

Oxicodona para analgesia de pacientes com dor aguda no período pós-operatório: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados

RESUMO | Objetivo: avaliar o uso da oxicodona em pacientes com dor aguda no período pós-operatório em comparação aos outros opioides. Método: Trata-se de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR's). Foram consultadas as bases de dados PubMed, EMBASE, Cochrane e LILACS até setembro de 2018. Revisores rastream ECR's elegíveis; extraíram os dados e avaliaram o risco de viés. Houve análise de conteúdo descritiva dos achados. Resultados: Em 8 ECR's incluídos a ação da oxicodona comparada morfina foi considerada superior em três estudos e igual em dois estudos. A oxicodona comparada ao fentanil foi considerada melhor em dois estudos. Na comparação com o placebo, a oxicodona também se sobressaiu positivamente. Entretanto não foram encontradas evidências robustas e convergentes que indiquem a superioridade da oxicodona. Conclusão: A oxicodona é um analgésico eficaz na dor pós-operatória aguda, entretanto, mais estudos devem ser realizados bem como a realização de avaliações econômicas.

Palavras-chaves: Oxicodona; Dor; Analgesia; Medição da Dor; Dor Pós-Operatória.

ABSTRACT | Objective: Evaluate the use of oxycodone in patients with acute postoperative pain compared to other opioids. Method: This is a systematic review of randomized controlled trials (RCTs). The PubMed, EMBASE, Cochrane, and LILACS databases were consulted until September 2018. Reviewers screened eligible RCTs; extracted data and assessed the risk of bias. There was descriptive content analysis of the findings. Results: In 8 RCTs included the action of oxycodone compared morphine was considered superior in three studies and equal in two studies. Oxycodone compared to fentanyl was considered better in two studies. Compared to placebo, oxycodone also stood out positively. However, no robust and converging evidence was found to indicate the superiority of oxycodone. Conclusion: Oxycodone is an effective analgesic for acute postoperative pain; however, further studies should be performed as well as economic evaluations.

Keywords: Oxycodone; Pain; Analgesia; Pain Measurement; Pain Postoperative.

RESUMEN | Objetivo: Evaluar el uso de oxicodona en pacientes con dolor postoperatorio agudo en comparación con otros opioides. Método: esta es una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios (ECA). Las bases de datos PubMed, EMBASE, Cochrane y LILACS fueron consultadas hasta septiembre de 2018. Los revisores seleccionaron los ECA elegibles; extrajo datos y evaluó el riesgo de sesgo. Hubo un análisis de contenido descriptivo de los hallazgos. Resultados: en 8 ECA incluídos, la acción de la oxicodona en comparación con la morfina se consideró superior en tres estudios e igual en dos estudios. La oxicodona en comparación con el fentanilo se consideró mejor en dos estudios. En comparación con el placebo, la oxicodona también se destacó positivamente. Sin embargo, no se encontró evidencia sólida y convergente que indique la superioridad de la oxicodona. Conclusión: la oxicodona es un analgésico eficaz para el dolor postoperatorio agudo; sin embargo, se deben realizar más estudios, así como evaluaciones económicas.

Descriptores: Oxicodona; Dolor; Analgesia; Dimensión del Dolor; Dolor Postoperatorio.

Flávia Camila Dias

Farmacêutica. Mestre em Pesquisa Clínica pela Faculdade de Medicina de Botucatu, SP, Brasil.

Meline Rossetto Kron Rodrigues

Enfermeira. Professora Doutora do Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Enfermagem da Universitas - UNG, Guarulhos, SP, Brasil.

Adriano dos Santos

Farmacêutico. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP-Universidade Estadual Paulista – Botucatu, SP, Brasil.

Lucilena Bardella Stelzer

Farmacêutica e Bioquímica. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP-Universidade Estadual Paulista – Botucatu, SP, Brasil.

Silvana Andréa Molina Lima

Enfermeira. Professora Associada do Departamento de Enfermagem da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP-Universidade Estadual Paulista – Botucatu, SP, Brasil.

Recebido em: 15/12/2019

Aprovado em: 16/12/2019

INTRODUÇÃO

Dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a um dano real ou potencial dos tecidos ou descrita em tais termos⁽¹⁾.

Segundo a Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP), ela é um evento comum que envolve a assistên-

cia de saúde dentro do âmbito hospitalar ou na comunidade, desde o nascimento até a morte do indivíduo⁽¹⁾.

A comunidade científica vem classificando gradativamente o conceito dor como sendo uma doença em si e não apenas um episódio que pode ser gerado depois de cirurgias ou traumas, já que a prevalência de dor crônica é cada vez maior, considerada uma experiência individual, subjetiva, dependente das características de cada um, onde pode se ter diferentes respostas a um mesmo estímulo ou tratamento, um fator multidimensional que engloba desde a sensação periférica até seus desdobramentos sobre a lesão, causando mudanças de compor-

tamentos no indivíduo de acordo com o passar do tempo⁽¹⁾.

Quanto mais tempo de existência da dor, mais o indivíduo pode apresentar morbidades em sua vida, principalmente de origem psicológica/ psiquiátrica, sendo que uma dor não controlada pode estar associada a arritmias cardíacas, redução da movimentação, deambulação precoces, interrupção do sono, fadiga, entre outros⁽¹⁾.

A dor pode ser classificada em dois gêneros simples, como dor aguda e crônica. A dor aguda é uma estimulação nociceptiva produzida por uma lesão, inflamação ou trauma e resulta de experiências sensitivas, cognitivas e emocionais associadas a respostas comportamentais. É aquela de início recente e que cessa com a cicatrização dos tecidos, sendo um alerta ao indivíduo de que existe alguma alteração no organismo e sua persistência pode acarretar desordens na plasticidade do sistema nervoso, levando à cronificação dessa dor aguda⁽²⁾.

O valor de se reconhecer a dor aguda é extremamente importante, por isso, foi instituído como o quinto sinal vital de igual importância dos demais, sendo que sua presença modula esses sinais causando sofrimento e possíveis complicações, assim a dor aguda deve ser investigada como um possível alerta de urgência ou emergência⁽²⁾.

