



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Efeito de feniramina sobre a tosse induzida por fentanil: estudo clínico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo



Zakir Arslan^{a,*}, Eyup Serhat Çalık^b, Bekir Kaplan^a e Elif Oral Ahiskalioglu^a

^a Regional Training and Research Hospital, Departamento de Anestesiologia e Tratamento Intensivo, Erzurum, Turquia

^b Regional Training and Research Hospital, Departamento de Cirurgia Cardíaca, Erzurum, Turquia

Recebido em 28 de outubro de 2014; aceito em 26 de novembro de 2014

Disponível na Internet em 5 de maio de 2016

PALAVRAS-CHAVE

Fentanil;
Tosse;
Maleato de feniramina;
Anesthesia

Resumo

Justificativa e objetivos: Há muitos estudos sobre a redução da frequência e da gravidade da tosse induzida por fentanil durante a indução da anestesia. Propomos que maleato de feniramina, um anti-histamínico, pode suprimir essa tosse. Nosso objetivo foi observar o efeito de feniramina sobre a tosse induzida por fentanil durante a indução da anestesia.

Métodos: Este é um estudo clínico prospectivo, de três braços paralelos, randômico e duplo-cego, de 120 pacientes com estado físico ASA III e IV (de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologistas), ≥ 18 anos e programados para cirurgia cardíaca aberta eletiva sob anestesia geral. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em três grupos de 40 pacientes cada, com números aleatórios gerados por computador: grupo placebo, grupo feniramina e grupo lidocaína.

Resultados: A incidência de tosse diferiu significativamente entre os grupos. No grupo placebo, 37,5% dos pacientes apresentaram tosse, enquanto que a frequência foi significativamente reduzida no grupo feniramina (5%) e no grupo lidocaína (15%) (teste exato de Fischer, $p=0,0007$ e $p=0,0188$, respectivamente). Não houve alteração significativa na incidência de tosse entre os grupos feniramina (5%) e lidocaína (15%) (teste exato de Fischer, $p=0,4325$). A gravidade da tosse também alterou entre os grupos. Testes *post hoc* com Bonferroni mostraram que a média da gravidade da tosse no grupo placebo diferiu significativamente das médias dos grupos feniramina e lidocaína ($p < 0,0001$ e $p = 0,009$, respectivamente). Não houve alteração significativa na gravidade da tosse entre o grupo feniramina e grupo lidocaína ($p = 0,856$).

Conclusão: Feniramina por via intravenosa tem a mesma eficácia que lidocaína na prevenção da tosse induzida por fentanil. Os resultados enfatizam que feniramina é um medicamento conveniente para diminuir essa tosse.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: zakir-arslan@hotmail.com (Z. Arslan).

KEYWORDS

Fentanyl;
Cough;
Pheniramine maleate;
Anesthesia

The effect of pheniramine on fentanyl-induced cough: a randomized, double blinded, placebo controlled clinical study

Abstract

Background and objectives: There are many studies conducted on reducing the frequency and severity of fentanyl-induced cough during anesthesia induction. We propose that pheniramine maleate, an antihistaminic, may suppress this cough. We aim to observe the effect of pheniramine on fentanyl-induced cough during anesthesia induction.

Methods: This is a double-blinded, prospective, three-arm parallel, randomized clinical trial of 120 patients with ASA (American Society of Anesthesiologists) physical status III and IV who aged ≥ 18 and scheduled for elective open heart surgery during general anesthesia. Patients were randomly assigned to three groups of 40 patients, using computer-generated random numbers: placebo group, pheniramine group, and lidocaine group.

Results: Cough incidence differed significantly between groups. In the placebo group, 37.5% of patients had cough, whereas the frequency was significantly decreased in pheniramine group (5%) and lidocaine group (15%) (Fischer exact test, $p=0.0007$ and $p=0.0188$, respectively). There was no significant change in cough incidence between pheniramine group (5%) and lidocaine group (15%) (Fischer exact test, $p=0.4325$). Cough severity did also change between groups. Post Hoc tests with Bonferroni showed that mean cough severity in placebo differed significantly than that of pheniramine group and lidocaine group ($p < 0.0001$ and $p = 0.009$, respectively). There was no significant change in cough severity between pheniramine group and lidocaine group ($p = 0.856$).

