



Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen<sup>1,2</sup> , Antonio Paulo Nassar Júnior<sup>3</sup> , Fábio Holanda Lacerda<sup>1,2,3</sup>, Carla Marchini Dias da Silva<sup>1,3</sup>, Vanessa Tota de Souza<sup>1</sup>, Eliana Vieira do Nascimento Martins<sup>1</sup>, Ana Tarina Alvarez Lopes<sup>1</sup>, Carlos Eduardo Brandão<sup>1,3</sup>, Lucas Fernandes de Oliveira<sup>1,3</sup>

# Implantação de um protocolo de manejo de dor e redução do consumo de opioides na unidade de terapia intensiva: análise de série temporal interrompida

*Pain management protocol implementation and opioid consumption in critical care: an interrupted time series analysis*

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital da Luz - São Paulo (SP), Brasil.
2. Unidade de Terapia Intensiva Clínica, Disciplina de Emergências Clínicas, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
3. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital AC Camargo Cancer Center - São Paulo (SP), Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o impacto de um protocolo de manejo da dor e redução do consumo de opioides no consumo geral de opioides e nos desfechos clínicos.

**Métodos:** Estudo em centro único, quasi-experimental, retrospectivo, de coortes antes e depois. Utilizamos uma série temporal interrompida para analisar as alterações no nível e na tendência de utilização de diferentes analgésicos. Foram usadas comparações bivariadas nas coortes antes e depois, regressão logística e regressão quantílica para estimativas ajustadas.

**Resultados:** Incluímos 988 pacientes no período pré-intervenção e 1.838 no período pós-intervenção. O consumo de fentanil teve ligeiro aumento gradual antes da intervenção ( $\beta = 16$ ; IC95% 7 - 25;  $p = 0,002$ ), porém diminuiu substancialmente em nível com

a intervenção ( $\beta = -128$ ; IC95% -195 - -62;  $p = 0,001$ ) e, a partir de então, caiu progressivamente ( $\beta = -24$ ; IC95% -35 - -13;  $p < 0,001$ ). Houve tendência crescente de utilização de dipirona. A duração da ventilação mecânica foi significativamente menor (diferença mediana: -1 dia; IC95% -1 - 0;  $p < 0,001$ ), especialmente para pacientes mecanicamente ventilados por períodos mais longos (diferença no 50º percentil: -0,78; IC95% -1,51 - -0,05;  $p = 0,036$ ; diferença no 75º percentil: -2,23; IC95% -3,47 - -0,98;  $p < 0,001$ ).

**Conclusão:** Um protocolo de manejo da dor conseguiu reduzir o consumo de fentanil na unidade de terapia intensiva. Esta estratégia se associou com menor duração da ventilação mecânica.

**Descritores:** Dor; Avaliação da dor; Analgésicos opioides/efeitos adversos; Dipirona; Unidades de terapia intensiva

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 16 de fevereiro de 2019

Aceito em 11 de julho de 2019

### Autor correspondente:

Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen  
Instituto Central, Hospital das Clínicas  
Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo  
Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 6º andar,  
sala 6.040  
CEP: 05403-000 - São Paulo (SP), Brasil  
E-mail: brunobesen@yahoo.com.br

**Editor responsável:** Márcio Soares

DOI: 10.5935/0103-507X.20190085

## INTRODUÇÃO

As sensações desconfortáveis são comuns em pacientes admitidos a unidades de terapia intensiva (UTIs). A dor responde por grande parte dos sintomas, e seus efeitos podem ser deletérios não apenas em curto,<sup>(1)</sup> mas também em longo prazo.<sup>(2)</sup> As diretrizes da *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) relativas à dor recomendam abordagem proativa da dor, o que inclui (1) avaliação da dor com escalas validadas, (2) uso de opioides como terapia de primeira linha para a dor e (3) analgesia multimodal para diminuir o uso de opioides em determinados cenários.<sup>(3)</sup>

O manejo da dor na UTI pode ser difícil por algumas razões. A farmacocinética dos analgésicos opioides e não opioides está alterada devido às disfunções orgânicas,<sup>(4)</sup> além do que os pacientes frequentemente também apresentam instabilidade hemodinâmica. Isto leva à escolha do fentanil como opioide de primeira linha na terapia intensiva, em razão de suas propriedades



farmacocinéticas e estabilidade hemodinâmica em comparação à morfina.<sup>(5,6)</sup>

O uso de opioides - e de fentanil, em particular - não é isento de complicações. O uso excessivo de opioides pode levar a sintomas do tipo intoxicação, já que o fentanil está sujeita a uma alta meia-vida contexto-dependente, quando infundida por longos períodos.<sup>(4,6)</sup> Certos efeitos adversos podem ter impacto negativo no desmame da ventilação mecânica (VM), como desregulação do *drive* respiratório, levando a elevados volumes corrente e baixas frequências respiratórias,<sup>(7)</sup> e redução do nível de consciência.<sup>(8)</sup>

A dor na terapia intensiva tem características adicionais que podem não se beneficiar do uso de infusão contínua de opioides em alta dose. A dor e o desconforto são frequentemente relacionados com causas mecânicas, como impactação fecal, retenção urinária, tração de dispositivos e posição do paciente no leito - fatores que não são adequadamente tratados e podem até piorar com o uso de opioides. A dor é também mais intensa durante procedimentos,<sup>(9)</sup> o que pode significar melhor benefício com a utilização de fármacos em bólus, em vez de infusão contínua em doses elevadas.