Já a dor crônica é aquela que não cessa com a cicatrização, classificada entre três meses ou mais aos olhos clínicos, esse tipo de dor tem seu valor biológico que, muitas vezes, não são justificados com sinais ou doenças associados, indivíduos que apresentam esse tipo de dor são geralmente afetados socialmente, psicologicamente e fisicamente diante de inúmeras consultas e tratamentos, conciliando diversas morbidades, como: depressão, ansiedade e alteração do sono⁽²⁾.

A dor é uma condição frequente no indivíduo pós-operatório, resultando em sofrimento e riscos desnecessários,

“
A dor é uma
condição frequente
no indivíduo
pós-operatório,
resultando em
sofrimento e riscos
desnecessários,
devido ao trauma
cirúrgico, há
uma produção
de substâncias
inflamatórias
algiogênicas e,
assim, recomenda-
se o uso de
medicamentos
analgésicos
que contribuam
para diminuir
a inflamação e
medicamentos que
inibam a condução
da informação
dolorosa ao sistema
nervoso, como os
opiáceos⁽²⁾.
”

devido ao trauma cirúrgico, há uma produção de substâncias inflamatórias algiogênicas e, assim, recomenda-se o uso de medicamentos analgésicos que contribuam para diminuir a inflamação e medicamentos que inibam a condução da informação dolorosa ao sistema nervoso, como os opiáceos⁽²⁾.

O controle da dor no pós-operatório pode envolver intervenções como cateteres peridurais e sistemas para analgesia controlada pelo paciente, esse tipo de analgesia dispõe de doses adicionais feitas pelo próprio paciente ao sentir dor, pode ser administrada por via oral, subcutânea, endovenosa e intratecal, normalmente está associado à bomba de infusão eletrônica, que permite a liberação contínua do medicamento, podendo ser o dispositivo acionado pelo paciente no episódio de exacerbação da dor⁽²⁾.

Existem vários modelos farmacológicos para o tratamento da dor, realizados de acordo com a “escada” analgésica criada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que incluem para dor leve o uso de analgésicos, como adjuvantes - por exemplo anti-inflamatórios -, e para dor de moderada a grave, o uso de analgésicos em conjunto com opiáceos e adjuvantes que podem ser antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes⁽³⁾.

Os opiáceos são recomendados como drogas de primeira escolha para dor constante moderada a grave, sua eficácia para dor em curto prazo tem mostrado diversas evidências em estudos clínicos randomizados, porém, colocar um paciente em uso de opiáceo exige um acompanhamento do indivíduo, já que a percepção da dor é individualizada e, assim, cada um responderá o controle da dor de maneiras diferentes⁽³⁾.

Fatores como idade, genética, gênero e função inadequada dos órgãos desempenham papéis responsáveis na resposta da analgesia, podendo resultar em uso inadequado dessa classe de medicamentos. Além disso, essa classe medicamentosa traz uma variedade de eventos

adversos frequentes que devem ser observados pelo prescritor constantemente, entre elas estão: náuseas, vômitos, sedação e déficit cognitivo e constipação. Outra característica desses medicamentos é possuir dose teto ou não. Dose teto é definida como a dose máxima que alguns desses medicamentos podem atingir se restringindo para uma pequena porção de opiáceos fracos; já os opiáceos fortes não possuem essa característica, precisando de monitoramento rigoroso já que é baseado nos efeitos adversos que o paciente apresenta, ou seja, a dose terapêutica apresenta-se muito perto da dose letal, sendo o mais frequente a depressão respiratória⁽³⁾.

Os opiáceos de longa duração disponíveis no Brasil são: tramadol, oxycodona, morfina, fentanil e buprenorfina. Dentre os opiáceos mais utilizados para dor moderada a grave em pacientes pós-operatórios baseados na literatura estão a morfina, fentanil e oxycodona, sendo que a morfina ainda é considerada padrão ouro para essa classe de dor, porém a escolha dentre esses medicamentos depende do tipo de procedimento cirúrgico, da intensidade da dor que o paciente apresenta e de características intrínsecas de cada um de acordo com estudos avaliados⁽³⁾.

Os opiáceos se ligam a receptores tanto no sistema nervoso central como em outros tecidos, sendo sua analgesia mediada por uma interação complexa entre receptores, delta, kappa e μ , e sua ligação endógena ou exogenamente provoca uma inibição do segundo mensageiro, alterando o transporte de cálcio e inibindo a liberação de neurotransmissores. Na anestesia, os opiáceos conseguem bloquear respostas, sendo uma propriedade de efeito dose dependente⁽³⁾.

Algumas variáveis podem interferir no comportamento farmacocinético e farmacodinâmico dessa classe de medicamento, como: a idade do paciente, função hepática, obesidade, função renal, o consumo de álcool e drogas com atividade no sistema nervoso central.

Em alguns casos é necessária a rotação de opiáceos, devido à intolerância, falta de analgesia ou efeitos adversos que esses medicamentos podem apresentar⁽⁴⁾.

O uso da Oxycodona é indicado para controle da dor pós-operatória, sendo um opiáceo semissintético agonista dos receptores μ , kappa e delta. Tem rápida penetração pela barreira hematoencefálica permitindo que seu efeito analgésico seja três vezes maior que o da morfina, sendo indicada para o alívio da dor moderada a grave⁽⁵⁾.



Trata-se de um estudo bibliográfico de revisão sistemática, escrito de acordo com as normativas do check list PRISMA⁽⁸⁾.



A única apresentação disponível no Brasil é de comprimidos de liberação prolongada de 10, 20 e 40mg, que apresentam um sistema de absorção bifásica com duração de 12 horas total do efeito analgésico. Geralmente essas apresentações via oral podem estar acompanhadas de analgésicos ou anti-inflamatórios, agregando um maior alívio da dor e diminuindo as doses resgates muito utilizadas por esses pacientes⁽⁶⁾.

