperidol, paroxetina, sertralina, ritonavir, nelfinavir, clopidogrel, ticlopidina) bem como uma menor ligação às proteínas plasmáticas devido a competição com

certos fármacos (propranolol, algumas fenotiazinas, imipramina) são fatores que aumentam seu efeito, por aumentar sua biodisponibilidade (tabela 2.2).

Tabela 2.2 Fatores que prolongam o efeito da metadona.

<i>Inibidores CYP3A4</i>	<i>Inibidores CYP2B6</i>	<i>Gênero</i>	<i>Fatores que diminuem a ligação às proteínas plasmáticas</i>
Antifúngicos: <i>fluconazol</i> <i>cetoconazol</i>	Haloperidol Paroxetina	Feminino	Propranolol, certas fenotiazinas, e imipramina (competem pela ligação)
ISRS: <i>fluvoxamina</i> <i>fluoxetina</i>	Sertralina		Quimioterápicos: <i>carmustina</i> <i>mecloretamina</i>
Antibióticos: <i>eritromicina</i>	Nelfinavir		
Inibidores de proteases HIV-1: ritonavir indinavir saquinovir	Ritonavir Ticlopidina Clopidogrel		
“Grapefruit juice”			

Fonte: Trafton, et al. 2009.²⁶

Devido a esses fatores, o uso da metadona deve ser cauteloso na vigência de insuficiência hepática, pois uma disfunção nas enzimas do citocromo P450 (CYP3A4 e CYP2B6) alteram sua biodisponibilidade.²⁸⁻³⁰ O início de ação da metadona (6 a 8 minutos) é mais rápido do que a da morfina (30 minutos), enquanto sua duração de ação, na dose de 20 mg pela via endovensa, é de 24 a 36 horas.³¹⁻³³

Os procedimentos cirúrgicos “abertos” realizados na coluna vertebral são considerados de grande porte e habitualmente cursam com dor intensa no pós-operatório.³⁴ A dor varia conforme o tipo de procedimento, a extensão da cirurgia e as características individuais do paciente.

As artrodeses da coluna vertebral são realizadas para estabilizar mecanicamente o estojo ósseo e o componente músculo-ligamentar, buscando-se conservar intacta a medula espinal sempre que possível. Dependendo do tipo e do local da lesão, as artrodeses podem prevenir a progressão da disfunção motora-sensitiva. As artrodeses são realizadas comumente nos traumatismos, infecções, deformidades congênitas (escoliose p.ex.), e nos tumores da coluna vertebral.³⁵

Os traumatismos na região da coluna cervical podem dificultar o manejo anestésico nesses pacientes. A instalação de um colar cervical frequentemente dificulta o manejo da via aérea no momento da intubação para a anestesia geral. Ainda, os cuidados com o transporte e passagem do paciente para mesa cirúrgica devem ser redobrados, podendo ser necessário fazer a mobilização “em bloco”. Qualquer movimento brusco adicional pode agravar a lesão tecidual inicial.

As infecções na região da coluna espinhal se não identificadas e tratadas a tempo (antibioticoterapia) podem progredir causando lesão irreversível nas estruturas acometidas (vértebras, disco intervertebral, medula espinhal). O debridamento de tecido necrótico e drenagem de abscessos podem ser orientados com o auxílio de exames de imagem (tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética) e devem ser feitos prontamente sempre tomando o cuidado para não lesar as estruturas nobres vizinhas.³⁶

Devido ao processo de crescimento, os pacientes com escoliose necessitam de múltiplas abordagens cirúrgicas ao longo da vida. A instrumentação cirúrgica nesses casos é extensa, tornando o tempo cirúrgico demasiadamente prolongado. A monitorização neurofisiológica cuidadosa no intraoperatório pode auxiliar o cirurgião na prevenção de lesões definitivas, pois compara o estímulo e resposta antes e depois da instrumentação (passagem dos parafusos e instalação da haste) da coluna vertebral. O cirurgião poderá ter que reposicionar todo o instrumental e, eventualmente, até retirá-lo e reprogramar a cirurgia para outro dia, caso alguma alteração seja detectada na função neurológica ainda no intraoperatório. Dessa forma pode-se evitar a ocorrência de sequelas irreversíveis no tecido nervoso. A detecção precoce de alterações no estímulo-resposta auxilia favoravelmente a tomada de decisão e o prognóstico nas cirurgias, daí a importância da monitorização neurofisiológica.³⁷

Os tumores primários e secundários da coluna vertebral geralmente cursam com sangramento intraoperatório mais volumoso. Atenção especial deve ser dada para estabilidade hemodinâmica nesses pacientes, pois em grande parte dos casos há necessidade de reposição volêmica adequada e até de transfusão sanguínea. Uma medida adicional que deve ser tomada consiste na utilização de antifibrinolíticos para auxiliar a hemostasia nesses casos.^{38,39}

Considerando a frequência e intensidade da dor após cirurgias sobre a coluna vertebral e a não existência de uma técnica ou estratégia de consenso para sua abolição ou controle, este estudo tem a pretensão de abordar tal temática.

Justificativa

2 JUSTIFICATIVA

A dor pós-operatória nas cirurgias sobre a coluna é frequente e um tratamento muito utilizado é administração contínua ou intermitente de opioides que causam efeitos colaterais importantes. A metadona possui meia-vida mais longa e a sua utilização poderia reduzir o consumo perioperatório de outros opioides, reduzir os escores de dor e também a incidência de efeitos colaterais.

As hipóteses formuladas foram:

H0 (hipótese nula): o consumo de opioide do grupo metadona é igual ao do grupo da morfina.

H1 (hipótese alternativa): os grupos consomem quantidades diferentes de opioide no pós-operatório.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

Objetivo Primário

Medir o consumo de morfina nas primeiras 24 horas no período pós-operatório das cirurgias sobre a coluna vertebral em dois grupos de estudo: metadona e morfina (ambos administradas no momento da indução anestésica).

Objetivos Secundários

Monitorar os escores de dor, o índice de satisfação com a analgesia e o aparecimento de efeitos colaterais associados aos dois fármacos (metadona e morfina) nas primeiras 24 horas do período pós-operatório.

Casuística e método

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

Este estudo foi de intervenção, clínico, prospectivo, aleatório, controlado e duplamente encoberto. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo no dia 22 de janeiro de 2020.

Os pacientes alocados na pesquisa foram previamente submetidos ao termo de consentimento livre e esclarecido e tiveram a chance de esclarecer todas as suas dúvidas e de desistir da participação mesmo após a inclusão, sem prejuízo ao plano de tratamento pré-estabelecido.

4.1 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão dos pacientes foram o aceite do termo de consentimento, idade entre 15 e 80 anos, comunicação oral eficiente, estado físico da American Society of Anesthesiologists (ASA) I, II ou III e submissão a procedimentos cirúrgicos sobre a coluna.

Foram excluídos os pacientes que não concordaram em participar da pesquisa ou em realizar as avaliações periódicas, portadores de demência ou quaisquer fatores que dificultassem sua avaliação clínica; alérgicos a opioides; portadores de apneia do sono ou doença respiratória grave, com arritmias cardíacas (intervalo QT com 450 milisegundos ou mais), portadores de insuficiência renal e/ou hepática grave e com distúrbios gastrointestinais.

4.2 Alocação em grupos e forma de recrutamento

Os pacientes selecionados foram alocados aleatoriamente em dois grupos com o auxílio de um algoritmo disponível na Internet (www.randomization.com) na ocasião de implementação do projeto da pesquisa (2019). Os grupos foram nomeados MORFINA (Mo) e METADONA (Me). Apenas uma enfermeira do Serviço de Anestesiologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (que preparou as medicações testadas) e um dos pesquisadores responsáveis tiveram acesso ao código de alocação. Os demais pesquisadores não sabiam qual

medicação foi administrada na indução da anestesia, ou seja, não sabiam a qual grupo o paciente pertencia. Tal procedimento foi mantido em sigilo absoluto durante a realização da pesquisa.

Para padronizar as doses administradas de opioide, as diluições foram feitas em uma seringa de 10 mL. Todos os pacientes receberam 0,1 mL/kg da solução analgésica na indução da anestesia (tanto os do grupo MORFINA quanto os do grupo METADONA). No momento da indução a seringa preparada pela enfermeira foi identificada apenas com o rótulo OPIOIDE, fazendo assim o ocultamento da medicação ao médico anesthesiologista responsável pelo caso.

As diluições realizadas pela enfermeira foram as seguintes:

- a) grupo MORFINA – 1,0 mL de morfina (equivalente a 10,0 mg de morfina) em 9,0 mL de SF 0,9%. Concentração final: 1,0 mg/mL;
- b) grupo METADONA – 2,0 mL de metadona (equivalente a 20,0 mg de metadona) em 8,0 mL de SF 0,9%. Concentração final: 2,0 mg/mL.

4.3 Instrumento de coleta de dados

Na visita pré-anestésica foram colhidas tanto as informações demográficas quanto clínicas: gênero, idade em anos, peso em Kg, pressão arterial em mmHg, grau de escolaridade, doenças pregressas, hábitos (tabagismo, uso de bebidas alcoólicas e drogas ilícitas), uso de medicações, histórico de alergias (APÊNDICE A). No dia da cirurgia, na recepção do centro cirúrgico, foi checado o tempo de jejum, o uso de próteses dentárias e medicações em uso pelo paciente. Na sala de cirurgia foram registrados o consumo dos anestésicos (propofol, remifentanil, dextrocetamina) bem como de vasopressores (metaraminol e/ou efedrina), tempo de despertar efeitos colaterais ao término da cirurgia (APÊNDICE B).

Os sinais vitais e as variáveis hemodinâmicas foram anotados na chegada e saída do paciente na sala de recuperação pós-anestésica. Os escores de dor foram registrados de forma numérica (escala de 0 a 10) e os efeitos colaterais/intercorrências como presentes ou ausentes: náuseas/vômitos, prurido, depressão respiratória, miose, retenção urinária, constipação intestinal; hipotensão/hipertensão arterial, bradicardia/taquicardia. Após a alta da SRPA para enfermaria, um dos pesquisadores e/ou uma enfermeira ficou responsável pela coleta dos dados nesta mesma ficha, nos tempos 2 h, 4 h, 6 h, 12 h e 24 h após a chegada na enfermaria. (APÊNDICE C).

Este instrumento de coleta de dados foi digitalizado na forma de planilha de dados em um computador pessoal que serviu de fonte de dados para o software estatístico.