Assim, nosso objetivo primário foi avaliar, em uma única unidade de terapia intensiva, a implantação de uma rotina de manejo da dor e avaliar seu impacto no consumo geral de fentanil. Além disto, avaliamos os desfechos rotineiramente medidos para avaliar os benefícios potenciais de uma estratégia de redução de custos relacionados ao consumo de opioides.

## MÉTODOS

Este foi um estudo retrospectivo, quasi-experimental, conduzido em um único centro, na modalidade de coortes antes-depois. O Comitê de Ética em Pesquisa dispensou a necessidade de se obter assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em razão da natureza retrospectiva do ensaio (aprovação do Comitê de Ética: 1.700.252/CAAE: 58827116.0.0000.5533). O presente manuscrito cumpre as diretrizes STROBE.

A UTI do Hospital da Luz é mista e conta com 20 leitos. A equipe da unidade inclui um médico para cada cinco leitos durante a manhã, e um médico para cada dez leitos no período da tarde, turnos noturnos e finais de semana; um enfermeiro para cada sete leitos durante o dia e para cada dez leitos no turno da noite, um técnico de enfermagem para cada dois leitos e um fisioterapeuta para cada dez leitos. Visitas multidisciplinares são realizadas a cada dia para estabelecer os objetivos diários do tratamento.

Até setembro de 2014, a estratégia de manejo da dor para pacientes mecanicamente ventilados se baseava em infusão de fentanil em alta concentração (50µg/mL), uma prática comum no Brasil. Em outubro de 2014, um dos autores implantou um novo protocolo de manejo da dor, consistindo em:

1. Avaliação sistemática da dor com utilização de escalas validadas e padronizadas de dor: escala numérica para pacientes capazes de comunicar-se ou escala comportamental de dor (*Behavioral Pain Scale* - BPS) para pacientes que não podiam ser avaliados de outra forma.<sup>(10,11)</sup>
2. Uso regular de dipirona como adjuvante para analgesia.
3. Uso de soluções diluídas de fentanil (10µg/mL), começando com 10 - 20µg/hora quando necessário e utilizando bólus (10 - 50µg) antes de procedimentos dolorosos, conforme necessário, como aspiração traqueal.
4. Treinamento da equipe quanto às doses equianalgésicas de fentanil e morfina (10µg de fentanil = 1mg de morfina).

A população do estudo para avaliar os desfechos clínicos compreendeu todos os pacientes admitidos durante o período do estudo. Definimos a coorte “antes” como os pacientes admitidos à UTI entre 1º de janeiro de 2014 e 30 de setembro de 2014. Definimos a coorte “depois” como os pacientes admitidos à UTI entre 1º de novembro de 2014 e 31 de dezembro de 2015. Excluimos os pacientes admitidos durante outubro de 2014 da análise dos desfechos clínicos, por ser o mês de implantação desta mudança cultural, o que poderia trazer efeitos da cultura prévia para a análise da coorte “depois”. Excluimos também da análise de desfechos clínicos os pacientes que foram readmitidos à UTI. Considerando-se a natureza retrospectiva do estudo, não houve cálculo formal do tamanho da amostra.

O desfecho primário foi o consumo de analgésicos, que foi analisado no agregado. Os desfechos secundários foram desfechos clínicos medidos individualmente e os custos agregados relacionados a analgésicos.

Obtivemos da base de dados do hospital as variáveis relacionadas ao consumo mensal de analgésicos, tanto opioides quanto não opioides: morfina (intravenoso - IV, ampolas de 2 e 10mg), fentanil (IV, ampolas de 500µg), tramadol (IV, ampolas de 100mg), dipirona (IV, ampolas de 1g) e cetoprofeno (IV, ampolas de 100mg). Construímos as taxas mensais com base em pacientes-dias na UTI e dias de VM como denominadores. Para esta análise, não excluimos nenhuma das admissões à UTI e consideramos todos

os pacientes para criar os denominadores (pacientes-dias para UTI e VM). Também medimos os custos relacionados a cada unidade para obter avaliação bruta dos custos mensais relacionados ao consumo de analgésicos. Não medimos os custos relacionados ao preparo dos fármacos, como seringas, agulhas e fluidos de diluição.

Coletamos os dados de todos os pacientes durante os períodos do estudo a partir da base de dados de qualidade da UTI (Epimed Monitor), que foram registrados por enfermeiro treinado durante o período do estudo e rotineiramente auditados quanto à precisão, conforme previamente descrito.<sup>(12)</sup> As variáveis basais avaliadas incluíram: idade, sexo, *Simplified Acute Physiology score 3* (SAPS 3), *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), *status* funcional pré-internação, escore de comorbidades de Charlson e tipo de admissão. Os dados relativos ao uso de vasopressores, VM e terapia de substituição renal foram obtidos a partir da base de dados (a 24 horas ou a qualquer momento durante a permanência na UTI). Os desfechos medidos foram mortalidade na UTI, no hospital, tempo de permanência na UTI, tempo de permanência no hospital, duração da VM, utilização de nutrição parenteral a qualquer momento durante a permanência na UTI (como indicador de disfunção gastrointestinal grave), e terapia de substituição renal após 24 horas de permanência na UTI (como indicador de potencial nefrotoxicidade relacionada à dipirona). Também obtivemos o número de extubações acidentais a partir da base de dados de relato de eventos adversos.