A oxycodona também está indicada para dor crônica e dor oncológica,

assim como os demais opiáceos mencionados. Ela possui uma maior tolerabilidade quando comparada aos outros opiáceos, mesmo em doses mais altas. É indicada também como mais segura e com vantagens terapêuticas por apresentar meia vida maior, sendo seu monitoramento fácil de ser observado, já que sua ação é rápida e não necessita de várias doses ao longo do dia. Sua incidência de eventos adversos é menor, destacando entre eles constipação e náuseas⁽⁵⁻⁷⁾. Estima-se que a oxycodona apresente menos eventos adversos e seja utilizada em doses menores de administração em pacientes com dor aguda no período pós-operatório em comparação aos outros opioides.

Diante do exposto, o presente estudo objetiva avaliar o uso da oxycodona em pacientes com dor aguda no período pós-operatório em comparação aos outros opioides.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo bibliográfico de revisão sistemática, escrito de acordo com as normativas do check list PRISMA⁽⁸⁾.

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados (ECR's) que avaliassem o uso da oxycodona em pacientes com dor aguda no período pós-operatório em comparação aos outros opioides, de acordo com o acrônimo PICO, sendo P = pacientes adultos com dor aguda no período pós-operatório [população]; I = oxycodona [intervenção]; C = comparação aos outros opiáceos [comparador] e O = eventos adversos e dose de administração/intervalo [resultado].

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados que avaliassem o uso da oxycodona em pacientes com dor aguda no período pós-operatório em comparação aos outros opioides. Foram excluídos estudos realizados em animais e estudos realizados in vitro, estudos que o público-alvo era constituído por crianças e/ou não estavam no período

pós-operatório. Foram excluídas também teses e dissertações na íntegra.

Foi realizada uma busca em 20 de setembro de 2018 nas bases de dados Cochrane Library, EMBASE, PubMed e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). Informações sobre ensaios clínicos em andamento foram recuperados por meio do site de ensaios clínicos do Instituto Nacional de Saúde (<http://clinicaltrials.gov>) e através do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - ReBEC (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>). A literatura cinzenta contemplou a busca em sites de Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS), sendo a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS), no National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido) e International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). Referências dos artigos selecionados, incluindo artigos de revisão pertinentes, serão revisados para identificar todos os estudos relevantes. Foi realizada busca manual de referências de ensaios clínicos em revistas relevantes. Não houve restrição de idioma e ano de publicação do artigo. A estratégia de pesquisa básica foi desenvolvida para

PubMed e modificada conforme necessário para outras bases de dados. Foram utilizados os descritores em saúde disponíveis em Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e no Medical Subject Heading (MeSH). Os descritores utilizados incluíram: "Oxycodone", "Pain", "Analgesia", "Pain Management", "Pain, Postoperative". A estratégia de busca base está descrita no Quadro 1.

Para esta revisão, dois pesquisadores (FCD e MRKR) revisaram os títulos e resumos de elegibilidade de forma independente. Discordâncias em relação à seleção dos artigos foram resolvidas por consenso ou discussão com um terceiro investigador. O fluxograma de seleção dos estudos foi criado de acordo com as diretrizes PRISMA⁽⁸⁾.

Dois pesquisadores (FCD e MRKR) extraíram independentemente os dados relevantes de cada artigo de texto completo utilizando formulário padronizado baseado no Cochrane Handbook⁽⁹⁾ com as seguintes informações: características do estudo (desenho, método de randomização); participantes; intervenções; desfechos clínicos (tipos de desfechos mensurados – i.e., dicotômico ou contínuo; efeitos adversos). A seleção

foi comparada para precisão e, quaisquer discrepâncias foram resolvidas por consenso ou discussão com outro investigador.

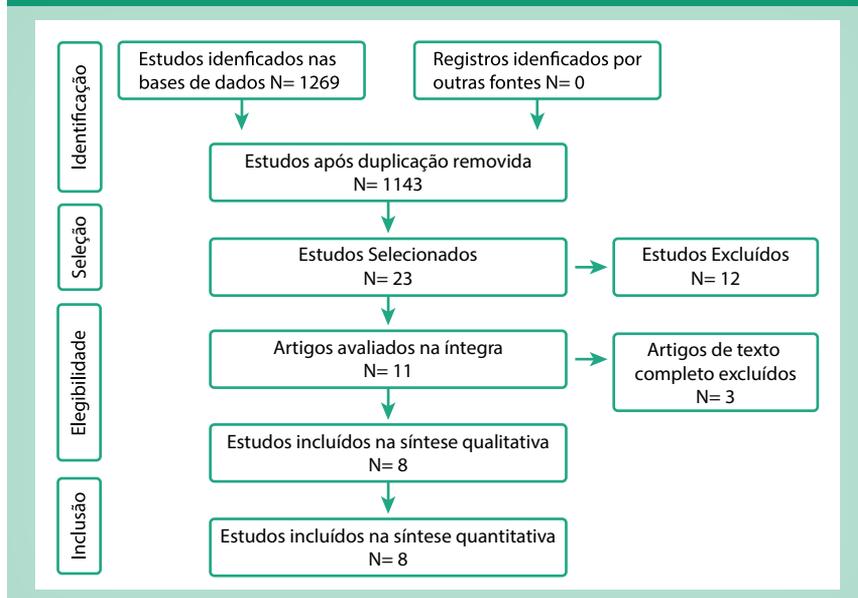
Dois investigadores, de forma independente, avaliaram o risco de viés de cada ECR elegíveis. As discrepâncias foram resolvidas por consenso ou discussão com outro investigador. Foi utilizado como instrumento o formulário adaptado que é recomendado nas Diretrizes para Utilização de Literatura Médica – Fundamentos para a Prática Clínica da Medicina Baseada em Evidências⁽¹⁰⁾ que avalia os seguintes itens: randomização, alocação sigilosa dos pacientes, cegamento do estudo, análise dos pacientes em seus grupos originais de randomização (intenção de tratar), semelhança entre os grupos nos fatores de prognóstico, follow up semelhante entre o grupo controle e intervenção, perdas entre os grupos e conflito de interesse.