4.4 Posicionamento e detalhamento da técnica anestésica

Os pacientes foram levados para a sala de cirurgia numa maca cirúrgica e permaneceram em decúbito dorsal horizontal. Aqueles operados via anterior (cervical, transabdominal) foram transferidos para mesa cirúrgica permanecendo em decúbito dorsal horizontal. Os demais, operados pela via posterior, foram monitorizados e anestesiados na maca e transferidos para a mesa cirúrgica, mudando para o decúbito ventral durante a passagem. Neste caso, foram transferidos para a mesa cirúrgica já estando intubados. A monitorização dos sinais vitais foi realizada por meio de oximetria de pulso (digital), cardioscópio (através das derivações DII, aVF e V5), pressão arterial (invasiva) por meio de um cateter posicionado na artéria radial e um termômetro esofágico. Todos os pacientes pesquisados foram submetidos a anestesia geral endovenosa, seguindo o protocolo mostrado no quadro 5.1.

Quadro 4.1 Técnica anestésica (protocolo de pesquisa)

<p>a) <u>medicação pré-anestésica:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Midazolam 2,0 mg EV; – solução OPIOIDE (metadona ou morfina, conforme randomização prévia) 0,1 mL/kg; – pré-oxigenação com máscara facial (O₂ 100%); – antibiótico – profilaxia EV (cefuroxima 1,5 mg ou cefazolina 2,0 g).
<p>b) <u>indução endovenosa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – propofol (alvo-controlado), remifentanil (0,5 mcg/Kg/min)*, e após perda da consciência: rocurônio (0,6 mg/Kg); – intubação orotraqueal com sonda aramada com balonete (8,0 para homens e 7,5 para mulheres); – sintomáticos: dexametasona (4,0 mg), parecoxibe (40,0 mg) e omeprazol (40,0 mg); – 1,0 g ácido tranexâmico (EV); – punção artéria radial (cateter 22 G ou 20 G) para aferição da pressão arterial invasiva, e venóclise em membro superior (com cateter 18 G, 16 G ou 14 G); – proteção ocular (oclusão palpebral com fita adesiva específica).
<p>c) <u>manutenção e término da anestesia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – bomba de infusão: propofol, remifentanil e dextrocetamina (0,3 mg/kg/h);** – sintomáticos: ondansetrona (0,1 mg/kg) e dipirona (30 mg/kg) administrados 30 minutos antes do término da cirurgia; – antes do fechamento da FO: cirurgião infiltrou o subcutâneo e a musculatura paravertebral superficial com Ropivacaína 0,5% [15 -30 mL]⁴⁰ – antes da extubação: sugamadex 200 mg EV

* logo após a IOT reajuste da infusão de remifentanil [0 - 0,5 mcg/kg/min].

** interrupção da infusão de dextrocetamina cerca de 45 minutos antes do término do procedimento cirúrgico e descontinuação do propofol e remifentanil ao término da cirurgia.

Fonte: próprio autor

4.5 Analgesia pós-operatória

Um dispositivo para analgesia controlada pelo paciente (solução de 250 mL de morfina na concentração de 0,2 mg/mL) foi instalado ainda na sala de cirurgia e foi mantido nas primeiras 24 horas do pós-operatório. Esse dispositivo armazenou o histórico dos dados relativos ao número de *bolus* que o paciente utilizou e o consumo total (em mg) nas primeiras 24 horas, permitindo o arquivamento para a análise estatística subsequente.

Os pacientes acionaram o bolus de morfina (EV) de 0,5 mg (com *lockout* de 15 minutos), no dispositivo por meio de um controle remoto (Fig. 4.1), sem infusão contínua basal de morfina.

Figura 4.1 Controle remoto da bomba PCA para ajuste da analgesia.



Fonte: Patient controlled analgesia. Disponível em: <https://www.bbraun.co.uk/en/products-and-therapies/infusion-therapy/automated-infusion-systems/patient-controlled-analgesia.html>. Acesso em: 15 jan. 2023.

A eficácia da analgesia pós-operatória foi registrada pelo consumo de morfina e aplicação da escala numérica de dor. O paciente foi orientado a atribuir um valor numérico para a intensidade de dor em momentos pré-determinados, sendo que o menor valor, zero (0), representava ausência de dor e o maior valor, dez (10), representava uma intensidade de dor inimaginável. Essas aferições foram feitas na chegada na SRPA e intervalos pré-determinados

após a chegada na SRPA (2 h, 4 h, 6 h, 12 h e 24 h). O paciente atribuiu um escore para a dor em duas situações: em repouso e em movimento. Até duas horas, as avaliações foram realizadas na SRPA e após este tempo nas enfermarias.

4.6 Efeitos colaterais e complicações

Os efeitos adversos relativos ao uso de medicações considerados leves ou moderados foram registrados e tratados prontamente quando do seu aparecimento. Nestes casos, os pacientes continuaram fazendo parte da pesquisa.

As complicações perioperatórias graves, anestésicas ou cirúrgicas, como por exemplo instabilidade hemodinâmica, arritmias cardíacas e parada cardíaca foram tratados imediatamente e os pacientes em questão foram retirados automaticamente da pesquisa. Nesses casos os pacientes receberam assistência subsequente na Unidade de Terapia Intensiva pós-operatória.

4.7 Análise estatística

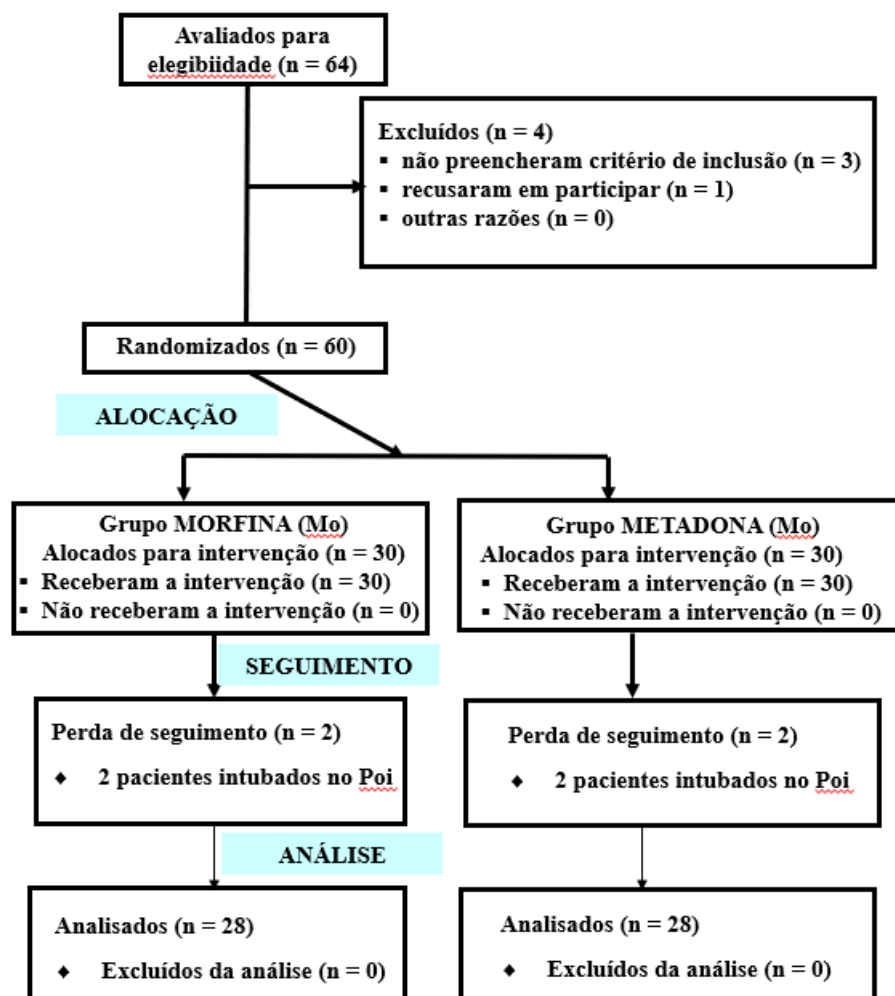
Os dados foram analisados por meio de microcomputador com o auxílio dos *softwares* estatísticos IBM SPSS v. 20 e Stata v. 13.^{41,42} Os grupos foram testados quanto à normalidade pelo teste de Shapiro -Wilk. A comparação dos desfechos principais ou secundários foi feita pela aplicação de testes para comparação de amostras independentes (teste t de Student ou Teste de Mann-Whitney). Os dados categóricos foram comparados pelo teste qui-quadrado. O grau de significância adotado foi p de 0,05.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

De sessenta e quatro (64) pacientes avaliados para elegibilidade em participar do estudo, um total de sessenta (60) pacientes foram recrutados e alocados em um de dois grupos denominados metadona (Me) e morfina (Mo), com 30 pacientes em cada um. Dos quatro pacientes excluídos, três não preencheram os critérios de inclusão e um se recusou a participar. Dois pacientes do grupo Mo (morfina) e dois do grupo Me (metadona) seguiram intubados após cirurgia e não foram avaliados, conforme descrito no fluxograma da figura abaixo (Fig. 6.1):

Figura 5.1 FLUXOGRAMA (CONSORT 2010)



CONSORT Flow Diagram (<https://www.consort-statement.org/consort-statement/flow-diagram>).

Fonte: próprio autor

Não houve diferença estatística entre os grupos para os atributos idade e índice de massa corpórea (teste de Mann-Whitney). O grupo Mo apresentou média de idade de 45,6 anos (DP 21,4) e o Grupo Me de 46,9 anos (DP 15,6). Já o índice de massa corpórea (IMC) apresentou média de 25,8 (DP 4,8) no grupo Mo e 25,2 (DP 5,63) no grupo Me. A relação de gêneros (aferida pela teste qui-quadrado) masculino:feminino (M/F) entre os grupos também foi similar (13:15 M/F no grupo Mo e 18:10 M/F no grupo Me). (Tabela 5.1).

Tabela 5.1 Dados demográficos do grupo Mo (morfina) e Me (metadona).

Dados demográficos	Grupo Mo (morfina)*	Grupo Me (metadona)*
N (total pacientes)	28	28
Idade (em anos)	45,6 ± 21,4	46,9 ± 15,6
IMC (kg.m ⁻²)	25,8 ± 4,8	25,2 ± 5,63
Masculino (n)	13	18
Feminino (n)	15	10

Os dados foram expressos em número de indivíduos (n) ou média ± DP. Fonte: próprio autor

O estado físico (segundo a classificação ASA) dos pacientes do grupo Mo foi de 11 pacientes ASA I (39,3%), 12 pacientes ASA II (42,9%) e 5 pacientes ASA III (17,9%). A distribuição foi semelhante no grupo Me: 10 pacientes ASA I (35,7%), 14 pacientes ASA II (50%) e 4 pacientes ASA III (14,3%) (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 Estado físico (ASA) dos pacientes.