### Análise estatística

Analisamos o consumo mensal de analgésicos como uma análise de série temporal.<sup>(13)</sup> Comparamos a taxa média de consumo mensal nos dois períodos do estudo por meio de análise bivariada padrão com utilização dos testes *t* ou *rank-sum* de Wilcoxon, conforme adequado. Construímos um modelo de regressão linear segmentada para avaliar três diferentes aspectos das séries temporais:

$y = \beta_0 + \beta_1 * \text{tempo} + \beta_2 * \text{nível} + \beta_3 * (\text{tempo} * \text{intervenção})$ ; onde:

- $\beta_1$  = inclinação da curva de tendência de utilização antes da intervenção (entre janeiro e outubro de 2014).
- $\beta_2$  = alteração no nível de utilização de analgésicos quando a intervenção foi implantada (outubro de 2014).
- $\beta_3$  = inclinação da curva de tendência de utilização após a intervenção (entre novembro de 2014 e dezembro de 2015).

Utilizamos o método de Prais-Winsten para avaliar autocorrelação de primeira ordem na análise primária. Avaliamos a estatística de Durbin-Watson, o teste alternativo de Durbin e  $R^2$  ajustado, para avaliar a adequação do modelo.

As variáveis clínicas foram analisadas inicialmente com o teste exato de Fisher para variáveis categóricas. As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade com o teste de Shapiro-Wilk e analisadas com testes *t* não pareados ou teste *rank-sum* de Wilcoxon, conforme apropriado. Para obter interpretação significativa das variáveis com distribuição não-normal, calculamos as diferenças medianas com intervalos de confiança de 95% (IC95%) obtidos com o estimador de Hodges-Lehmann. Secundariamente, para proporcionar estimativas ajustadas, avaliamos os desfechos binários (mortalidade na UTI, mortalidade no hospital e terapia de substituição renal após 24 horas da admissão à UTI), por meio de um modelo de regressão logística multivariada ajustada para variáveis de confusão na avaliação basal. Construímos todos os modelos com as variáveis clínicas relevantes disponíveis na avaliação basal, para ajustar quanto a variáveis de confusão (SAPS 3, *status performance*, utilização de vasopressores em 24 horas e uso de VM em 24 horas). Utilizamos regressão quantílica (nos percentis 25, 50 e 75) para avaliar o impacto do período de intervenção na duração da VM, já que existia uma variável altamente não-normal que impedia análise de regressão linear.<sup>(14)</sup> Os erros padrão foram estimados com utilização de 1.000 replicações *bootstrap* e ajustamos apenas para SAPS 3 e *status performance*, para permitir convergência do modelo. Todas as análises ajustadas foram com casos completos, já que tivemos menos de 1% de dados faltantes. Todas as análises foram conduzidas com nível alfa de 0,05. Utilizamos o programa Stata SE 14.2 para realizar todas as análises.

### RESULTADOS

Durante o período do estudo, foram admitidos 3.257 pacientes. Excluímos 134 pacientes admitidos em outubro e 286 pacientes que foram readmitidos (Figura 1). Incluímos 988 pacientes no período pré-intervenção e 1.838 pacientes no período pós-intervenção. Os pacientes no período pós-intervenção eram ligeiramente mais idosos, foram admitidos mais predominantemente por razões clínicas, tinham SAPS 3 ligeiramente mais elevados, eram menos funcionalmente independentes e menos frequentemente receberam VM (Tabela 1).

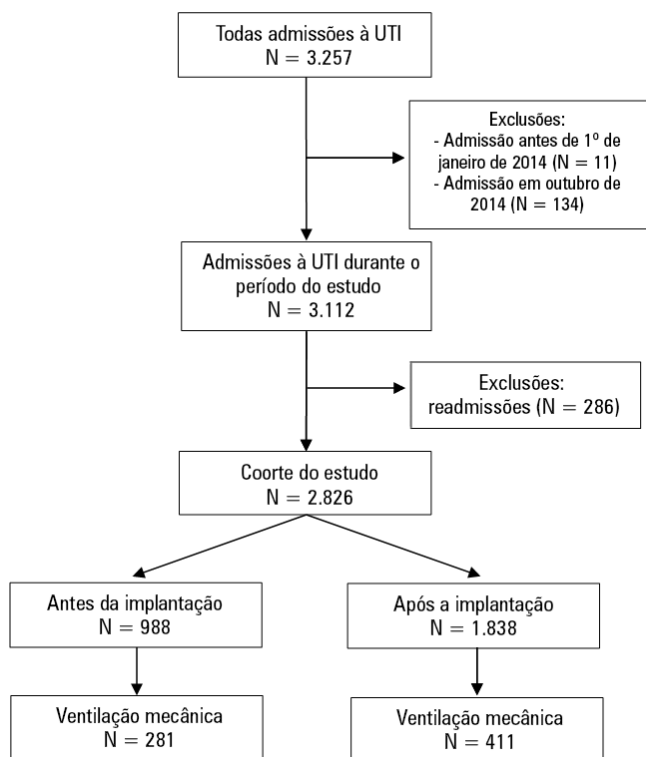


Figura 1 - Fluxograma dos participantes no estudo. UTI - unidade de terapia intensiva.