Para atingir os objetivos específicos propostos, os artigos selecionados foram alvo de uma análise de conteúdo. Uma análise descritiva dos trabalhos selecionados realizada também de forma independente por dois pesquisadores, permitiu a verificação das seguintes informações: autor e ano, título, local do estudo, população, objetivos, fármacos analisados, resultados e desfechos analisados. Os resultados encontrados nesta análise são apresentados em forma de tabela e descrição.

RESULTADOS

Após pesquisa nas bases de dados eletrônicas de saúde, foram identificadas 1.269 referências. Onze artigos eram potencialmente elegíveis para inclusão nesta revisão e, portanto, foram lidos na íntegra. Após leitura e análise crítica, foram selecionados oito artigos para análise qualitativa e quantitativa (metanálise). A literatura cinzenta não reportou achados de acordo com os critérios de elegibilidade. (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de seleção dos estudos incluídos. Guarulhos, SP, Brasil, 2018



Após a leitura na íntegra, oito estudos preencheram os critérios de inclusão e foram inseridos na presente revisão sistemática⁽¹¹⁻¹⁸⁾. Três estudos foram excluídos por não estarem no período pós-operatório.

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados que avaliassem o tratamento de analgesia com oxicodona comparado a outros opiáceos no período pós-operatório. Fármacos comparados no estudo resumem-se em oxicodona vs morfina^(11-13,17); oxicodona vs fentanil⁽¹⁴⁾; oxicodona vs placebo⁽¹⁵⁾; fentanil e cetorolaco vs oxicodona e cetorolaco⁽¹⁶⁾ e finalmente oxicodona/morfina vs morfina⁽¹⁸⁾.

Curtis et al⁽¹¹⁾ buscaram avaliar a potência de doses únicas de oxicodona e morfina de liberação controlada em pacientes com dor pós-operatório, em estudo randomizado duplo cego, 169 mulheres, com dor moderada a grave após histerectomia abdominal, receberam doses orais únicas de oxicodona de liberação controlada, 20 mg ou 40 mg, ou morfina de liberação controlada, 45 mg ou 90 mg. As avaliações foram feitas aos 30 min, 60 min, depois de hora em hora após a dosagem durante 12 h ou até a correção. Os resultados mais precisos em relação à potência mostraram que a liberação controlada de oxicodona foi 1,8 vezes mais potente do que a de liberação controlada de morfina para o efeito total (95% de limites de confiança 1,09-2,42) e 2,2 vezes mais potente para o efeito máximo (95% de limite de confiança 0,96-4,59). Para as duas doses mais elevadas, o tempo para atingir o pico de alívio era aproximadamente 1 h com tempo mais curto para liberação controlada de oxicodona do que com liberação controlada de morfina. A maioria dos pacientes relatou início da analgesia em 1 h com todas as doses e os efeitos colaterais foram semelhantes com os dois opioides. Em conclusão, a liberação controlada de oxicodona foi duas vezes mais potente do que a libe-

ração controlada de morfina em dose única para dor após o procedimento de histerectomia.

Stahl et al⁽¹²⁾ buscaram comparar se a morfina e a oxicodona têm perfis farmacocinéticos/farmacodinâmicos diferentes, em particular no que diz respeito entre a concentração sanguínea e a analgesia dos mesmos, sendo realizado um estudo randomizado duplo cego com 24 pacientes que fizeram uso de oxicodona 15mg e morfina 30 mg ou placebo. Após administração dos medicamentos, foram realizados testes de dor mecânica, térmica e elétrica na pele e vísceras. As amostras de sangue e as medições da dor foram coletadas no início entre 15, 30, 60, 90 e 120 minutos e, após, caracterizou-se os perfis farmacocinéticos/farmacodinâmicos em estadiamentos não lineares, misturados a um compartimento de efeitos para representação do atraso na concentração-analgesia. A farmacocinética da morfina foi melhor descrita por um modelo de 2 dosagens, enquanto a farmacocinética de oxicodona foi melhor descrita por modelo de 1 dosagem. Em conclusão, pode-se dizer que a oxicodona e a morfina apresentaram propriedades farmacodinâmicas/farmacocinéticas diferentes para a analgesia visceral, enquanto as relações foram semelhantes para a analgesia somática.

Pedersen et al⁽¹³⁾ investigaram os opioides para alívio da dor e efeitos colaterais da morfina versus oxicodona após nefrolitotomia percutânea. Foi elaborado um estudo randomizado duplo cego com a participação de 44 pacientes adultos, onde os mesmos receberam morfina ou oxicodona por via intravenosa como tratamento da dor pós-operatória durante as primeiras 4 horas após a cirurgia, sendo registrados: o consumo de opioides, os escores de dor e os efeitos colaterais (náuseas, tontura, sedação, efeitos respiratórios e pruridos).

Em conclusão, a analgesia produzi-

da nas primeiras 4hs pela oxicodona e pela morfina foram semelhantes, mas a frequência de náuseas foi menor com o uso de morfina, não confirmando a hipótese de que oxicodona seria superior a morfina para dor no pós-operatório de pedra nos rins.

Choi et al⁽¹⁴⁾ compararam a eficácia intravenosa da oxicodona com o fentanil para analgesia após colecistectomia laparoscópica, em um estudo randomizado com 54 pacientes. Como resultado, o tempo de administração do primeiro bolus analgésico foi significativamente maior no grupo oxicodona do que no grupo fentanil ($P < 0,05$). A oxicodona intravenosa diminuiu significativamente o tempo de administração analgésica pós-operatória em comparação com o fentanil intravenoso no presente estudo, devido à sua maior duração de ação. O estudo concluiu que oxicodona alivia a dor no pós-operatório imediato significativamente melhor que o fentanil, além de não estar associada com o aumento de eventos adversos causados nos pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica.