Estado físico (ASA)	Grupo Mo (morfina)*	Grupo Me (metadona)*
I	11 (39,3%)	10 (35,7%)
II	12 (42,9%)	14 (50%)
III	5 (17,9%)	4 (14,3%)

Dados expressos em número de indivíduos (frequência em %). $p > 0,05$ (qui-quadrado). Fonte: próprio autor

O grupo Mo apresentou as seguintes comorbidades: 5 pacientes com HAS (17,9%), 6 pacientes com obesidade (21,4%), 3 pacientes com DM (10,7%), 2 pacientes com DLP (7,1%) e 1 paciente com DPOC (3,6%). No grupo Me tivemos 7 pacientes com HAS (25,0%), 2 pacientes com obesidade (7,1%), 6 pacientes com DM (21,4%), 1 paciente com DLP (3,6%), 1 paciente com IAM prévio (3,6%) e dois pacientes com gastrite (7,1%) (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 Comorbidades dos pacientes ASA II e III no grupos Mo e Me.

Comorbidades	Grupo Mo (morfina)*	Grupo Me (metadona)*
Hipertensão arterial	5 (17,9%)	7 (25,0%)
Obesidade	6 (21,4%)	2 (7,1%)
Diabetes melitus	3 (10,7%)	6 (21,4%)
Dislipidemia	2 (7,1%)	1 (3,6%)
IAM prévio	0	1 (3,6%)
Gastrite	0	2 (7,1%)
DPOC	1 (3,6%)	0

Dados expressos em número de indivíduos (frequência em %). Fonte: próprio autor

No grupo Mo, as cirurgias da coluna vertebral foram realizadas nas regiões cervical (17,9%), torácica (25,0%), lombar (21,4%), cérvico-torácica (3,6%), tóraco-lombar (25%) e lombo-sacral (7,1%). No grupo Me, a distribuição foi semelhante: cervical (17,9%), torácica (17,9%), lombar (21,4%), cérvico-torácica (7,1%), tóraco-lombar (32,1 %) e lombo-sacral (3,6%). (Tabela 5.4).

Tabela 5.4 Região operada da coluna vertebral nos grupos Mo e Me.

Região da coluna vertebral	Grupo Mo (morfina)*	Grupo Me (metadona)*
Cervical	5 (17,9%)	5 (17,9%)
Torácica	7 (25,0%)	5 (17,9%)
Lombar	6 (21,4%)	6 (21,4%)
Cervicotorácica	1 (3,6%)	2 (7,1%)
Toracolombar	7 (25,0%)	9 (32,1%)
Lombossacral	2 (7,1%)	1 (3,6%)
Total	28 (100,0%)	28 (100%)

Dados expressos em número de indivíduos (frequência em %). Fonte: próprio autor

O consumo de morfina EV nas primeiras 24 horas do pós-operatório no grupo Me foi de 6,59 mg nas cirurgias da região cervical, 9,66 mg na região torácica, 4,37 mg na região lombar, 3,00 mg na região cervicotorácica, 7,20 mg na região toracolombar e 2,50 mg na região lombossacral. O consumo de morfina no grupo Mo foi de 14,27 mg nas cirurgias da região cervical, 16,67 mg na região torácica, 9,78 mg na região lombar, 0,5 mg na região cervicotorácica, 8,89 mg na região toracolombar e 9,75 mg na região lombossacral. O uso da

metadona no intraoperatório reduziu o consumo de opioide no período pós-operatório imediato (Tabela 5.5).

Tabela 5.5 Consumo de morfina EV (em mg) nas primeiras 24 horas pós-operatórias

Consumo de morfina nas primeiras 24 horas (mg)	Grupo Mo (morfina)*	Grupo Me (metadona)*
Cervical	14,27 (\pm 6,37%)	6,59 (\pm 6,09%)
Torácica	16,64 (\pm 11,34%)	9,66 (\pm 9,68%)
Lombar	9,78 (\pm 14,98%)	4,37 (\pm 4,24%)
Cervicotorácica	0,5*	3,00 (\pm 3,54%)
Tóracolombar	8,89 (\pm 11,32%)	7,20 (\pm 9,23%)
Lombossacral	9,75 (\pm 7,99%)	2,50**

Dados expressos como *média* (\pm *desvio padrão*) *valor do consumo de um único caso.

Fonte: próprio autor

Figura 5.2 Box-plot do consumo de morfina no período pós-operatório imediato (24 horas) – detalhamento por região da coluna vertebral operada nos grupos Mo e Me.

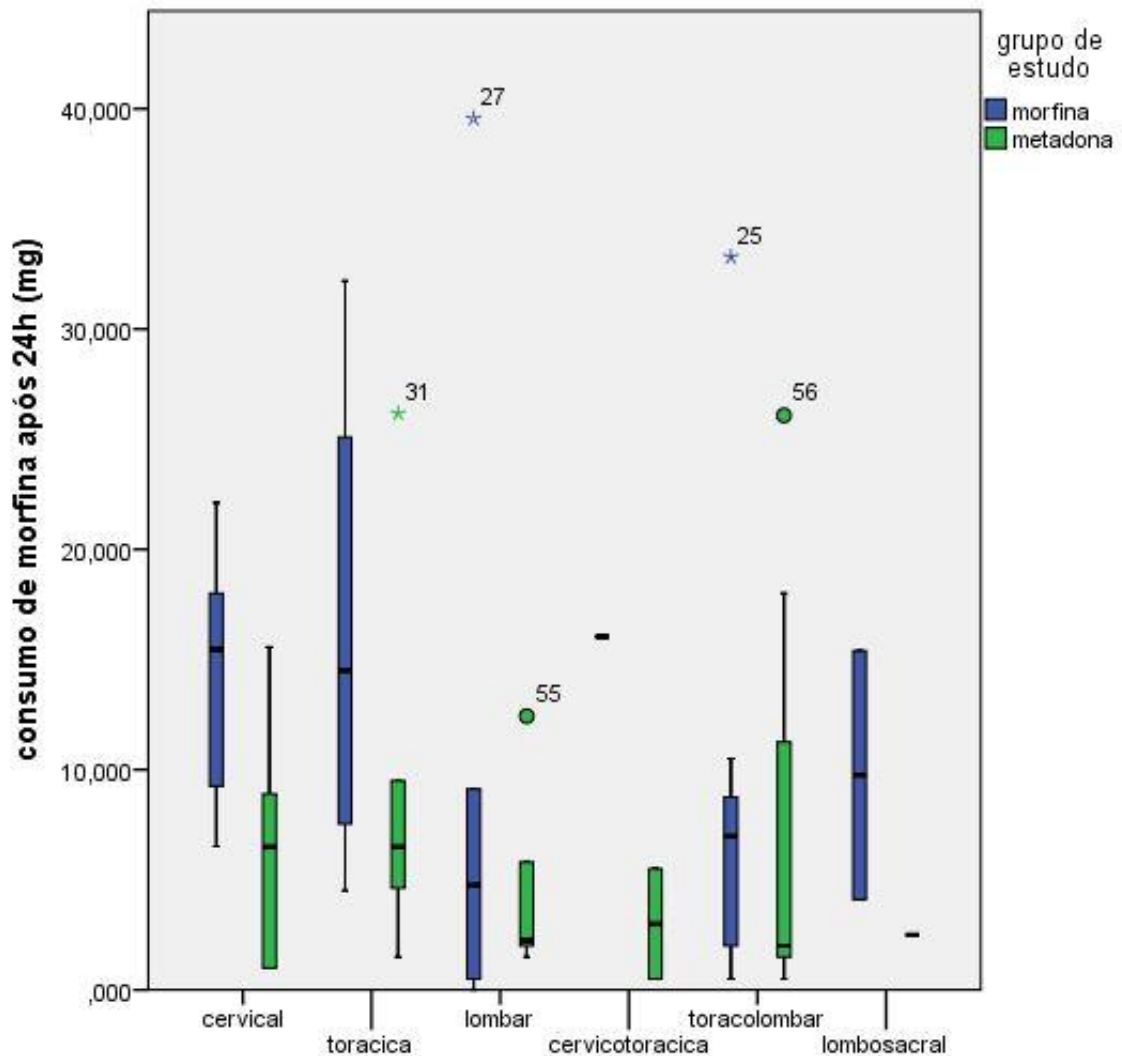


Gráfico elaborado pelo software IBM SPSS v. 20. Fonte: próprio autor

O consumo de morfina nas primeiras 24 horas do período pós-operatório apresentou diferença estatisticamente significativa ($U = 251,500$; $p < 0,05$) entre os dois grupos: os pacientes do grupo Me ($MD = 2,50$; $IIQ = 7,85$) consumiram menos morfina que os pacientes do grupo Mo ($MD = 9,19$; $IIQ = 13,31$). (MD : mediana; IIQ : intervalo interquartil) (Tabela 5.6).

Tabela 5.6 Consumo de opioide (morfina) nas primeiras 24 horas após a cirurgia.