## Desfecho primário - Análise de séries temporais

A inspeção visual dos gráficos construídos em relação às séries temporais (Figuras 1S e 2S - Material suplementar) revela duas tendências principais: um aumento no uso de dipirona, e uma redução no consumo de fentanil. Na análise de regressão segmentada por pacientes-dias na UTI, ocorreu tendência a crescimento do uso de fentanil antes da intervenção ( $\beta = 16$ ; IC95% 7 - 25;  $p = 0,002$ ), que diminuiu em nível ( $\beta = -128$ ; IC95% -195 - -62;  $p = 0,001$ ) e, então, em queda para uma tendência decrescente ( $\beta = -24$ ; IC95% -35 - -13;  $p < 0,001$ ) (Tabela 2, Figura 2). Na análise por dias de VM, os resultados foram comparáveis.

Quanto à dipirona, não houve qualquer tendência significativa antes da intervenção nem ocorreu alteração em seu nível no mês da intervenção, porém a inclinação da curva após a intervenção foi significativa e demonstrou tendência de crescimento na utilização deste analgésico (Tabela 3).

Dentre outros analgésicos, apenas morfina 2mg teve tendência crescente de utilização após a intervenção - modificação na inclinação da curva (Tabela 1S - Material suplementar). Outros analgésicos não mostraram qualquer

Tabela 1 - Características da amostra

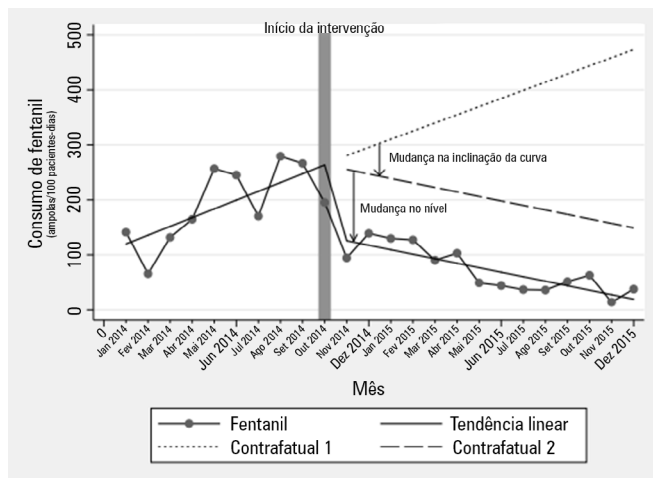
Variável	Pré-intervenção N = 988	Pós-intervenção N = 1.838	Valor de p
Idade	56 (18)	58 (20)	0,012*
Sexo masculino	437 (44,5)	770 (42,3)	0,259†
Tipo de admissão			< 0,001†
Clínica	614 (62,2)	1,284 (69,9)	
Cirurgia eletiva	299 (30,3)	416 (22,6)	
Cirurgia de emergência	75 (7,6)	138 (7,5)	
SAPS 3	44,2 (17,5)	45,5 (15,7)	0,045*
Escore SOFA <sup>‡</sup>	1 [0 - 4]	1 [0 - 4]	0,743 <sup>§</sup>
Escore Charlson de comorbidade	2 [0 - 3]	2 [0 - 3]	0,258 <sup>§</sup>
Funcionalidade pré-morbidade			< 0,001†
Independente	892 (90,3)	1,559 (84,8)	
Assistência parcial	44 (4,4)	117 (6,4)	
Restrito ao leito	52 (5,3)	162 (8,8)	
Suporte aos órgãos			
Vasopressores	258 (26,1)	379 (20,6)	0,001†
Ventilação mecânica	281 (28,4)	411 (22,4)	< 0,001†
Terapia de substituição renal	61 (6,2)	120 (6,5)	0,748†

SAPS - Simplified Acute Physiology Score; SOFA - Sequential Organ Failure. \* Teste t; † teste exato de Fisher; ‡ avaliação durante as primeiras 24 horas após admissão à unidade de terapia intensiva; § teste de Wilcoxon rank-sum. Resultados expressos por média (desvio padrão), n (%) e mediana [P25 - P75].