Blumenthal et al⁽¹⁵⁾ avaliaram a aplicação pré-operatória de oxicodona oral de liberação controlada para redução do consumo de morfina no pós-operatório e os efeitos colaterais do opioide após discectomia lombar. O estudo randomizado contou com 40 pacientes adultos programados para discectomia lombar. A medicação do estudo consistiu 20 mg de oxicodona ou um comprimido placebo de igual tamanho, cor e forma. O delineamento do estudo foi duplo-cego sem o conhecimento dos profissionais envolvidos, sendo o farmacêutico do hospital o responsável pela dispensação do medicamento. Como resultado, o consumo de oxicodona no pós-operatório foi significativamente menor em comparação com o grupo placebo. Os escores de dor em repouso, durante a tosse e com movimento, também foram me-

nores nas primeiras 48 horas de pós-operatório no grupo de oxicodona de liberação controlada.

Hwang et al⁽¹⁶⁾ avaliaram a eficácia e os efeitos colaterais da oxicodona e do fentanil na analgesia controlada após a colecistectomia laparoscópica, sendo realizado um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego. A participação no estudo foi de 81 pacientes divididos aleatoriamente em dois grupos; fentanil (10 mcg de fentanil e 1,5 mg de cetorolac) e grupo oxicodona (1 mg de oxicodona e 1,5 mg de cetorolac). Como resultado, foi observado que a dose no grupo oxicodona após 48 h da cirurgia (31,4 ± 16,0 ml) foi significativamente menor do que do grupo fentanil (43,8 ± 23,1 ml, P = 0,009). O grupo oxicodona apresentou mais náuseas após 6 - 24 h após a operação (P = 0,001), mas não houve diferença no escore de satisfação (P = 0,073). Não houve diferença significativa em outros efeitos colaterais e sedação entre os dois grupos.

Joppich et al⁽¹⁷⁾ avaliaram a eficácia e tolerabilidade da morfina versus uma combinação de morfina e oxi-

codona. Foi realizado um estudo duplo-cego, com 40 pacientes incluídos submetidos à cirurgia de substituição total de quadril que desenvolveram dor moderada a grave. Os autores compararam os efeitos adversos com administração de morfina/oxicodona versus morfina sozinha em doses iguais e observou a eficácia analgésica da morfina associada à oxicodona versus morfina sozinha. Como resultado, não houve diferença estatisticamente significativa entre oxicodona e morfina neste estudo. Contudo, os resultados sugerem que a morfina associada à oxicodona produziu alívio da dor moderada a grave e que pode ter reduzido a incidência de náuseas e êmese moderadas do que morfina sozinha. Uma taxa reduzida de dessaturação de oxigênio (90%) com morfina associada à oxicodona em comparação com morfina sozinha foi observada. A eficácia analgésica e o perfil de tolerabilidade ocorreram com menor número de doses da combinação morfina associada à oxicodona.

Lenz et al⁽¹⁸⁾ investigaram os requisitos de dose, alívio da dor e efeitos

colaterais da oxicodona versus morfina após cirurgia com dor visceral. Foi realizado estudo randomizado duplo-cego com 91 mulheres que receberam oxicodona ou morfina antes do término da histerectomia laparoscópica e, em seguida, continuaram com analgesia controlada pelo paciente por 24 horas no pós-operatório. Como resultado, os autores identificaram, através da escala analgésica visual, que os escores para o consumo de oxicodona foram inferiores ao consumo de morfina na primeira hora para dor após a cirurgia, mas mostrou resultados menores em relação a sedação pós-operatória. Não houve diferença significativa para os eventos adversos como prurido, náuseas e vômitos entre os opioides em estudo. Em conclusão, a oxicodona foi mais potente do que a morfina, segundo estudo para aliviar a dor visceral pós-operatória, mas não para sedação.

O Quadro 1 descreve as características do autor e ano, título do artigo, local do estudo, população, objetivo, fármacos comparados no estudo, resultados, desfechos e base de dados que o artigo foi localizado.

Quadro 1. Características e resultados dos estudos incluídos na análise principal. Guarulhos, SP, Brasil, 2018

Autor e Ano	Título do Artigo	Local do estudo	População	Objetivo	Fármacos comparados no estudo	Resultados	Desfechos	Base de Dados
Curtis, G B et al, 1999 ¹¹	Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model	EUA	Estudo Randomizado realizado com mulheres com dor moderada a intensa após histerectomia abdominal N=169	Analisar a potência analgésica relativa de doses únicas de oxicodona oral e morfina	Oxicodona de liberação controlada, 20 mg ou 40 mg vs morfina de liberação controlada, 45 mg ou 90 mg	-Liberação controlada de oxicodona foi 1,8 vezes mais potente do que a de liberação controlada de morfina para o efeito total e 2,2 vezes mais potente para o efeito máximo. -Liberação controlada de oxicodona em doses de 20 mg ou 40 mg foi comparável com a liberação controlada de morfina, em doses de 45 mg ou 90 mg, respectivamente, para o total de pico e efeitos analgésicos. -A maioria dos pacientes relatou início da analgesia em 1 h com todas as doses. -Efeitos colaterais foram semelhantes com os dois opioides.	-Analgesia da medicação Intensidade da dor -Alívio da dor -Eventos adversos	PUBMED