	Grupo Mo (n = 28)*	Grupo Me (n = 28)*
Consumo de morfina (mg)	12,30 (\pm 10,86)	6,46 (\pm 7,27)

* Dados expressos como média (\pm desvio padrão). Fonte: próprio autor

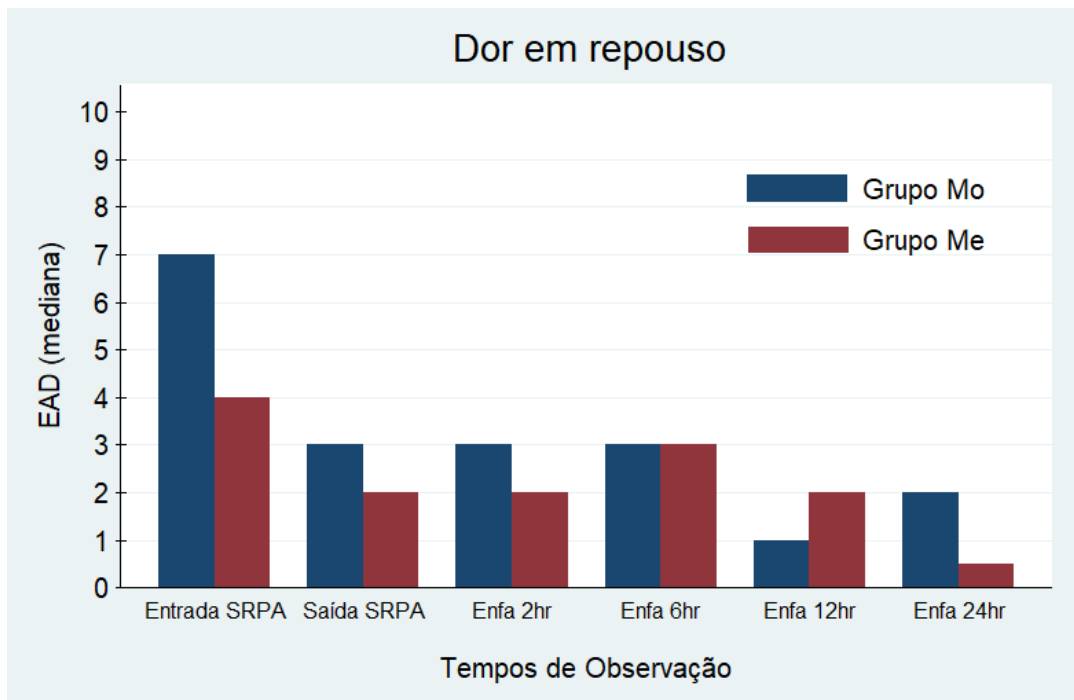
Os escores de dor em repouso do Grupo Mo na entrada da SRPA foi 7 (3 - 8), na saída da SRPA, em duas e seis horas na enfermaria foi 3 (0 - 6), em doze horas foi 1 (0 - 4) e em 24 horas foi 2 (0 - 5). O grupo Me teve os seguintes escores de dor: na entrada da SRPA foi 4 (0 - 6), na saída da SRPA foi 2 (0 - 5), em duas horas na enfermaria foi 2 (0 - 6), em 6 horas foi 3 (0 - 6), em doze horas foi 2 (0 - 6) e 24 horas foi 0,5 (0 - 5). (Tabela 5.7 e Figura 5.3).

Tabela 5.7 Mediana (intervalo interquartil) dos valores da escala numérica de dor em repouso, após a cirurgia.

Escores de dor em repouso (Escala analógica)	Grupo Mo (morfina)	Grupo Me (metadona)
Entrada SRPA	7 (3 - 8)	4 (0 - 6)
Saída SRPA	3 (0 - 6)	2 (0 - 5)
Enfermaria:		
2 h	3 (0 - 6)	2 (0 - 6)
6 h	3 (0 - 6)	3 (0 - 6)
12 h	1 (0 - 4)	2 (0 - 6)
24 h	2 (0 - 5)	0,5 (0 - 5)

Dados obtidos com o software Stata 13. Fonte: próprio autor

Figura 5.3 Escores de dor em repouso.



Mo: grupo Morfina; Me: grupo Metadona; EAD: escala analógica de dor; SRPA: sala de recuperação pós-anestésica; Enfa: enfermaria; hr: hora. Gráfico elaborado pelo Stata 13.0. Fonte: próprio autor

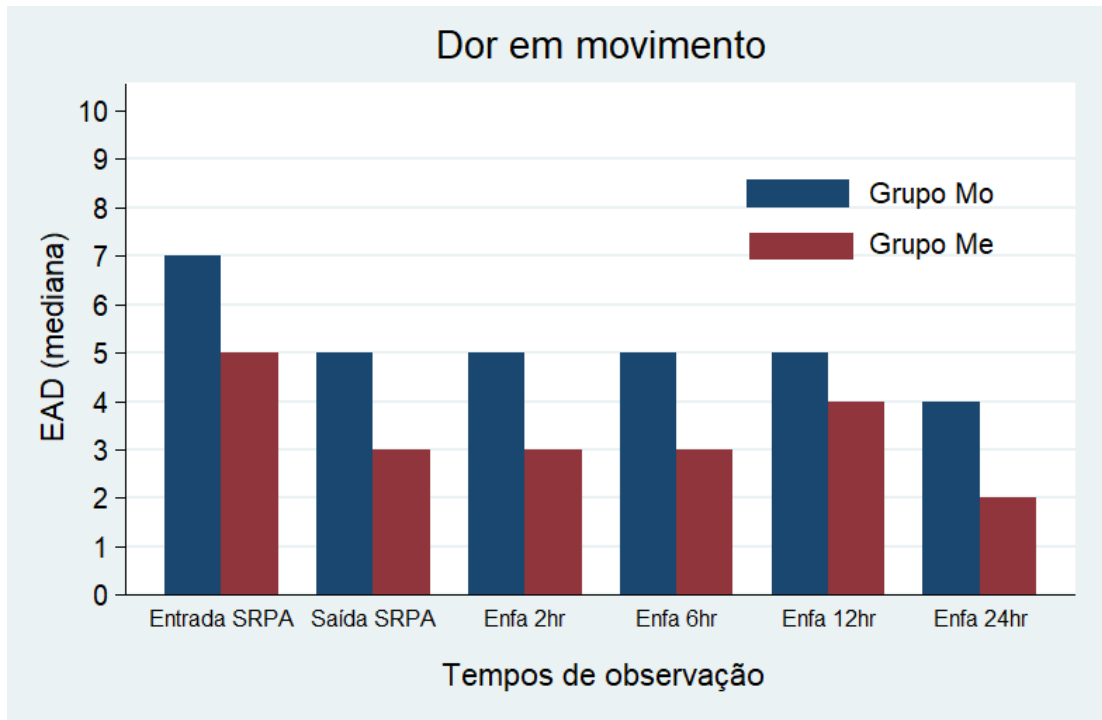
Os escores de dor em movimento do Grupo Mo na entrada da SRPA foi 7 (3 - 8), na saída da SRPA foi 5 (0 - 7), em duas horas na enfermaria foi 5 (3 - 6), em seis horas foi 5 (3 - 7), em doze horas foi 5 (2 - 7) e em 24 horas foi 4 (1 - 8). No grupo Me os escores de dor na entrada da SRPA foi 5 (0 - 7), na saída da SRPA foi 3 (0 - 6), em duas horas na enfermaria foi 3 (0 - 6), em 6 horas foi 3 (2 - 6), em doze horas foi 4 (1,5 - 8) e 24 horas foi 2 (0 - 6). (Tabela 5.8 e Figura 5.4).

Tabela 5.8 Mediana (intervalo interquartil) dos valores da EAD em movimento.

Escores de dor em movimento (mediana da EAD)	Grupo Mo (morfina)	Grupo Me (metadona)
Entrada SRPA	7 (3 - 8)	5 (0 - 7)
Saída SRPA	5 (0 - 7)	3 (0 - 6)
Enfermaria:		
2 h	5 (3 - 6)	3 (0 - 6)
6 h	5 (3 - 7)	3 (2 - 6)
12 h	5 (2 - 7)	4 (1,5 - 8)
24 h	4 (1 - 8)	2 (0 - 6)

Dados obtidos com o Stata v.13. EAD – escala analógica de dor. Fonte: próprio autor

Figura 5.4 Escores de dor em movimento



Mo: grupo Morfina; Me: grupo Metadona; EAD: escala analógica de dor; SRPA: sala de recuperação pós-anestésica; Enfa: enfermaria; hr: hora. Gráfico elaborado pelo Stata 13.0. Fonte: próprio autor

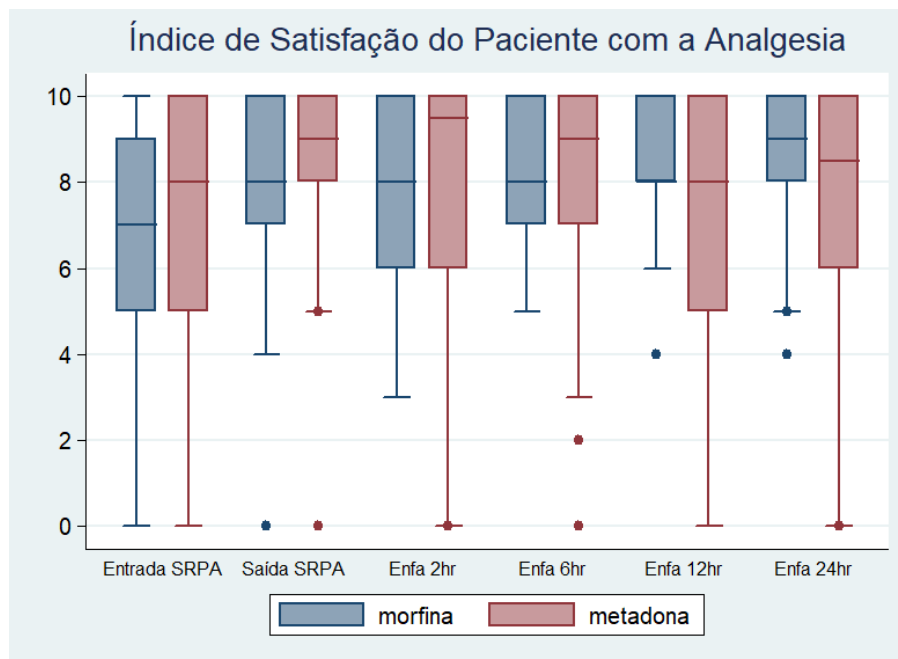
Os índices de satisfação dos pacientes no grupo Mo foram: 7 (5 - 9) na entrada da SRPA, 8 (7 - 10) na saída da SRPA, 8 (6 - 10) duas horas após chegada na enfermaria, 8 (7 - 10) após seis horas na enfermaria, 9 (9 - 10) após doze horas na enfermaria e 9 (8 - 10) após 24 horas na enfermaria. No grupo Me os índices foram: 8 (5 - 10) na entrada da SRPA, 9 (8 - 10) na saída da SRPA, 9,50 (6 - 10) duas horas após a chegada na enfermaria, 9 (7 - 10) após seis horas na enfermaria, 8 (5 - 10) após doze horas na enfermaria e 8,50 (6 - 10) após 24 horas na enfermaria (Tabela 5.9).

Tabela 5.9 Índice de satisfação com a analgesia pós-operatória

Índice de Satisfação com a analgesia pós-operatória	Grupo Mo (morfina)*	Grupo Me (metadona)*
Entrada SRPA	7 (5 - 9)	8 (5 - 10)
Saída SRPA	8 (7 - 10)	9 (8 - 10)
Enfermaria:		
2 h	8 (6 - 10)	9,50 (6 - 10)
6 h	8 (7 - 10)	9 (7 - 10)
12 h	9 (9 - 10)	8 (5 - 10)
24 h	9 (8 - 10)	8,50 (6 - 10)

*valores da mediana (intervalo interquartil) Fonte: próprio autor

Figura 5.5 Índice da satisfação com a analgesia pós-operatória.