**Tabela 2** - Análise de séries temporais interrompidas de mensuração do consumo de analgésicos\*

Variável	Tendência antes da intervenção ( $\beta_1$ )			Modificação no nível ( $\beta_2$ )			Tendência após a intervenção ( $\beta_3$ )			R <sup>2</sup> modelo ajustado
	Média	IC95%	Valor de p	Média	IC95%	Valor de p	Média	IC95%	Valor de p	
Fentanil (ampolas)										
Por mês	74	28 - 119	0,003	-546	-878 - -213	0,003	-112	-167 - -58	< 0,001	0,70
Por 100 pacientes-dias	16	7 - 25	0,002	-128	-195 - -62	0,001	-24	-35 - -13	< 0,001	0,76
Por 100 pacientes-dias VM	15,5	-0,1 - 31,1	0,051	-141	-257 - -25	0,020	-36	-53 - -18	< 0,001	0,80
Dipirona (ampolas)										
Por mês	-6	-50 - 38	0,773	34	-294 - 361	0,833	102	51 - 154	< 0,001	0,86
Por 100 pacientes-dias	-3	-10 - 4	0,373	6	-47 - 59	0,821	24	16 - 32	< 0,001	0,91
Por 100 pacientes-dias VM	-37	-97 - 24	0,220	-174	-623 - 274	0,427	225	156 - 293	< 0,001	0,91
Dose equianalgésica de morfina (mg) <sup>†</sup>										
Por mês	3.889	1.722 - 6.057	0,001	-28.277	-44.212 - -12.343	0,001	-5.798	-8.356 - -3.240	< 0,001	0,72
Por 100 pacientes-dias	835	406 - 1.263	0,001	-6.666	-9.839 - -3.493	< 0,001	-1.234	-1.734 - -734	< 0,001	0,78
Por 100 pacientes-dias VM	823	30 - 1.615	0,043	-7.435	-13.316 - -1.553	0,016	-1.692	-2.587 - -796	0,001	0,76

\* Ajuste para autocorrelação de primeira ordem com o método de Prais-Winsten; <sup>†</sup> doses equianalgésicas para 1 mg de morfina. IC95%: intervalo de confiança de 95%; VM - ventilação mecânica.



**Figura 2** - Consumo mensal observado e previsto de fentanil. Contrafactual 1 representa o que se esperaria do consumo de fentanil se não ocorresse diferença na tendência ou nível do consumo de fentanil. Contrafactual 2 representa o que se esperaria do consumo de fentanil se não ocorresse diferença no nível de consumo de fentanil. Os valores previstos são derivados do modelo apresentado na tabela 2.

diferença em suas taxas de consumo (Figura 1S - Material suplementar; Tabela 1S - Material suplementar). Os resultados relativos a doses equianalgésicas de morfina (1 mg) foram liderados principalmente pelo consumo de fentanil, e os resultados foram alinhados com isto (Tabela 2).

### Desfechos secundários

As taxas de mortalidade na UTI e no hospital foram as mesmas em ambos os períodos; o uso de terapia de substituição renal e de nutrição parenteral também não foram diferentes entre os dois grupos (Tabela 3). A duração da VM foi significativamente menor na análise não ajustada

(diferença mediana: -1 dia; IC95% -1 - 0;  $p < 0,001$ ), assim como ocorreu com relação ao tempo de permanência na UTI e no hospital (Tabela 3). A redução da duração da VM não foi significativa no percentil 25 (diferença -0,19; 95% CI -0,69 - -0,31;  $p = 0,454$ ), que representou os pacientes com 1 dia ou menos de VM. A redução foi significativa no percentil 50 (diferença: -0,78; IC95% -1,51 - -0,05;  $p = 0,046$ ) e foi mais evidente no percentil 75 (diferença: -2,23; IC95% -3,47 - -0,98;  $p < 0,001$ ), que representa os pacientes com mais de 4 dias de VM (Tabela 3). Ocorreram 6/333 (0,018%) extubações acidentais no período antes e 12/485 (0,025%) no período após (valor de  $p = 0,6313$ ).

### Custo dos analgésicos

Ocorreu redução significativa nos custos medidos do consumo de analgésicos por 100 pacientes-dias na UTI, de R\$844,00 antes da intervenção para R\$664,00 após a intervenção (diferença média -180, IC95% -350 - -11, valor de  $p = 0,039$ ; Tabela 2S - Material suplementar). Esta redução foi principalmente relacionada à redução dos custos com fentanil (diferença média: - R\$363,00).

### DISCUSSÃO

Nosso estudo mostra que uma intervenção com o objetivo de melhora do manejo da dor pode reduzir a utilização de opioides na UTI para cerca de 40% de um nível basal prévio e levar a uma tendência sustentada de menor utilização tanto em curto quanto em longo prazo (até mais de 1 ano após a intervenção). Isto ocorreu de

**Tabela 3 - Desfechos clínicos**

Desfecho	Pré-intervenção N = 988	Pós-intervenção N = 1.838	Estimativa do efeito* (IC95%)	Valor de p
Mortalidade na UTI, n (%)				
Bruta	119 (12,0)	183 (9,9)	0,81 (0,63 - 1,03)	0,087 <sup>†</sup>
Ajustada	-	-	0,92 (0,67 - 1,27)	0,612 <sup>‡</sup>
Mortalidade hospitalar, n (%)				
Bruta	200 (20,2)	334 (18,2)	0,87 (0,72 - 1,06)	0,180 <sup>†</sup>
Ajustada	-	-	0,81 (0,63 - 1,04)	0,093 <sup>‡</sup>
TSR após 24 horas, n (%)				
Bruta	22 (2,2)	36 (1,9)	0,87 (0,51 - 1,50)	0,632 <sup>†</sup>
Ajustada	-	-	0,95 (0,55 - 1,65)	0,859 <sup>‡</sup>
Nutrição parenteral, n (%)				
Bruta	11 (1,1)	19 (1,0)	0,93 (0,44 - 1,96)	0,844 <sup>†</sup>
Duração da VM <sup>§</sup>				
Mediana [P25 - P75]	2 [1 - 6]	1 [0 - 4]	1 (0, 1)	< 0,001 <sup>¶</sup>
Ajustada, P 25	-	-	- 0,19 (- 0,70 - 0,31)	0,454 <sup>  </sup>
Ajustada, Mediana	-	-	- 0,78 (- 1,51 - -0,05)	0,036 <sup>  </sup>
Ajustada, P 75	-	-	- 2,23 (- 3,47 - -0,98)	< 0,001 <sup>  </sup>
Permanência na UTI				
Mediana [P25 - P75]	2 [1 - 4]	2 [1 - 3]	0 (0, 0)	0,002 <sup>¶</sup>
Permanência no hospital				
Mediana [P25 - P75]	8 [4 - 15]	7 [4 - 13]	0 (0, 1)	0,039 <sup>¶</sup>