Conclusion: Intravenous pheniramine is as effective as lidocaine in preventing fentanyl-induced cough. Our results emphasize that pheniramine is a convenient drug to decrease this cough.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Fentanil administrado por via intravenosa (IV) principalmente para a indução de anestesia frequentemente provoca uma tosse irritante no paciente.¹ A prevalência de tosse induzida por fentanil varia de 21,6% a 74%.²⁻⁵ Em geral, a tosse é transitória e limitada, mas pode ser prejudicial nos casos com aumento da pressão intracraniana, intra-ocular ou intra-abdominal; aneurisma cerebral; trauma e hérnia cerebral; aneurisma dissecante da aorta; pneumotórax ou doença reativa das vias aéreas.⁴⁻⁷ Embora o mecanismo da tosse induzida por fentanil não tenha sido completamente esclarecido, acredita-se que os mediadores alérgicos, como a histamina, podem provocá-la.⁸ Vários medicamentos e métodos foram usados com diferentes graus de sucesso para impedir ou aliviar esse efeito colateral.² Um estudo relatou que lidocaína IV ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) administrada um minuto antes de fentanil diminuiu a prevalência de tosse de 65% (de acordo com o grupo controle) para 14%.⁶ Outro estudo relatou que fentanil IV administrado em forma diluída ou mais lentamente preveniu acentuadamente a tosse.⁹

Muitas soluções foram propostas para essa tosse de origem não identificada. Queríamos investigar o efeito de feniramina sobre a tosse induzida por fentanil. O objetivo deste estudo foi comparar o efeito do anti-histamínico maleato de feniramina e da lidocaína sobre a tosse induzida por fentanil.

Método**Desenho**

Este é um estudo clínico prospectivo, randomizado e duplo-cego de três braços paralelos, conduzido em um hospital de pesquisa entre setembro de 2013 e abril de 2014. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de nosso hospital e obtivemos os termos de consentimento informado assinados de todos os pacientes (Decisão nº 2013/13). Foram aleatoriamente designados 127 pacientes, estado físico ASA III e IV (de acordo com a American Society of Anesthesiologists – ASA), ≥ 18 anos e agendados para cirurgia cardíaca eletiva a céu aberto sob anestesia geral para um dos três grupos de 40 pacientes cada, com números aleatórios gerados por computador: grupo placebo, grupo feniramina e grupo lidocaína. Dr. ZA foi responsável pela preparação dos medicamentos e pelas seqüências de alocação (contidas em envelopes selados). Os observadores e todos os pacientes envolvidos no estudo estavam cegados para as alocações.

Crítérios de inclusão

Pacientes consecutivos agendados para cirurgia cardíaca a céu aberto (revascularização do miocárdio, substituição de valvas mitral e aórtica), sem receber pré-medicação e com estado físico ASA-III e IV foram incluídos.

Critérios de exclusão

Pacientes com faringite nas últimas < 3 semanas, doença pulmonar obstrutiva crônica, tosse crônica, alergia a medicamentos, história de asma, tratamento com broncodilatadores ou esteroides no último mês, estado físico ASA-V e que receberam pré-medicação foram excluídos.

Tamanho da amostra

Nossa análise de poder mostrou que uma amostra de 40 pacientes por grupo teria um poder de 82% para detectar um tamanho de efeito (W) de 0,5, com 2 graus de liberdade do teste do qui-quadrado com nível de significância (alfa) de 0,05.

Intervenções

Na sala de operação, o acesso vascular foi estabelecido por meio da colocação de uma cânula de 22G em uma das veias do antebraço e a infusão com solução salina (3 mL.kg^{-1}) foi iniciada. Como monitoramento não invasivo, eletrocardiograma (ECG), pressão arterial (PA) e saturação de oxigênio (SpO_2) foram providenciados. As aferições foram feitas a cada 5 min. Se necessário ($\text{SpO}_2 < 95\%$), suporte de oxigênio (4 L.min^{-1}) era administrado por meio de uma máscara de oxigênio. Um minuto antes da indução e administração de fentanil, maleato de feniramina em *bolus* IV de $45,5 \text{ mg}$ (Avil, ampola de 2 mL , Sandoz, Turquia) foi administrado a 40 pacientes do grupo feniramina, lidocaína (1 mg.kg^{-1}) (Aritmal 2%, 5 mL , Osel drug, Turquia) a 40 pacientes do grupo lidocaína e solução salina (5 mL) a 40 pacientes do grupo placebo, respectivamente. Um minuto após o tratamento, fentanil em *bolus* IV de $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ (Fentanil $0,05 \text{ mg.mL}^{-1}$, ampola de 10 mL , Johnson & Johnson, Bélgica) foi administrado dentro de 5 s aos pacientes de cada grupo. Os pacientes foram observados para os efeitos colaterais de fentanil e qualquer efeito colateral apresentado foi registrado. A gravidade da tosse foi registrada como leve (1-2), média (3-5) e grave (>5). Subsequentemente, a indução foi feita com propofol ($2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) e rocurônio ($0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$). Os pacientes foram ventilados manualmente por 2,5 min e a intubação orotraqueal foi concluída. Os pacientes foram, então, ventilados mecanicamente com um volume corrente de 7 mL.kg^{-1} a uma taxa de 12 respirações por minuto. Em seguida, cateterismo da artéria radial esquerda e cateterismo venoso central da veia jugular interna direita foram feitos. A anestesia foi mantida com uma mistura de O_2/ar (50/50%), desflurano a 5%, remifentanil ($2-3 \mu\text{g.kg}^{-1}$) e rocurônio ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot 30 \text{ min}^{-1}$). Após a operação, os pacientes foram transferidos para a unidade de terapia intensiva do Departamento de Cirurgia Cardiovascular, intubados, monitorados (pressão arterial invasiva, SpO_2 e ECG) e ventilados manualmente com oxigênio (8 L.min^{-1}).