Fonte: gráfico elaborado pelo software Stata 13.0. Fonte: próprio autor

No grupo Mo ocorreram os seguintes efeitos adversos: náuseas (1 caso), vômitos (3 casos), depressão respiratória (1 caso), hipotensão arterial (1 caso) e constipação intestinal (2 casos). No grupo Me observamos 2 pacientes com náuseas, 4 pacientes com retenção urinária e 2 pacientes com constipação intestinal (Tabela 5.10).

Tabela 5.10 Efeitos adversos no período pós-operatório nos grupos Mo e Me.

Efeitos adversos	Grupo Mo (morfina)	Grupo Me (metadona)
Náuseas	1	2
Vômito	3	0
Prurido	0	0
Depressão respiratória	1	0
Retenção urinária	0	4
Hipotensão arterial	1	0
Hipertensão arterial	0	0
Diplopia	0	0
Constipação intestinal	2	2

*Os dados estão expressos em *número de indivíduos*. Fonte: próprio autor

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Este estudo obedeceu a todas as normas de boas práticas de pesquisa e seguiu, rigorosamente, as normas éticas emanadas pelos protocolos de ética em pesquisa. Os pacientes foram convidados a participar desta pesquisa na véspera da cirurgia, por um dos médicos responsáveis. Nesta ocasião, os pacientes já se encontravam internados na enfermaria e foram esclarecidos quanto aos objetivos, procedimentos, riscos e benefícios. Todas as dúvidas foram sanadas antes da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE D).

Considerou-se que esta pesquisa possui um risco mínimo de quebra de sigilo ou de confidencialidade dos dados devido a coleta ocorrer também nos prontuários eletrônicos dos pacientes. Os pesquisadores se comprometeram a implementar as providências cabíveis, como anonimizar os dados, para tal fato não ocorrer. Os efeitos adversos relativos ao uso de opioides na SRPA registrados como leves ou moderados (prurido, náuseas e vômitos) foram tratados prontamente quando do seu aparecimento. Nestes casos, os pacientes continuaram fazendo parte da pesquisa. As complicações perioperatórias graves, anestésicas ou cirúrgicas, como por exemplo instabilidade hemodinâmica, arritmias cardíacas e parada cardíaca foram tratados imediatamente e os pacientes em questão foram retirados automaticamente da pesquisa. Nesses casos, os pacientes receberam assistência subsequente na Unidade de Terapia Intensiva pós-operatória. Considera-se que o benefício desta pesquisa esteja relacionado ao uso da metadona no controle da dor pós-operatória, que poderá ser mais uma opção terapêutica eficaz nos pacientes que se submetem a cirurgias sobre a coluna vertebral.

Este estudo foi duplamente encoberto, pois nem o anestesiológista que conduziu o procedimento e nem o paciente tiveram conhecimento sobre o grupo de alocação. Os medicamentos testados foram preparados e codificados por uma enfermeira do Serviço de Anestesiologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e o código só foi aberto no final da pesquisa.

O estímulo doloroso trafega para o sistema nervoso central através do trato espinotalâmico, ou seja, passa pela medula espinhal que é um local intimamente relacionado às cirurgias da coluna vertebral avaliadas neste estudo. Devido a essa proximidade anatômica, todos os pacientes foram examinados ao final da cirurgia em relação à sensibilidade (tátil e dolorosa) e motricidade dos membros. Os pacientes operados para correção de escoliose foram monitorizados no intraoperatório através da neuroestimulação (potencial evocado) para avaliar

se a manipulação e instrumentação cirúrgica produzia alteração na resposta aos estímulos do tecido nervoso.

Os escores de dor após cirurgia sobre a coluna vertebral são altos e quando utilizamos a escala verbal os pacientes relatam que a dor é forte na maioria das vezes.¹ Entre as técnicas empregadas para analgesia, nenhuma tem se mostrado universalmente eficaz. Os protocolos de analgesia pré-estabelecidos⁵ devem ser individualizados, pois os pacientes diferem em relação às suas características biológicas, genéticas, psicológicas, familiares, sociais e culturais.⁴³⁻⁴⁷

A metadona pode ser utilizada para tratamento e prevenção da dor pós-operatória nos pacientes submetidos a cirurgias sobre a coluna vertebral. Existem inúmeras estratégias técnicas para a sua administração, seja isolada ou associada a outros medicamentos (lidocaína, magnésio, dextrocetamina, cetorolaco, ibuprofeno, dexmedetomidina).⁴⁸ O uso combinado da metadona com a dextrocetamina reduz o consumo de opioide no período pós-operatório quando comparado ao uso isolado da metadona.⁴⁹ Apesar das inúmeras estratégias adotadas para tratamento da dor, existe um consenso que técnicas e estratégias para manejo satisfatório da dor ainda não foram encontradas e há necessidade de mais investigação sobre o tema.

Nos ensaios clínicos, mesmo quando são padronizados o tipo de cirurgia, a extensão da cirurgia, a via de abordagem, o estado físico, a idade, o sexo e o peso dos pacientes, a equipe cirúrgica, a equipe anestésica e as estratégias para o controle da dor, os pacientes poderão apresentar graus diferentes de intensidade dolorosa e consumir quantidades diferentes de medicamentos no período pós-operatório, pois cada paciente tem um limiar de dor próprio.⁴⁷⁻⁴⁹

O uso da metadona para o controle da dor pós-operatória é uma opção terapêutica utilizada em diversos tipos de cirurgias nos dias de hoje^{7,16,18,20,53}. Para obter um controle satisfatório da dor pós-operatória, a droga analgésica deve ser titulada (na dosagem e frequência de sua administração) e otimizada para que seja utilizada a menor dose analgésica eficaz possível, proporcionando menor incidência de efeitos colaterais (retenção urinária, prurido, náusea e vômito, íleo, depressão respiratória etc.).^{54,55}

Este estudo foi formulado para testar se a metadona, quando administrada na indução anestésica, reduz o consumo de morfina no período pós-operatório. Os dois grupos de estudo utilizaram a morfina para controle da dor pós-operatória. Num dos grupos, a indução anestésica foi feita com morfina e no outro grupo com metadona. Todos os pacientes, no período pós-operatório, foram conectados a um dispositivo que permite que o próprio paciente determine em qual momento quer receber uma dose adicional de analgésico, de maneira que a analgesia

pós-operatória seja controlada pelo próprio paciente.⁵⁶ Esse dispositivo (denominado bomba de PCA – analgesia controlada pelo paciente) possui um sistema de segurança para que o paciente não utilize uma dose potencialmente perigosa no tocante à frequência de complicações, principalmente a depressão respiratória. Assim, o dispositivo é regulado para liberar um dose de medicamento quando o paciente solicita por meio de um controle remoto, mas não libera uma nova dose se um determinado intervalo de tempo não tiver decorrido. Os pacientes participantes do estudo foram instruídos para acionar o controle remoto tantas vezes quanto necessárias até atingir o controle da dor (quanto maior a dor mais vezes ele deveria acionar o comando). Nas primeiras 24 horas do período pós-operatório os únicos auxílios externos de enfermagem permitidos, em relação ao controle da dor, foram a administração de dipirona e parecoxibe em todos os pacientes avaliados (igualmente nos dois grupos do estudo).⁵⁷

A escolha da metadona como droga a ser investigada foi devido à sua ação analgésica que, semelhante à morfina, se liga aos receptores opioides e, além disso, antagoniza os receptores NMDA e diminui a recaptção de norepinefrina e serotonina^{22,58}. Neste estudo a metadona proporcionou menor consumo de analgésico (opioide) nas primeiras 24 horas do pós-operatório em relação à morfina, sugerindo sua eficácia nas cirurgias da coluna vertebral.^{7,33,34,59}

Os pacientes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos que apresentaram características demográficas semelhantes, confirmadas pela aplicação de testes estatísticos. Nota-se que o índice de massa corporal e a idade possuem médias muito semelhantes entre os grupos, com desvios-padrão semelhantes. O ideal seria que as todas as cirurgias fossem realizadas sobre a mesma região da coluna vertebral, pois a intensidade de dor pode variar de região para região. Acredita-se que a dor seja mais intensa nos segmentos que possuem maior mobilidade. No entanto, o tamanho da incisão cirúrgica também pode ser um fator determinante, pois incisões maiores implicam maior intensidade de dor, já que quantidade maior de tecido é atingida. No entanto, houve homogeneidade entre os grupos no tocante à quantidade de pacientes operados em cada segmento da coluna vertebral. Nos segmentos cervicotorácico e lombossacral a quantidade de pacientes recrutada foi ínfima e não foi possível fazer uma análise mais acurada nos pacientes que receberam cirurgia nestes segmentos. O consumo de morfina foi menor em todos os segmentos, com exceção do cervicotorácico no qual o consumo foi maior. Neste segmento, só foram recrutados um paciente para o grupo morfina e dois pacientes para o grupo metadona. A maioria das cirurgias na região cervical da coluna vertebral são realizadas em regime ambulatorial. Portanto a casuística foi pequena neste grupo

de pacientes pelo fato da alta hospitalar ocorrer no mesmo dia do procedimento e isso impedir a instalação da analgesia controlada pelo paciente pelo período de 24 horas.⁶⁰

Mais pacientes poderiam ter sido recrutados para este estudo, mas houve dificuldade para recrutamento de pacientes, sobretudo pelo surgimento da pandemia acarretada pelo novo coronavírus e consequente diminuição do movimento cirúrgico no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Houve uma grande limitação dos casos cirúrgicos eletivos devido a pandemia de COVID-19 nos anos 2020 e 2021. Neste período, os recursos disponíveis nas Unidades de Terapia Intensiva foram priorizados para suporte aos pacientes vitimizados pelo COVID-19 em todo o mundo.^{61,62} As cirurgias eletivas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto foram reduzidas neste período e prolongou o tempo tempo estimado para coleta de dados.

Dos 64 pacientes avaliados para elegibilidade de participação no estudo, quatro foram excluídos, restando sessenta pacientes distribuídos em dois grupos. Desses 60 pacientes, dois pacientes em cada grupo necessitaram de assistência ventilatória invasiva no pós-operatório imediato, sendo excluídos da pesquisa. A análise final foi feita com cinquenta e seis pacientes no total (vinte e oito em cada grupo) (figura 5.1). O cálculo inicial do tamanho da amostra tomando por base os trabalhos similares¹³⁻²⁰ foi de 100 pacientes, porém esse número foi propositalmente reduzido pois julgamos inviável sua execução devido às restrições impostas pela pandemia.