IC95% - intervalo de confiança de 95%; UTI - unidade de terapia intensiva; TSR - terapia de substituição renal; VM - ventilação mecânica. \* *Odds ratio* para as variáveis categóricas; diferenças medianas para variáveis quantitativas; <sup>†</sup> Teste qui quadrado; <sup>‡</sup> modelo de regressão logística ajustado para SAPS 3, condição de *performance*, uso de vasopressores nas primeiras 24 horas e uso de ventilação mecânica nas primeiras 24 horas. <sup>§</sup> Análise apenas em pacientes sob ventilação mecânica (N (pré) = 281; N (pós) = 411); <sup>¶</sup> teste Wilcoxon *rank-sum*; <sup>||</sup> regressão quantílica ajustada para SAPS 3 e condição de *performance* com replicações de 1.000 *bootstrap*.

forma paralela ao aumento do uso de dipirona, sem qualquer efeito deletério observado nas análises dos desfechos clínicos nas coortes antes e depois. A intervenção também reduziu de forma significativa os custos mensais relacionados a analgésicos e se associou com a redução mediana de 1 dia na duração da VM: este efeito foi mais proeminente para os pacientes com mais dias sob VM.

Embora a avaliação da dor seja fortemente recomendada pelas diretrizes,<sup>(3)</sup> sua adoção ampla não é universal. Em um recente estudo transversal de 45 UTIs no Reino Unido, os médicos não documentavam a avaliação da dor em quase dois terços dos pacientes; os enfermeiros deixavam de documentar a avaliação da dor em 28,6% dos pacientes.<sup>(15)</sup> Luetz et al. encontraram resultados melhores em um levantamento multinacional europeu: 81 de 101 UTIs relataram avaliar a dor, porém apenas 24 utilizavam uma escala validada para pacientes incapazes de comunicar-se.<sup>(16)</sup> Um estudo nacional holandês confirmou estes achados: uma ampla adoção de escalas de avaliação da dor para pacientes capazes de comunicar-se, porém um baixo uso de escalas comportamentais de dor.<sup>(17)</sup>

Estudos prévios demonstram a eficácia da avaliação sistemática da dor em pacientes críticos. Em um grande estudo de coorte, a avaliação da dor se associou com menor duração da VM e menor tempo de permanência na UTI.<sup>(18)</sup> Estudos antes-depois confirmaram estes achados.<sup>(19-21)</sup> Nosso estudo, com delineamento similar, também demonstrou redução na duração da VM, especialmente para os pacientes que receberam VM por períodos mais longos, o que sugere que um efeito de resposta à dose que é plausivelmente explicado pela meia-vida do fentanil altamente contexto-dependente.

A redução no uso de opioides pode ser considerada imprevista. Enquanto um estudo mostrou que uma melhor avaliação da dor elevou o uso por paciente de fentanil,<sup>(21)</sup> outros revelaram resultados opostos.<sup>(19,20)</sup> Nossos achados concordam com estes últimos. Embora seja contra-intuitiva a associação entre uma melhor avaliação da dor e a diminuição do uso de opioides, há algumas razões possíveis para explicar este resultado. Primeiramente, estratégias de manejo rotineiro da dor focalizam na avaliação da dor. Logo, como aumentam as oportunidades para