<p>Staahl, C et al., 2008¹²</p>	<p>Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of morphine and oxycodone concentrations and analgesic effect in a multimodal experimental pain model.</p>	<p>Dinamarca</p>	<p>Estudo Randomizado duplo-cego N=24</p>	<p>Investigar se a morfina e a oxicodeona têm perfis farmacocinéticos / farmacodinâmicos diferentes, em particular no que diz respeito ao atraso entre a concentração sanguínea de opioides e a analgesia .</p>	<p>Morfina oral (30 mg) Vs oxicodeona (15 mg) ou placebo</p>	<p>-Estimulação da Pele: Para todas as modalidades de estímulo, os testes pós-hoc não mostraram diferença na potência analgésica para os 2 opioides (P> 0,05). -Estimulação Visceral: Após administração de morfina, o limiar de dor moderado para estimulação mecânica aumentou de 20,3 ± 2,2 mL para 21,7 ± 2,2 mL e de 19,8 ± 2,1 mL para 22,7 ± 1,9 mL após a oxicodeona (F = 101,3; P <0,001). Para a modalidade térmica, a oxicodeona era mais potente que a morfina. O limiar moderado de dor para repetir a estimulação elétrica aumentou de 21,6 ± 2,5 para 25,8 ± 3,0 após a morfina e de 20,1 ± 1,5 para 24,8 ± 2,8 após a oxicodeona (F = 20,1; P <0). Não foram encontradas relações importantes de covariância para qualquer dos fármacos.</p>	<p>-Testes de dor mecânicas, térmicas e elétricas foram realizadas na pele e vísceras</p>	<p>PUBMED</p>
<p>Pedersen, K. V et al., 2013¹³</p>	<p>Morphine versus oxycodone analgesia after percutaneous kidney stone surgery</p>	<p>Dinamarca</p>	<p>Estudo Randomizado duplo cego N=44 Pacientes em pós-operatório de cálculo renal.</p>	<p>Comparar a potência analgésica e os efeitos colaterais da oxicodeona versus morfina após cirurgia percutânea de cálculos renais.</p>	<p>Oxicodeona vs Morfina</p>	<p>Náuseas foi significativamente menos frequente com morfina (P = 0,03), sendo o restante igual entre as medicações. Resultado: Oxicodeona produziu analgesia semelhante nas primeiras 4 hs após a cirurgia, mas a frequência de náuseas foi significativamente menor no paciente relatado com morfina. .</p>	<p>-Sedação -Tonturas -Nauséas -Efeitos respiratórios</p>	<p>PUBMED</p>
<p>Choi, Y et al., 2015¹⁴</p>	<p>Efficacy of early intravenous bolus oxycodone or fentanyl in emergence from general anesthesia and postoperative analgesia following laparoscopic cholecystectomy: A randomized trial</p>	<p>Coréia</p>	<p>Estudo Randomizado N= 54 pacientes adultos (com idade ≥ 18 anos) submetidos a colecistectomia laparoscópica</p>	<p>Comparar prospectivamente a eficácia do bolus intravenoso precoce de oxicodeona ou fentanil no fornecimento de analgesia na emergência da anestesia geral após colecistectomia laparoscópica.</p>	<p>Oxicodeona 0,08 mg / kg) Vs Fentanil 1 µg / kg de</p>	<p>As pontuações da escala analógica visual para a dor foram significativamente menores no grupo que recebeu oxicodeona (n=28) comparado ao grupo que recebeu fentanil F (n=26). O tempo para a primeira dose de analgesia foi significativamente maior no grupo que recebeu oxicodeona. Não houve diferenças significativas entre os grupos na incidência de efeitos secundários.</p>	<p>-Dor pós-operatória -Recuperação -Náuseas e vômitos. -Dose de analgesia. -Frequência cardíaca</p>	<p>PUBMED</p>

<p>Blumenthal, S et al., 2007 ¹⁵</p>	<p>Postoperative Intravenous Morphine Consumption, Pain Scores, and Side Effects with Perioperative Oral Controlled-Release Oxycodone After Lumbar Discectomy</p>	<p>Zurique</p>	<p>Estudo Randomizado N=40 Pacientes que realizaram discectomia lombar eletiva</p>	<p>Avaliar a aplicação perioperatória de oxicodona de liberação controlada oral para reduzir o consumo de morfina no pós-operatório após a discectomia lombar.</p>	<p>20 mg de oxicodona de liberação controlada oral Vs placebo</p>	<p>-O consumo de morfina IV no pós-operatório foi significativamente T0-T24 (26, 10 mg vs 52, 29 mg) e T24-T48 (13, 8 mg vs 33, 18 mg) de Oxicodona de liberação controlada em comparação com o grupo placebo. -Os escores de dor em repouso, durante a tosse e com movimento foram significativamente menores durante as primeiras 48 horas de pós-operatório no grupo de oxicodona de liberação controlada. -As náuseas e vômitos pós-operatórios foram significativamente reduzidos nas primeiras 24 h no grupo de oxicodona de liberação controlada. -Grupo de oxicodona de liberação controlada também experimentou uma recuperação significativamente mais precoce da função intestinal e teve uma maior satisfação do doente com a terapia da dor.</p>	<p>- complicações cirúrgicas - consumo total do medicamento - dor em repouso, durante a tosse e com Movimento - eventos adversos -náusea e vômito - primeiro movimento intestinal dentro das primeiras 48 h - Satisfação do paciente com a terapia da dor 72 h no pós-operatório</p>	<p>PUBMED</p>
<p>Hwang, BY et al., 2014 ¹⁶</p>	<p>Oxycodone vs. Fentanyl Patient-Controlled Analgesia after Laparoscopic Cholecystectomy</p>	<p>Coreia</p>	<p>Estudo Randomizado N=81 Pacientes que realizaram colecistectomia laparoscópica</p>	<p>Avaliar a eficácia e os efeitos colaterais da oxicodona e fentanil na analgesia controlada pelo paciente (APC) após colecistectomia laparoscópica</p>	<p>Fentanil: 10 mcg mais 1,5 mg de Cetorolaco e o grupo oxicodona recebeu 1 mg e 1,5 mg de Cetorolaco em bolus</p>	<p>A dose acumulativa da bomba de PCA do grupo de oxicodona a 48 h (31,4 ± 16,0 mL) foi significativamente menor que o grupo de fentanil (43,8 ± 23,1 mL, P = 0,009). O grupo oxicodona mostrou mais náuseas entre 6 - 24 h após a operação (P = 0,001), mas não houve diferença na pontuação da satisfação (P = 0,073), nem houve diferenças significativas nos outros efeitos colaterais, sedação e pontuação NRS entre os dois grupos. Efeitos colaterais como vômitos, cefaléia, tremores, prurido e depressão respiratória no grupo oxicodona não foram significativamente diferentes daqueles no grupo fentanil.</p>	<p>-eficácia: -Dor em repouso -Dor durante a tosse -Eventos adversos</p>	<p>PUBMED</p>