Análise estatística

As frequências de tosse e as proporções de gênero e classe ASA foram comparadas com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. A análise de variância simples (Anova) foi

usada para comparar a idade e o peso entre os quatro grupos e testes *post hoc* com correção de Bonferroni foram usados para identificar as diferenças entre os grupos. Um valor- $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos em relação a idade, sexo, peso e tabagismo ($p > 0,05$ para todos, tabela 1).

A incidência de tosse diferiu significativamente entre os grupos. No grupo placebo, 37,5% dos pacientes apresentaram tosse, enquanto a frequência foi significativamente diminuída nos grupos feniramina (5%) e lidocaína (15%) (teste exato de Fisher, $p = 0,0007$ e $p = 0,0188$, respectivamente; tabela 2). Não houve alteração significativa na incidência de tosse entre os grupos feniramina (5%) e lidocaína (15%) (teste exato de Fisher, $p = 0,4325$).

A gravidade da tosse também diferiu entre os grupos. Testes *post hoc* com Bonferroni mostraram que a média de gravidade da tosse no grupo placebo diferiu significativamente das médias dos grupos feniramina e lidocaína ($p < 0,0001$ e $p = 0,009$, respectivamente). Não houve diferença significativa na gravidade da tosse entre os grupos feniramina e lidocaína ($p = 0,856$).

Discussão

Observamos que a administração de fentanil em *bolus* IV causou tosse em 37,5% dos pacientes. Também observamos que a tosse induzida por fentanil pode ser inibida por feniramina e lidocaína. O achado mais importante deste estudo foi que o maleato de feniramina, um anti-histamínico, reduziu a tosse induzida por fentanil de forma mais acentuada do que lidocaína usada para o mesmo fim.

O reflexo de tosse induzido por fentanil ocorre com frequência após a indução anestésica. Lui et al.¹⁰ administraram fentanil com a mesma dosagem que usamos ($5 \mu\text{g.kg}^{-1}$) por via venosa periférica e observaram tosse em 43% dos pacientes. Yeh et al.⁴ observaram que a injeção de $1,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de fentanil induziu tosse em 21,6% de seus pacientes. Lin et al.⁷ administraram $2,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de fentanil em 2 s e descobriram uma alta incidência de tosse (65%). Um estudo duplo-cego relatou que com uma dose mais elevada de fentanil ($4 \mu\text{g.kg}^{-1}$) a incidência de tosse foi observada em 74,4% dos pacientes.⁵ As diferenças na prevalência de tosse nesses estudos podem ser devidas ao local e à via de administração de fentanil, bem como à velocidade de injeção, dose e concentração do fármaco. Fatores genéticos e comorbidades também podem desempenhar um papel.

Nas operações cardíacas abertas, em especial, doses elevadas de analgésicos narcóticos são usadas na indução e manutenção da anestesia para manter os parâmetros hemodinâmicos estáveis através da inibição da resposta hemodinâmica ao estresse causado pela esternotomia muito dolorosa.¹¹ Para esse objetivo, fentanil (devido ao rápido início, à curta duração, analgesia intensa, depressão cardiovascular reduzida e baixa liberação de histamina) é um dos analgésicos opióceos mais frequentemente usados.^{12,13} Para a mesma finalidade, também administramos fentanil em doses mais elevadas do que o habitual. Acreditamos que a

Tabela 1 Características dos pacientes nos três grupos

Características	Placebo (n = 40)	Feniramina (n = 40)	Lidocaína (n = 40)	p
Idade (anos)	55,98 ± 11,5	61,25 ± 11,84	56,48 ± 12,22	0,094
Homens (%)	75	80	60	0,118
Peso (kg)	74,03 ± 12,29	74,02 ± 12,83	74,13 ± 12,27	0,999
Fumantes (%)	48,6	33,3	32,4	0,289
Ex-fumantes (%)	21,7	14,3	10,7	0,544