avaliação, ocorre também uma reavaliação das doses. No período antes da implantação de nossa estratégia, médicos e enfermeiros davam início à infusão de altas doses de fentanil, como recomendado em diretrizes prévias,<sup>(5)</sup> e sem reavaliações padronizadas periódicas. Esta abordagem poderia significar a utilização de fentanil como sedativo, o que só podia potencializar os efeitos prolongados de fentanil.<sup>(4,8)</sup> Estudos prévios a respeito de estratégias de “analgesia primeiro” utilizaram doses muito baixas de opioides. Por exemplo, em um estudo clássico de “não sedação” em pacientes submetidos a VM, a analgesia foi mantida com doses de 2,5 - 5 mg de morfina, conforme necessário.<sup>(22)</sup> Em um estudo brasileiro que comparou a interrupção diária de sedativos e um protocolo de sedação em pacientes críticos sob VM, os pacientes utilizaram uma mediana de apenas 300 mcg de fentanil por dia no grupo com protocolo de sedação.<sup>(23)</sup> Em segundo lugar, uma abordagem multimodal de analgesia poderia poupar o consumo de opioides. O uso de dipirona aumentou após a implantação de nossa abordagem de manejo da dor. No estudo de coorte previamente mencionado, Payen et al. demonstraram que os não-opioides foram utilizados mais frequentemente quando se avaliava sistematicamente a dor.<sup>(18)</sup> Muitos estudos em pacientes críticos demonstram que o uso de analgésicos não-opioides diminui o uso de opioides, sem diferenças em termos de escores de dor,<sup>(24)</sup> permite níveis mais leves de sedação<sup>(25)</sup> e reduz o tempo até a extubação.<sup>(26)</sup> Nosso estudo é o primeiro a mostrar que a dipirona pode ser um não-opioide razoável para uso em pacientes críticos. No mínimo, parece ser tão bom quanto o paracetamol no uso em uma abordagem multimodal para poupar o uso de opioides.<sup>(27)</sup> Uma terceira razão que cremos poder ter desempenhado um papel na redução do consumo de opioides é a utilização de solução diluída de fentanil: uma infusão contínua de 10mL/hora desta diluição representa 100µg/hora de fentanil, enquanto a infusão prévia representa 500µg/hora do mesmo fármaco. Embora médicos e enfermeiros possam conhecer a real concentração de fentanil de cada uma das soluções, vieses cognitivos com relação à velocidade de infusão podem levar a doses duas a três vezes mais elevadas do fármaco.

Este estudo tem algumas limitações. Primeiramente, embora tenhamos ajustado as análises para comparar os dois períodos, não pudemos ajustar para todos os possíveis fatores de confusão; outras variações nos cuidados e tendência seculares podem também ter contribuído para

os resultados observados - especialmente a duração da VM e o tempo de permanência na UTI, já que a equipe médica da UTI mudou por ocasião da implantação do protocolo, embora as equipes de enfermagem e fisioterapia tenham permanecido as mesmas durante todo o período do estudo. Contudo, a substancial redução no consumo de opioides é um resultado clinicamente significativo que levou a uma importante redução nos gastos desnecessários e pode ter exercido um impacto nos desfechos. Em segundo lugar, não temos mensurações da dor disponíveis para as finalidades deste estudo, de forma que não podemos provar que os pacientes tiveram controle adequado da dor. Entretanto, toda a equipe da UTI foi treinada para avaliar adequadamente a dor, com atenção especial dada às causas mecânicas de dor (como impactação fecal ou retenção urinária - mais bem tratadas com manobras mecânicas) e analgesia pré-procedimentos. Mais ainda, isto não invalida os achados da intervenção nas métricas agregadas. Em terceiro lugar, nossos resultados são de um estudo em centro único e podem não ser generalizáveis, embora estes achados possam ajudar outros centros a avaliarem seus protocolos de manejo da dor, que podem ter um impacto nos desfechos clínicos. Em quarto lugar, um importante efeito colateral dos opioides que não pudemos avaliar com a nossa metodologia é a ocorrência de íleo paralítico, constipação e diminuição da tolerância à nutrição enteral; serão necessários mais estudos para avaliar esta questão.

## CONCLUSÃO

Um protocolo de manejo da dor na unidade de terapia intensiva, caracterizado por avaliação rotineira da dor, aumento da utilização de dipirona e de solução diluída de fentanil e reduziu substancialmente o uso de fentanil na unidade de terapia intensiva. Esta estratégia se associou com menor duração da ventilação mecânica.

## Contribuição dos autores

Concepção do trabalho: BAMP Besen, FH Lacerda, CE Brandão, LF Oliveira, CMD Silva. Aquisição dos dados: EVN Martins, VT Souza, ATA Lopes, LF Oliveira. Análise e interpretação dos dados: BAMP Besen, AP Nassar Jr. Redação do manuscrito: BAMP Besen, AP Nassar Jr. Revisão crítica quanto a conteúdo intelectual importante: todos os autores. Aprovação final do manuscrito: todos os autores.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the impact of an opioid-sparing pain management protocol on overall opioid consumption and clinical outcomes.

**Methods:** This was a single-center, quasi-experimental, retrospective, before and after cohort study. We used an interrupted time series to analyze changes in the levels and trends of the utilization of different analgesics. We used bivariate comparisons in the before and after cohorts as well as logistic regression and quantile regression for adjusted estimates.

**Results:** We included 988 patients in the preintervention period and 1,838 in the postintervention period. Fentanyl consumption was slightly increasing before the intervention ( $\beta = 16$ ; 95%CI 7 - 25;  $p = 0.002$ ) but substantially decreased

in level with the intervention ( $\beta = -128$ ; 95%CI -195 - -62;  $p = 0.001$ ) and then progressively decreased ( $\beta = -24$ ; 95%CI -35 - -13;  $p < 0.001$ ). There was an increasing trend in the utilization of dipyrone. The mechanical ventilation duration was significantly lower (median difference: -1 day; 95%CI -1 - 0;  $p < 0.001$ ), especially for patients who were mechanically ventilated for a longer time (50<sup>th</sup> percentile difference: -0.78; 95%CI -1.51 - -0.05;  $p = 0.036$ ; 75<sup>th</sup> percentile difference: -2.23; 95%CI -3.47 - -0.98;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** A pain management protocol could reduce the intensive care unit consumption of fentanyl. This strategy was associated with a shorter mechanical ventilation duration.