<p>Joppich, R et al. 2012¹⁷</p>	<p>Analgesic Efficacy and Tolerability of Intravenous Morphine Versus Combined Intravenous Morphine and Oxycodone in a 2-Center, Randomized, Double-Blind, Pilot Trial of Patients With Moderate to Severe Pain After Total Hip Replacement</p>	<p>Colônia</p>	<p>Estudo Randomizado duplo-cego N=40 Pacientes submetidos à substituição total do quadril</p>	<p>Avaliar a eficácia e tolerabilidade da morfina IV versus uma combinação de morfina IV e oxicodona IV na proporção de 1: 1</p>	<p>Oxicodona/ Morfina vs Morfina</p>	<p>-Média (SD) do período de medicação em 65 min foi de 1,8 para a morfina sozinha versus 2,7 (1,5) para a morfina / oxicodona IV (P <0,12). -Final de Período medição, os escores médios de intensidade de dor foram de 3,1 (1,8) para o grupo de morfina / oxicodona IV e de 3,2 (2,1) para o grupo de morfina IV (diferença não significativa). -Escala Global de Avaliação da Medicação, 67% dos pacientes que receberam morfina / oxicodona IV relataram boa a excelente melhora global (ou seja, experimentaram boa a muito boa dor alívio) em comparação com 53% dos que receberam morfina IV sozinho (MannWhitney U teste, P 0,50). -O número médio de doses foi de 12 (intervalo, 5-13) para morfina IV / oxicodona e 12 (intervalo, 1-13) para morfina IV sozinha. Náusea em 10% do grupo IV morfina / oxicodona e 16% do grupo com morfina IV apresentaram emese. -Dois pacientes do grupo com morfina / oxicodona IV e 4 no grupo IV com morfina isolada experimentaram dessaturação de oxigênio.</p>	<p>-efeitos adversos -eficácia</p>	<p>PUBMED</p>
<p>Lenz, H et al. 2009¹⁸</p>	<p>A Comparison of Intravenous Oxycodone and Intravenous Morphine in Patient-Controlled Postoperative Analgesia After Laparoscopic Hysterectomy</p>	<p>Noruega</p>	<p>Estudo Randomizado Com 91 mulheres que receberam ao término da histerectomia laparoscópica a intervenção ou placebo com continuidade de 24 horas no pós-operatório.</p>	<p>Investigar a dosagem, analgesia e efeitos colaterais da oxicodona versus morfina após a cirurgia com dor visceral.</p>	<p>Oxicodona 0,07 mg/ kg vs Morfina 0,07 mg/kg</p>	<p>As pontuações da escala analógica visual de dor em repouso e durante a tosse foram significativamente menores aos 30 min e 1 h após a cirurgia no Grupo oxicodona. Da dor em repouso foi de 222 mm/h no Grupo Oxicodona e de 227 mm/h no Grupo Morfina (P=0,59) e de tosse 567 mm h no Grupo O e 429 mm no Grupo M,(P= 0,35). -Nível de sedação total pós-operatório foi significativamente menor no Grupo Oxicodona comparado com o Grupo Morfina, P 0,006. -Não houve diferenças significativas na incidência de náuseas, vômitos ou prurido.</p>	<p>-Necessidades de dose -Alívio da dor -Efeitos colaterais</p>	<p>PUBMED</p>

Risco de viés

A avaliação do risco de viés encontra-se sumarizado no Quadro 2. Para o parâmetro randomização, observou-se que todos⁽¹¹⁻¹⁸⁾ os estudos eram randomizados, sendo com alocação sigilosa dos pacientes em cinco^(12,14,15,17,18) estudos e não sigilosa em um⁽¹³⁾ estudo. Dois estudos^(11,16) não reportaram o processo sigiloso de alocação.

A análise dos pacientes em seus grupos originais de randomização foi pre-

servada em dois^(14,17) estudos e nos demais^(11-13,15,16,18) estudos não.

Quanto à semelhança entre os grupos nos fatores de prognóstico nos grupos controle e intervenção, todos⁽¹¹⁻¹⁸⁾ os estudos inseridos na análise referem haver.

Também houve cegamento em todos os estudos⁽¹¹⁻¹⁸⁾ e follow up semelhante entre o grupo controle e intervenção em todos⁽¹¹⁻¹⁸⁾.

Referente às perdas, um⁽¹¹⁾ estudo apresentou perdas significativas e os demais⁽¹²⁻¹⁸⁾

as perdas foram balanceadas (considerado perdas >5% como significativa).

Para os parâmetros de estimativa de precisão para os efeitos do tratamento, semelhança aos pacientes de interesse e desfechos apresentados pelo estudo relevantes clinicamente, todos⁽¹¹⁻¹⁸⁾ os estudos mostram-se favoráveis a estes domínios. Os potenciais conflitos de interesse foram declarados em seis^(11,13,14,16-18) estudos e em dois^(12,15) não houve declaração.

Quadro 2. Formulário de Avaliação de Qualidade de Estudos Clínicos Randomizados. Guarulhos, SP, Brasil, 2018

Parâmetros	Curtis, G B et al, 1999	Staahl, C et al., 2008	Pedersen, K. V et al., 2013	Choi, Y et al., 2015	Blumenthal, S et al., 2007	Hwang, BY et al., 2014	Joppich, R et al. 2012	Lenz, H et al. 2009
O estudo foi randomizado	S	S	S	S	S	S	S	S
A alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa?	NR	S	N	S	S	NR	S	S
Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados (a análise foi por intenção de tratar)?	N	N	N	S	N	N	S	N
Os pacientes dos dois grupos eram semelhantes com relação a fatores de prognóstico previamente conhecidos?	S	S	S	S	S	S	S	S
O estudo foi cego?	S	S	S	S	S	S	S	S
Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente?	S	S	S	S	S	S	S	S
As perdas foram significativas?	ND(Perda de 9%)	N	N	N	N	N	N	N
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento?	S	S	S	S	S	S	S	S
Os pacientes do estudo são semelhantes aos de interesse?	S	S	S	S	S	S	S	S
Os desfechos apresentados pelo estudo são relevantes clinicamente?	S	S	S	S	S	S	S	S
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	S	N	S-Patrocinado pela indústria	S	N	S	S Metade dos funcionários eram provenientes da indústria	S Metade recebeu honorários provenientes da indústria

Fonte: Formulário adaptado de GUYATT G, RENNIE D. Diretrizes para Utilização de Literatura Médica – Fundamentos para a Prática Clínica da Medicina Baseada em Evidências. Ed. Artmed, Porto Alegre, 2006 (conforme sugestão das Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos – Anexo H - Ministério da Saúde – 2011) Nota: Legenda: S: Si; N: Não; NR: Não relatado

DISCUSSÃO

Na literatura, esta é a segunda revisão sistemática que buscou avaliar o uso da oxicodona em pacientes com dor aguda no período pós-operatório em comparação aos outros opioides.