Pelo protocolo de pesquisa utilizado, não seria esperada a ocorrência de pacientes que necessitassem de ventilação pulmonar no período pós-operatório, já que o opioide utilizado para manutenção foi o remifentanil que possui meia-vida de eliminação bastante curta. A pequena dose de dextrocetamina utilizada também não justifica tal ocorrência. O que pode explicar a ocorrência de dois pacientes em cada grupo terem necessidade de ventilação pulmonar é a presença de alguma comorbidade debilitante ou a própria idade. O estudo incluiu paciente com idade até 80 anos. O protocolo de pesquisa incluiu cuidados e padronização para os períodos de indução, manutenção e reversão da anestesia, bem como de cuidados no período pós-operatório imediato. O ácido tranexâmico foi administrado em todos os pacientes estudados, com uma dose de ataque em *bolus* de 1 grama EV na indução anestésica com o intuito de diminuir o sangramento intraoperatório através de seu efeito antifibrinolítico.³⁹ Todos os pacientes foram orientados no pré-operatório sobre os benefícios e riscos da transfusão sanguínea e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido autorizando essa prática antes de ser transfundido. Os pacientes que não aceitaram a transfusão de derivados do sangue

(concentrado de hemácias, plaquetas, fatores de coagulação) no intraoperatório informaram previamente o médico anestesiata responsável.

A distribuição das comorbidades entre os grupos não foi homogênea. Houve diferença em relação às comorbidades HAS, obesidade e DM apresentadas pelos pacientes. As demais comorbidades (dislipidemia, IAM prévio, gastrite e DPOC) apresentaram-se de forma semelhante entre os grupos (tabela 5.3).

Em relação ao desfecho primário, o consumo de morfina EV nas primeiras 24 horas do período pós-operatório foi menor no grupo Me (média de 6,46 mg) do que no grupo Mo (média de 12,30 mg). Entre os grupos (cervical, torácica, lombar e toracolombar) essa diferença também se manteve. Nos grupos cervicotorácica e lombossacral a comparação foi dificultada pelo número pequeno dos casos recrutados. No geral, a utilização de uma quantidade menor de opioide no grupo Me indica que a metadona foi mais eficaz na prevenção de dor pós-operatória do que a morfina utilizada no grupo Mo, sendo ambas administradas no momento da indução anestésica.

A analgesia controlada pelo paciente é um ótimo método para se avaliar a eficácia de uma estratégia analgésica. Ela registra o consumo e o número de vezes que o paciente aciona o dispositivo e com essas informações é possível saber se o paciente precisou de muita ou pouca quantidade de analgésicos no período pós-operatório. Este método não sofre a influência de outros fatores que não seja o paciente. Além disso, este método permite que a administração do medicamento não seja retardada e acarrete maior sofrimento ao paciente.

Neste estudo, utilizamos dois analgésicos de forma contínua no intraoperatório (remifentanil e dexroacetamina) e outros três de forma intermitente: a dipirona, o parecoxibe (administrados em *bolus* no intraoperatório) e a morfina (controlada pelo paciente no pós-operatório). A dipirona e o parecoxibe foram administrados em todos os pacientes e não houve diferença na quantidade utilizada entre os grupos. O uso da analgesia controlada pelo paciente permitiu o ajuste da dose de morfina no período pós-operatório ao quadro de dor vigente, sem a necessidade de auxílio da enfermagem. Com isso os atrasos no preparo da medicação inexisteram, pois a solução analgésica já fica disponível e está conectada ao sistema venoso do paciente.

Uma outra forma para se avaliar a dor pós-operatória é por meio da utilização de escalas. No entanto, a aplicação destas escalas precisa ser feita de forma muito padronizada e a

ansiedade do paciente no tocante a receber um medicamento analgésico quando está sentindo dor pode produzir um viés na resposta sobre a própria intensidade da dor.

No presente estudo, apesar da disponibilidade dos dispositivos de analgesia controlada pelo paciente, foi realizada a avaliação da dor por meio de uma escala analógica numérica. A aplicação desta escala adicionou qualidade às informações fornecidas pelo dispositivo de analgesia controlada.

Entre os desfechos secundários, os escores de dor pós-operatória também foram menores no grupo Me (tabela 5.8), indicando também melhor eficácia terapêutica neste grupo de pacientes em relação ao grupo Mo. Tanto os escores de dor em repouso quanto de dor em movimento foram menores no grupo Me, indicando que a metadona é superior à morfina na prevenção e tratamento da dor pós-operatória quando utilizada na indução da anestesia geral. Os índices de satisfação com a analgesia pós-operatória foram similares (tabela 6.9), sendo que o grupo Mo necessitou de doses de opioides complementares maiores do que o grupo Me. Talvez a satisfação deva-se à utilização do dispositivo de analgesia controlada pelo paciente e não à estratégia utilizada em si.

Controlar a dor com a menor dose possível faz parte da estratégia, sobretudo quando opioides são utilizados. O uso crescente de opioides na população cirúrgica alerta para um grave problema de saúde pública, pois seu uso indiscriminado e frequente causa dependência química.⁶³ Neste sentido, o grupo Me expôs os pacientes a uma dose menor de opioide podendo ser considerada uma opção terapêutica mais segura.

Em relação aos efeitos adversos (tabela 5.10) tanto o grupo Me quanto o grupo Mo apresentaram baixa incidência. A escolha da anestesia venosa total, com fármacos de ação e meia-vida curtas, garantiu esses índices baixos em ambos os grupos. Apesar da clara diferença entre os grupos no tocante à quantidade de morfina utilizada no período pós-operatório, é importante dizer que, em ambos os grupos, essa quantidade foi pequena, atingindo 12,30 mg como média no grupo Mo. O desvio-padrão foi de 10,86. Isso pode explicar a baixa ocorrência de efeitos colaterais em ambos os grupos.

Dentre as limitações deste estudo está a não mensuração da qualidade analgésica no intraoperatório. Isso poderia ser medido pelo consumo horário (dividido pelo peso) de cada paciente em relação ao remifentanil e dexroetamina. Isso seria fácil de ser feito e seria uma informação relevante, já que o estudo é duplo-cego. Outra limitação é o não uso de uma escala de sedação em momentos pré-determinados, já que pacientes muito sedados tendem a não

acionar o dispositivo de analgesia controlada pelo paciente. Estas informações poderiam ajudar na avaliação da metadona no tocante ao seu perfil.

Neste estudo, a expectativa era que o consumo de morfina no pós-operatório fosse menor no grupo de pacientes que receberam a indução anestésica com metadona (0,2 mg/kg), pois este medicamento age nas primeiras 24 horas. Assim, o esperado é que o paciente deve acionar poucas vezes o dispositivo de liberação controlada de morfina para complementar sua analgesia no período pós-operatório. Ao contrário, no grupo de pacientes induzidos com morfina, o esperado seria uma utilização mais frequente deste dispositivo, pois sua duração de ação é menor que a da metadona. Essa expectativa se confirmou, apesar das limitações do estudo. Assim, podemos dizer que a metadona confere melhor controle da dor pós-operatória nas cirurgias sobre a coluna vertebral.

conclusão

7 CONCLUSÃO

Este estudo permitiu comparar a utilização da metadona nas cirurgias da coluna vertebral com a morfina, que é considerada o padrão-ouro na analgesia. Nas cirurgias da coluna vertebral, a dor pós-operatória foi controlada de forma mais eficaz no grupo de pacientes que utilizou a metadona na indução anestésica do que no grupo que usou a morfina.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS*

- 1 Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W: Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology* 2013 Apr;118(4):934-44.
- 2 Dionne RA, Bartoshuk L, Mogil J, Witter J: Individual responder analyses for pain: does one pain scale fit all? *Trends Pharmacol Sci.* 2005 Mar;26(3):125-30.
- 3 Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003 Aug;97(2):534-40.
- 4 Hollmann MW, Rathmell JP, Lirk P: Optimal postoperative pain management: redefining the role for opioids. *The Lancet* 2019; 393(10180):1483–1485.
- 5 Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on acute pain management. *Anesthesiology* 2012; 116:248–273.
- 6 Kharasch ED: Intraoperative methadone: rediscovery, reappraisal, and reinvigoration? *Anesth Analg* 2011 Jan;112(1):13-6.
- 7 Gottschalk A, Durieux ME, Nemergut EC: Intraoperative methadone improves postoperative pain control in patients undergoing complex spine surgery. *Anesth Analg* 2011 Jan;112(1):218-23.
- 8 Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth* 2001 Nov;48(10):1000-10.
- 9 Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep.* 2017 Mar 15;2(2):e588.
- 10 Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993 Nov;77(5):1048-56.
- 11 Momeni M, Crucitti M, De Kock M. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. *Drugs* 2006; 66:2321-37.
- 12 McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD003348.
- 13 Gourlay GK, Wilson PR, Glynn CJ: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during the perioperative period. *Anesthesiology* 1982 Dec;57(6):458-67.
- 14 Gourlay GK, Willis RJ, Wilson PR: Postoperative pain control with methadone: influence of supplementary methadone doses and blood concentration–response relationships. *Anesthesiology* 1984; 61:19–26..
- 15 Gourlay GK, Willis RJ, Lamberty J: A double-blind comparison of the efficacy of methadone and morphine in postoperative pain control. *Anesthesiology.* 1986 Mar;64(3):322-7.