**Keywords:** Pain; Pain measurement; Analgesics, opioid/adverse effects; Dipyrone; Intensive care units

## REFERÊNCIAS

- Puntillo KA, Max A, Timsit JF, Ruckly S, Chanques G, Robleda G, et al. Pain distress: the negative emotion associated with procedures in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2018;44(9):1493-501.
- Hayhurst CJ, Jackson JC, Archer KR, Thompson JL, Chandrasekhar R, Hughes CG. Pain and its long-term interference of daily life after critical illness. *Anesth Analg.* 2018;127(3):690-7.
- Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(9):e825-e873.
- Choi L, Ferrell BA, Vasilevskis EE, Pandharipande PP, Heltsley R, Ely EW, et al. Population pharmacokinetics of fentanyl in the critically ill. *Crit Care Med.* 2016;44(1):64-72.
- Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013;41(1):263-306.
- Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. *Crit Care Clin.* 2009;25(3):431-49, vii.
- Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth.* 2008;100(6):747-58.
- Skrobik Y, Leger C, Cossette M, Michaud V, Turgeon J. Factors predisposing to coma and delirium: fentanyl and midazolam exposure; CYP3A5, ABCB1, and ABCG2 genetic polymorphisms; and inflammatory factors. *Crit Care Med.* 2013;41(4):999-1008.
- Puntillo KA, Max A, Timsit JF, Vignoud L, Chanques G, Robleda G, et al. Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The *Europain*<sup>®</sup> study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(1):39-47.
- Ribeiro CJ, Araujo AC, Brito SB, Dantas DV, Nunes MD, Alves JA, et al. Pain assessment of traumatic brain injury victims using the Brazilian version of the Behavioral Pain Scale. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2018;30(1):42-9.
- Morete MC, Mofatto SC, Pereira CA, Silva AP, Odierna MT. Translation and cultural adaptation of the Brazilian Portuguese version of the Behavioral Pain Scale. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(4):373-8.
- Zampieri FG, Soares M, Borges LP, Salluh JI, Ranzani OT. The Epimed Monitor ICU Database<sup>®</sup>: a cloud-based national registry for adult intensive care unit patients in Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(4):418-26.
- Mascha EJ, Sessler DI. Segmented regression and difference-in-difference methods: assessing the impact of systemic changes in health care. *Anesth Analg.* 2019;129(2):618-33.
- Staffa SJ, Kohane DS, Zurakowski D. Quantile regression and its applications: a primer for anesthesiologists. *Anesth Analg.* 2019;128(4):820-30.
- Kemp HI, Bantel C, Gordon F, Brett SJ, PLAN; SEARCH, Laycock HC. Pain Assessment in INTensive care (PAINT): an observational study of physician-documented pain assessment in 45 intensive care units in the United Kingdom. *Anaesthesia.* 2017;72(6):737-48.
- Luetz A, Balzer F, Radtke FM, Jones C, Citerio G, Walder B, et al. Delirium, sedation and analgesia in the intensive care unit: a multinational, two-part survey among intensivists. *PloS One.* 2014;9(11):e110935.
- van der Woude MC, Bormans L, Hofhuis JG, Spronk PE. Current Use of Pain Scores in Dutch Intensive Care Units: A Postal Survey in the Netherlands. *Anesth Analg.* 2016;122(2):456-61.
- Payen JF, Bosson JL, Chanques G, Mantz J, Labarere J; DOLOREA Investigators. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post Hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology.* 2009;111(6):1308-16.
- Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg.* 2010;111(2):451-63.
- Awissi DK, Begin C, Moisan J, Lachaine J, Skrobik Y. I-SAVE study: impact of sedation, analgesia, and delirium protocols evaluated in the intensive care unit: an economic evaluation. *Ann Pharmacother.* 2012;46(1):21-8.
- Faust AC, Rajan P, Sheperd LA, Alvarez CA, McCorstin P, Doebele RL. Impact of an analgesia-based sedation protocol on mechanically ventilated patients in a medical intensive care unit. *Anesth Analg.* 2016;123(4):903-9.
- Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9713):475-80.
- Nassar Junior AP, Park M. Daily sedative interruption versus intermittent sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a randomized trial. *Ann Intensive Care.* 2014;4:14.



24. Ceelie I, de Wildt SN, van Dijk M, van den Berg MM, van den Bosch GE, Duivenvoorden HJ, et al. Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(2):149-54.
25. Payen JF, Genty C, Mimoz O, Mantz J, Bosson JL, Chanques G. Prescribing nonopioids in mechanically ventilated critically ill patients. *J Crit Care*. 2013;28(4):534.e7-12.
26. Memis D, Inal MT, Kavalci G, Sezer A, Sut N. Intravenous paracetamol reduced the use of opioids, extubation time, and opioid-related adverse effects after major surgery in intensive care unit. *J Crit Care*. 2010;25(3):458-62.
27. Korkmaz Dilmen O, Tunali Y, Cakmakkaya OS, Yentur E, Tutuncu AC, Tureci E, et al. Efficacy of intravenous paracetamol, metamizol and lornoxicam on postoperative pain and morphine consumption after lumbar disc surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(5):428-32.