A primeira refere-se a uma revisão sistemática da Cochrane database, que objetivou avaliar a eficácia, a duração da ação e os eventos adversos associados à oxicodona oral em dose única, com ou sem paracetamol, na dor pós-operatória aguda em adultos e concluiu que a dose única de oxicodona é um analgésico eficaz na dor aguda pós-operatória em doses acima de 5 mg; a oxicodona é duas a três vezes mais forte que a codeína. A eficácia aumenta quando combinada com paracetamol. Oxicodona 10 mg mais paracetamol 650 mg fornecem boa analgesia e pode ser comparável aos anti-inflamatórios não esteróides comumente usados, com o benefício de maior duração da ação.

Na presente revisão, que incluiu 8 ERC's, a ação da oxicodona comparada a

morfina foi considerada superior em três estudos^(11,17,18) e igual em dois^(12,13) estudos. A oxicodona comparada ao fentanil foi considerada melhor em dois^(14,16) estudos. Na comparação com o placebo, a oxicodona também se sobressaiu positivamente⁽¹⁵⁾.

Porém, estes resultados devem ser interpretados com cautela, visto que a análise da qualidade dos estudos inseridos demonstra domínios importantes que se apresentam deficientes nos estudos.

A presente revisão sistemática possui limitações, sendo a principal relacionada ao pequeno número de ensaios clínicos e pacientes incluídos na análise. A opção por inserir apenas ECR também pode ser fator limitante para as análises, porém a escolha foi pautada na busca por estudos que reportassem o melhor delineamento para obter a melhor evidência disponível.

Pode-se dizer que a variabilidade das cirurgias para quais os estudos selecionados reportam, bem como as variações de associação medicamentosa da oxicodona pode ser fator de confundimento nas análises.

Na comparação da oxicodona e morfina, a participação da indústria ocorreu em três^(13,17,18) estudos e pode sugerir fator de predileção para os resultados.

CONCLUSÃO

Não foram encontradas evidências robustas e convergentes que indiquem a superioridade da oxicodona quando comparada a outros opioides, especialmente referente aos seus eventos adversos e dose de administração.

Os resultados dos estudos demonstram que o uso da oxicodona é um analgésico eficaz na dor pós-operatória aguda para pacientes com dor moderada a grave, quando necessário à administração contínua de um opioides por período prolongado, entretanto, mais estudos devem ser realizados comparando a eficácia da oxicodona com outros opioides, como morfina, fentanil e tramadol, bem como a realização de avaliações econômicas, para que junto, possa haver análise de recursos monetários. 🐦

Referências

- Pimenta CAM, et al. Controle da dor no pós-operatório. *Rev Esc Enf USP*. 2001; 35(2):180-3.
- Siqueira JTT, Annes AH. Quando a dor se torna uma doença em si. Sociedade Brasileira para estudo da dor – SBED. São Paulo, 2013.
- EPEC-O: Participants Handbook, Oxford Textbook of Palliative Medicine. 2. Ed. Oxford: EPEC-O; 2005.
- Raffa RB, et al. Oxycodone combinations for pain relief. *Drugs Today*. Barcelona. June 2005.
- Wiermann EG, et al. Consenso Brasileiro sobre Manejo da Dor Relacionada ao Câncer. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*. 2014; 38:131-142.
- Gozzani JL. Opióides e Antagonistas. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 1994 jan-fev; 44(1).
- Sousa AM, Ashmawi HA. O efeito analgésico de tramadol não é mediado por receptores opióides na dor de ratos no pós-operatório imediato. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2015 abr; 186-190.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009; 151:W65-94.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. Part 2: General methods for Cochrane reviews > 7 Selecting studies and collecting data > 7.6 Extracting data from reports. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Guyatt G, Rennie D. *Diretrizes para Utilização de Literatura Médica – Fundamentos para a Prática Clínica da Medicina Baseada em Evidências*. Ed. Artmed: Porto Alegre; 2006 (conforme sugestão das Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos – Anexo H - Ministério da Saúde – 2011).
- Curtis GB, et al. Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. *Eur. J Clin. Pharmacol*. 1999 Mar; 55:425-429.
- Stahl C, et al. Pharmacokinetic – Pharmacodynamic Modeling of Morphine and Oxycodone concentrations and Analgesic effect in a multimodal experimental pain model. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2008; 48:619-63.
- Pedersen KV, et al. Morphine versus oxycodone analgesia after percutaneous kidney stone surgery. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2013 Jul.
- Choi Y, et al. Efficacy of early intravenous bolus oxycodone or fentanyl in emergence from general anesthesia and postoperative analgesia following laparoscopic cholecystectomy: a randomized trial. *Journal of International Medical Research*. 2015; 43(6):809-818.
- Blumenthal S, et al. Postoperative intravenous morphine consumption, pain scores and side effects with perioperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy. *International Anesthesia Research Society*. 2007 Jul; 105(1).
- Hwang BY, et al. Oxycodone vs. Fentanyl patient-controlled analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *International Journal of Medical Sciences*. 2014; 11:658-662.
- Joppich R, et al. Analgesic efficacy and tolerability of intravenous morphine versus combined intravenous morphine and oxycodone in a 2-Center, randomized, double-blind, pilot trial of patients with moderate to severe pain after total hip replacement. *Clinical Therapeutics*. 2012; 34(8).
- Lenz H, et al. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *International Anesthesia Research Society*. 2009 Oct; 109(4).
- Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009; Issue 3. Art. No.: CD002763.