- 16 Chui PT, Gin T: A double-blind randomised trial comparing postoperative analgesia after perioperative loading doses of methadone or morphine. *Anaesth Intensive Care*. 1992 Feb;20(1):46-51.
- 17 Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Shear TD, Deshur MA, Vender JS, Benson J, Newmark RL: Clinical effectiveness and safety of intraoperative methadone in patients undergoing posterior spinal fusion surgery: a randomized, double-blinded, controlled trial. *Anesthesiology* 2017; 126:822–33
- 18 Dunn LK, Yerra S, Fang S, Hanak MF, Leibowitz MK, Alpert SB, Tsang S, Durieux ME, Nemergut EC, Naik BI: Safety profile of intraoperative methadone for analgesia after major spine surgery: an observational study of 1,478 patients. *J Opioid Manag*. 2018 Mar/Apr;14(2):83-87.
- 19 Sharma A, Tallchief D, Blood J, Kim T, London A, Kharasch ED. Perioperative pharmacokinetics of methadone in adolescents. *Anesthesiology*. 2011 Dec;115(6):1153-61.
- 20 Stemland CJ, Witte J, Colquhoun DA, Durieux ME, Langman LJ, Balireddy R, Thammishetti S, Abel MF, Anderson BJ: The pharmacokinetics of methadone in adolescents undergoing posterior spinal fusion. *Paediatr Anaesth*. 2013 Jan;23(1):51-7.
- 21 Davis AM, Inturrisi CE: d-Methadone blocks morphine tolerance and *N*-methyl-d-aspartate–induced hyperalgesia. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 May;289(2):1048-53.
- 22 Codd EE, Shank RP, Schupsky JJ, Raffa RB: Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274:1263–70.
- 23 Fishman SM, Wilsey B, Mahajan G, Molina P. Methadone reincarnated: novel clinical applications with related concerns. *Pain Med*. 2002 Dec;3(4):339-48.
- 24 Fredheim OM, Moksnes K, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O. Clinical pharmacology of methadone for pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008 Aug;52(7):879-89.
- 25 Kharasch ED, Regina KJ, Blood J, Friedel C. Methadone Pharmacogenetics: CYP2B6 Polymorphisms Determine Plasma Concentrations, Clearance, and Metabolism. *Anesthesiology*. 2015 Nov;123(5):1142-53.
- 26 Trafton JA, Ramani A. Methadone: a new old drug with promises and pitfalls. *Curr Pain Headache Rep*. 2009 Feb;13(1):24-30.
- 27 Benmebarek M, Devaud C, Gex-Fabry M, Powell Golay K, Brogli C, Baumann P, Gravier B, Eap CB: Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the enantiomers of methadone. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Jul;76(1):55-63.
- 28 Ferrari A, Coccia CP, Bertolini A, Sternieri E. Methadone--metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res*. 2004 Dec;50(6):551-9. doi: 10.1016/j.phrs.2004.05.002. PMID: 15501692.
- 29 Davis M, Walsh D: Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer* 2001; 9:73–83.
- 30 Schlatter J, Madras JL, Saulnier JL, Poujade F. Interactions médicamenteuses avec la méthadone [Drug interactions with methadone]. *Presse Med*. 1999 Sep 4;28(25):1381-4.

- 31 Inturrisi CE, Colburn WA, Kaiko RF, Houde RW, Foley KM: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41:392–401.
- 32 Inturrisi CE. Pharmacology of methadone and its isomers. *Minerva Anesthesiol*. 2005 Jul-Aug;71(7-8):435-7.
- 33 Shaiyova L, Berger A, Blinderman CD, Bruera E, Davis MP, Derby S, et al. Consensus guideline on parenteral methadone use in pain and palliative care. *Palliat Support Care*. 2008 Jun;6(2):165-76 Erratum in: *Palliat Support Care*. 2008 Sep;6(3):321. PMID: 18501052.
- 34 Bajwa SJ, Haldar R. Pain management following spinal surgeries: an appraisal of the available options. *J Craniovertebr Junction Spine*. 2015 Jul-Sep;6(3):105-10.
- 35 Raw DA, Beattie JK, Hunter JM: Anaesthesia for spinal surgery in adults. *Br J Anaesth* 2003;91(6):886-904
- 36 Chima-Melton C, Pearl M, Scheiner M. Diagnosis of spinal epidural abscess: a case report and literature review. *Spinal Cord Ser Cases*. 2017 Apr 6;3:17013.
- 37 Fehlings MG, Brodke DS, Norvell DC, Dettori JR: The evidence for intraoperative neurophysiological monitoring in spine surgery: does it make a difference? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010 Apr;35(9 Suppl): S37-46.
- 38 Neilipovitz DT. Tranexamic acid for major spinal surgery. *Eur Spine J*. 2004 Oct;13 Suppl 1(Suppl 1):S62-5.
- 39 Li ZJ, Fu X, Xing D, Zhang HF, Zang JC, Ma XL. Is tranexamic acid effective and safe in spinal surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Spine J*. 2013 Sep;22(9):1950-7.
- 40 Bianconi M, Ferraro L, Ricci R, Zanolli G, Antonelli T, Giulia B, Guberti A, Massari L. The pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound instillation after spine fusion surgery. *Anesth Analg*. 2004 Jan;98(1):166-172.
- 41 IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- 42 StataCorp. 2013. Stata: Release 13. Statistical Software. College Station, TX: StataCorp LP
- 43 Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, Wyche MQ, Padnos IW, Lavrova A, Kaye AD. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Curr Pain Headache Rep*. 2017 Jan;21(1):3.
- 44 Palada V, Kaunisto MA, Kalso E. Genetics and genomics in postoperative pain and analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018 Oct;31(5):569-574.

- 45 Packiasabapathy S, Horn N, Sadhasivam S. Genetics of perioperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018 Dec;31(6):749-755.
- 46 Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy.* 2017 Sep;37(9):1105-1121.
- 47 Mimic A, Bantel C, Jovicic J, Mimic B, Kistic-Tepavcevic D, Durutovic O, Ladjevic N. Psychological factors as predictors of early postoperative pain after open nephrectomy. *J Pain Res.* 2018 May 9;11:955-966.
- 48 Koh WS, Leslie K. Postoperative analgesia for complex spinal surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2022 Oct 1;35(5):543-548.
- 49 Pacreu S, Fernández Candil J, Moltó L, Carazo J, Fernández Galinski S. The perioperative combination of methadone and ketamine reduces post-operative opioid usage compared with methadone alone. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012 Nov;56(10):1250-6.
- 50 Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management. *Br J Surg.* 2020 Jan;107(2):e70-e80.
- 51 Lamperti M, Tufegdžic B, Avitsian R. Management of complex spine surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017 Oct;30(5):551-556.
- 52 Waelkens, Piet; Alsabbagh, Emissia; Sauter, Axel; Joshi, Girish P.; Beloeil, Héléne. Pain management after complex spine surgery: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *European Journal of Anaesthesiology* 38(9):p 985-994, September 2021.
- 53 Murphy GS, Avram MJ, Greenberg SB, Benson J, Bilimoria S, Maher CE, Teister K, Szokol JW. Perioperative Methadone and Ketamine for Postoperative Pain Control in Spinal Surgical Patients: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Anesthesiology.* 2021 May 1;134(5):697-708.
- 54 de Boer HD, Detriche O, Forget P. Opioid-related side effects: Postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and shivering. A review of the literature. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017 Dec;31(4):499-504.
- 55 Levy N, Quinlan J, El-Boghdadly K, Fawcett WJ, Agarwal V, Bastable RB, Cox FJ, de Boer HD, Dowdy SC, Hattings K, Knaggs RD, Mariano ER, Pelosi P, Scott MJ, Lobo DN, Macintyre PE. An international multidisciplinary consensus statement on the prevention of opioid-related harm in adult surgical patients. *Anaesthesia.* 2021 Apr;76(4):520-536.
- 56 Gepstein R, Arinzon Z, Folman Y, Shuval I, Shabat S. Efficacy and complications of patient-controlled analgesia treatment after spinal surgery. *Surg Neurol.* 2007 Apr;67(4):360-6; discussion 366.
- 57 Mathiesen O, Dahl B, Thomsen BA, Kitter B, Sonne N, Dahl JB, Kehlet H. A comprehensive multimodal pain treatment reduces opioid consumption after multilevel spine surgery. *Eur Spine J.* 2013 Sep;22(9):2089-96.
- 58 Dunn LK, Yerra S, Fang S, Hanak MF, Leibowitz MK, Alpert SB, Tsang S, Durieux ME, Nemergut EC, Naik BI. Safety profile of intraoperative methadone for analgesia after major spine surgery: An observational study of 1,478 patients. *J Opioid Manag.* 2018 Mar/Apr;14(2):83-87.

- 59 Ye J, Myung K, Packiasabapathy S, Yu JS, Jacobson JE, Whittaker SC, Castelluccio P, Drayton Jackson M, Sadhasivam S. Methadone-based Multimodal Analgesia Provides the Best-in-class Acute Surgical Pain Control and Functional Outcomes With Lower Opioid Use Following Major Posterior Fusion Surgery in Adolescents With Idiopathic Scoliosis. *Pediatr Qual Saf.* 2020 Jul 27;5(4):e336.
- 60 Jenkins NW, Parrish JM, Nolte MT, Jadcak CN, Mohan S, Geoghegan CE, Hrynewycz NM, Podnar J, Buvanendran A, Singh K. Multimodal Analgesic Management for Cervical Spine Surgery in the Ambulatory Setting. *Int J Spine Surg.* 2021 Apr;15(2):219-227.
- 61 Prost S, Charles YP, Allain J, Barat JL, d'Astorg H, Delhaye M, Eap C, Zairi F, Guigui P, Ilharreborde B, Meyblum J, Le Huec JC, Lonjon N, Lot G, Hamel O, Riouallon G, Litrico S, Tropiano P, Blondel B; French Spine Surgery Society. French Spine Surgery Society guidelines for management of spinal surgeries during COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases.* 2020 May 26;8(10):1756-1762.
- 62 Zangrillo A, Beretta L, Silvani P, Colombo S, Scandroglio AM, Dell'Acqua A, Fominskiy E, Landoni G, Monti G, Azzolini ML, Monaco F, Oriani A, Belletti A, Sartorelli M, Pallanch O, Saleh O, Sartini C, Nardelli P, Lombardi G, Morselli F, Scquizzato T, Frontera A, Ruggeri A, Scotti R, Assanelli A, Dagna L, Rovere-Querini P, Castagna A, Scarpellini P, Di Napoli D, Ambrosio A, Ciceri F, Tresoldi M. Fast reshaping of intensive care unit facilities in a large metropolitan hospital in Milan, Italy: facing the COVID-19 pandemic emergency. *Crit Care Resusc.* 2020 Apr 1;22(2):91-94.
- 63 Brummett CM, Waljee JF, Goesling J, Moser S, Lin P, Englesbe MJ, Bohnert ASB, Kheterpal S, Nallamothu BK. New Persistent Opioid Use After Minor and Major Surgical Procedures in US Adults. *JAMA Surg.* 2017 Jun 21;152(6):e170504. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0504. Epub 2017 Jun 21. Erratum in: *JAMA Surg.* 2019 Mar 1;154(3):272.
- 64 Gabriel RA, Swisher MW, Sztain JF, Furnish TJ, Ilfeld BM, Said ET. State of the art opioid-sparing strategies for post-operative pain in adult surgical patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Jun;20(8):949-961.

ΑΠΕΝΔΥΣΕΙΣ

APÊNDICES

APÊNDICE A - Ficha de avaliação pré-operatória

Data: ___/___/200__ CASO n° _____.

ETIQUETA

USO INTRAOPERATÓRIO DA METADONA NA PREVENÇÃO DE DOR PÓS-OPERATÓRIA
EM CIRURGIAS DA COLUNA VERTEBRAL

VISITA PRÉ-OPERATÓRIA

- Passar TCLE
- Checar informações em prontuário e evoluções médicas

Letto _____	Idade: _____	Telefone. Casa (____) _____
Peso _____	Altura _____	Celular (próprio): (____) _____
Escolaridade _____		Celular (familiar): (____) _____/
• Comorbidades: _____ _____		O S.r.(a) tem alguma dor de duração > 3 meses? _____ _____
• Uso de medicações de rotina: _____ _____ _____		O S.r.(a) usa alguma medicação para dor? Com qual frequência? _____ _____ _____
• Hábitos e vícios: quantificar Álcool _____ Cigarro _____		Drogas ilícitas _____ _____
• Estado físico (ASA) _____		
• História prévia de cinetose / náuseas e vômitos em cirurgia(s) prévia(s)? _____ _____		
• História de alergia medicamento(s)/látex: _____ _____ _____		
Outros: _____ _____		
MÉDICO RESPONSÁVEL: DR(A). _____		
CRM-SP _____		

APÊNDICE B - Protocolo da Anestesia (frente e verso)

Data: __/__/202__ CASO n° _____

ETIQUETA

USO INTRAOPERATÓRIO DA METADONA NA PREVENÇÃO DE DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CIRURGIAS DA COLUNA VERTEBRAL

ANESTESIA

1. Antes da indução

Você receberá uma seringa de 10 mL escrito "OPIOÍDE" (procurar Enfa Elaine/Denise no Arsenal Anestesia).

2. Indução anestésica

- 2 mg de midazolam EV
 - Remifentanil TIVA (0,3 – 0,5 mcg/kg/min) EV, após a intubação diminuir a dose (0,1 mcg/kg/min)
 - Propofol titulado para a perda de consciência (TCI) + Rocurônio (bolus EV) na dose 0,6 mg/kg (peso real)
 - IOT (tubo aramado), proteção ocular, fazer **0,1 ml/kg da solução "OPIOÍDE"**
 - Após indução: omeprazol 40 mg, dexametasona 4 mg (1ml, exceto diabéticos) e parecoxibe 40 mg EV
- * verificar prescrição: não fazer medicação em duplicidade, não esquecer de antibiótico!

3. Manutenção da anestesia

- Manter com Remifentanil, Propofol, dextrocetamina (TIVA – 5 mcg/kg/min, desligar 40 min antes do término)
- Repicar rocurônio de horário a cada 40min (20% da dose inicial)
- Objetivo: manter PA até 20% menor que valores basais. Abaixo desse nível (queda > 20%):
 - * Tratar hipotensão com aramin (0,5 mg) ou efedrina (5 mg)
- Tratar hipertensão por estímulo alérgico com ajuste na bomba do Remifentanil
- Meia hora antes de extubar: dipirona 2 g, ondansetrona 4 mg EV
- Infiltração da incisão com até 40 mL de ropivacaína 0,375% (ou o suficiente para infiltrar toda a incisão)

4. Extubação - Descurarizar todos os pacientes com sugamadex 200 mcg EV

- 5. Preparar solução de morfina (0,2 mg/ml) para bomba PCA (5 ampolas de 10 mg em 245 ml SF0,9%)
- Nebulização com máscara O₂ 5L/min para pacientes com SatO₂ < 94%

DADOS PARA COMPLETAR

Diagnóstico: _____

Cirurgia realizada: _____

• Vasopressores:

Feito aramin? Quanto? _____ Feito efedrina? Quanto? _____

- Dose total de propofol na anestesia: _____ mg (_____ ml), remifentanil _____ mg (_____ ml), dextrocetamina _____ mg (_____ ml).

• Antes de levar à RPA: 10min após extubação

- Intensidade de dor: _____ (qualitativa: fraca, média, forte)
- Náuseas? () sim () não
- Vômitos? () sim () não
- Prurido? () sim () não
- Sedação (RASS*) -5+4: _____
- Tempo de despertar (mins) _____

*vide verso

APÊNDICE C – Período pós-operatória (frente e verso)

Data: ___/___/202__ CASO n° _____.

ETIQUETA

USO INTRAOPERATÓRIO DA METADONA NA PREVENÇÃO DE DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CIRURGIAS DA COLUNA VERTEBRAL

Visita pós-operatória

- CHECAR SE HÁ OPIOIDE DE HORÁRIO NA PRESCRIÇÃO DA ORTOPEDIA E SUSPENDER.
- PRESCREVER PARECOXIBE (40MG) NO 1º PO DE 12/12H E DAPIRONA 1G 6/6H. MANTER ANALGESIA COM BOMBA PCA EV DE MORFINA POR 24 HORAS.

ANOTAR OS VALORES DA DOR (0-10) EM REPOUSO E EM MOVIMENTO; ANOTAR O GRAU DE SATISFAÇÃO (0-10).

SRPA/ENFERMARIA (PÓS-OPERATÓRIO)

DATA: / / .	ENTRADA SRPA	SAÍDA SRPA	2H ENFERMARIA	6H ENFERMARIA	12H ENFERMARIA	24H ENFERMARIA
HORA: : : .	:	:	:	:	:	:
Dor repouso (0-10)						
Dor movim. (0-10)						
Nebulização - O ₂ ?	S N	S N	S N	S N	S N	S N
Sedação RASS* (+4 a -5)						
Náuseas?	S N	S N	S N	S N	S N	S N
Vômitos? (quantos)						
Prurido?	S N	S N	S N	S N	S N	S N
Retenção urinária?	S N SVD	S N SVD	S N SVD	S N SVD	S N SVD	S N SVD
Constip. intestinal	S N	S N	S N	S N	S N	S N
Satisfação com a analgesia (0-10)						
PA (mmHg)						
FC (bpm)						
Depressão resp. (FR < 10 irpm)	S N	S N	S N	S N	S N	S N
Miose (pupilas)	S N	S N	S N	S N	S N	S N
ENFERMEIRA /COREN						

*vide verso/

Nas primeiras 24 horas, favor:

- não retirar a bomba da tomada;
- caso precise desconectar o equipo (banho), proteja a extremidade e retorne assim que terminar;
- **não mexer no painel de comando;**
- em caso de dúvida, *bipar* a anestesia (7101)

APÊNDICE D - Termo Consentimento Livre e Esclarecido (frente e verso)

ETIQUETA

Data: ___/___/202_.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Uso da metadona intravenosa na indução da anestesia para analgesia pós-operatória em cirurgias da coluna vertebral

- *Marcelo Antunes (dr_antunes@msn.com, 16-36022211)*
- *João Abrão (joaoabrao@fmrp.usp.br, 16-36022929)*
- *Luis Vicente Garcia (lvigarcia@fmrp.usp.br, 16-36022452)*
- *Helton Aparecido Luiz Defino (hladelfin@fmrp.usp.br, 16-36022513)*
- *Herton Rodrigo Tavares Costa (herton.costa@hotmail.com, 16-3602-2513)*
- *Artur Santos da Silva (assarthur@yahoo.com.br, 16-36022211)*
- *Rafael René Daroz (rafael_rene@hotmail.com, 16-36022211)*
- *Julielli Taques Colman (juliellito@hotmail.com, 16-36022211)*

O(a) Sr.(a.) está sendo convidado(a) para participar, como voluntário(a), em uma pesquisa. Após receber as informações descritas abaixo, o(a) Sr.(a.) poderá escolher participar ou não deste estudo. Se aceitar, assine no final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é do Sr.(a.) e a outra é do pesquisador responsável. Fica garantido os esclarecimentos, antes e durante a pesquisa. Se não quiser participar, não sofrerá nenhum tipo de penalidade e poderá seguir seu tratamento normalmente no hospital, sem prejuízo do seu cuidado. Se após a aceitação na pesquisa o(a) Sr.(a.) tiver qualquer dúvida e não quiser mais participar, poderá retirar seu consentimento em qualquer momento, sem qualquer prejuízo do seu tratamento ou assistência.

Objetivo principal do estudo: estudar o uso da metadona na analgesia pós-operatória

Procedimento: sua participação nesta pesquisa consistirá em responder um questionário com perguntas orais, onde você fornecerá seus dados pessoais e de seu histórico de saúde. Durante a pesquisa dará uma nota de zero a dez para a sua dor ou grau de satisfação. Nesta pesquisa será utilizada UMA de duas medicações durante a anestesia para tratar sua dor: a morfina ou a metadona. As duas são medicações seguras, amplamente utilizadas nos pacientes para tratar a dor. O intuito da pesquisa é notar se há (ou não) alguma diferença no uso desses dois medicamentos no momento do início da anestesia.

Riscos: as duas drogas usadas poderão eventualmente produzir náuseas, vômitos ou depressão respiratória. Que serão prontamente tratadas pelo médico anestesiológico responsável.

Benefícios: os benefícios gerados pela sua participação estão relacionados a introdução de uma droga analgésica (metadona) no tratamento da dor pós-operatória. Sendo que esta experiência poderá se estender no futuro a outros pacientes.

2ª via/
(Verso do TCLE)

Confidencialidade: as informações obtidas através desta pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre a sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar a sua identificação. Os resultados poderão ser divulgados em apresentações ou publicações com fins científicos ou educativos.

Custos e pagamentos: sua participação nesta pesquisa não implicará em nenhum custo para você, e, como voluntário, você também não receberá qualquer valor em dinheiro como compensação pela participação. Caso o Sr.(a) sinta prejudicado com a participação na pesquisa tem direito a indenização conforme as leis vigentes no país.

Assistência: fica garantido o acompanhamento e assistência do(a) Sr.(a.) durante a pesquisa e caso necessite poderá entrar em contato com os pesquisadores relacionados acima deste termo podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação.

Dúvidas éticas: caso o(a) Sr.(a.) tenha qualquer dúvida ética da pesquisa poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa. Um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionarem pesquisas em seres humanos que estão feitas na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes que se voluntariam a participar de uma pesquisa. O CEP do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto está localizado no subsolo do Hospital das Clínicas da FMRP-USP (Monte Alegre CEP:14048-900 -Ribeirão Preto, São Paulo) e funciona das 8:00 às 17:00, o telefone de contato é (16) 3602-2228 e o e-mail é cep@hcrp.usp.br

Você receberá uma via deste termo, rubricada e assinada pelo participante e pesquisador, em todas as páginas.

Caso aceite em participar, por favor, preencher e assinar abaixo:

Nome do participante: _____
assinatura: _____ data: __/__/__.

Pesquisador responsável: _____
assinatura: _____ data: __/__/__.