Tabela 2 Comparação das características da tosse nos três grupos

Variáveis	Placebo (n = 40)	Feniramina (n = 40)	Lidocaína (n = 40)	p
Gravidade da tosse (0-3)	0,63 ± 0,93	0,05 ± 0,22	0,2 ± 0,52	<0,0001 ^a
Incidência de tosse, n (%)	37,5 (15)	5 (2)	15 (6)	<0,0001
Sem tosse	62,5 (25)	95 (38)	85 (34)	
Leve	17,5 (7)	5 (2)	10 (4)	
Moderada	15 (6)	0	5 (2)	
Grave	5 (2)	0	0	

^a ANOVA simples.

incidência relativamente baixa de tosse observada em nosso estudo pode ser devida a duas razões. Primeiro, administramos fentanil dentro de 5 s, um período mais longo do que os relatados em outros estudos. Segundo, nossos pacientes eram relativamente mais velhos do que os pacientes de estudos anteriores.^{5,7} À medida que os pacientes envelhecem, o reflexo de tosse é diminuído devido à menor atividade do receptor irritante.⁷ Em um estudo com crianças de 4-10 anos, a administração de fentanil em *bolus* de 3 µg.kg⁻¹ por via venosa periférica causou reflexo de tosse em 43,5% das crianças.¹⁴ No estudo de Lin et al.,⁷ a idade média dos controles era de 36,8 anos.

Há várias teorias sobre a tosse induzida por fentanil. Fentanil inibe o fluxo simpático central, causa predominância vagal e leva à tosse, broncoconstrição e ao broncoespasmo.^{4-6,15} Os opiáceos podem induzir tosse através de vários mecanismos, incluindo o quimiorreflexo pulmonar, estimulação direta do núcleo vagal, liberação de neuropeptídeos após a ativação dos receptores opiáceos (µ) e estimulação dos receptores irritantes da mucosa pulmonar superior.¹⁶⁻¹⁹ Yeh et al.⁴ relataram que fentanil pode causar tosse ao estimular os receptores irritantes no músculo liso traqueal. Os opiáceos liberam histamina dos mastócitos em graus variáveis. Codeína, morfina e meperidina têm a maior capacidade de liberação de histamina, enquanto tramadol, fentanil e remifentanil não libertam histamina e são recomendados em doença pulmonar que requer administração de opiáceos.²⁰ Por outro lado, Kamei et al.,⁸ em estudo com ratos, relataram que fentanil provoca tosse ao aumentar a quantidade de ácido cítrico que induz tosse e ao aumentar de forma significativa a concentração de histamina no fluido do lavado broncoalveolar.

Para inibir o reflexo de tosse, vários medicamentos são usados (efedrina, beclometasona, agonista do receptor-B2, cetamina, clonidina, propofol). Todos esses medicamentos têm efeito broncorrelaxante sobre a musculatura lisa das vias aéreas.^{4,5,7,21} Lidocaína, um dos medicamentos mais frequentemente usados, mostrou reduzir a reatividade

das vias aéreas, provavelmente através de reflexos mecânica e quimicamente induzidos.¹⁵ Pandey et al.,⁶ em seu estudo duplo-cego, relataram que lidocaína administrada um minuto antes de fentanil pode inibir a tosse induzida pelo mesmo.

Como sabemos, a histamina apresenta seus efeitos em tecidos-alvo, como a musculatura lisa das vias aéreas, o epitélio brônquico, as glândulas secretoras, os mastócitos e as células epiteliais, principalmente através dos receptores H1, bem como H2 e H4. Feniramina, um antagonista do receptor H1, afeta por competir com a histamina pelos receptores H1. Os antagonistas do receptor H1, além de seu bloqueio antialérgico dos receptores H1, impedem a liberação de mediadores inflamatórios dos basófilos e mastócitos. Também inibem a migração de eosinófilos, basófilos e/ou neutrófilos.^{22,23} Portanto, pensamos que feniramina pode ser mais eficaz do que lidocaína para aliviar a tosse induzida por fentanil.

Em nosso estudo, também mostramos que lidocaína teve um efeito importante sobre a frequência e a gravidade da tosse induzida por fentanil. Além disso, descobrimos que o pré-tratamento com maleato de feniramina (45,5 mg iv) suprimiu a tosse induzida por fentanil durante a indução da anestesia geral; porém, estudos clínicos adicionais são necessários para avaliar o seu efeito. Em nosso departamento de anestesia, o uso de feniramina não é rotineiro. Como outra indicação para feniramina é o seu efeito antialérgico, devido a hemoderivados em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca a céu aberto, nós incluímos apenas esses pacientes em nosso estudo.

Conclusão

O uso de feniramina por via intravenosa é tão eficaz como o uso de lidocaína na prevenção de tosse induzida por fentanil. Nossos resultados enfatizam que feniramina é um medicamento conveniente para diminuir essa tosse.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Pandey CK, Raza M, Ranjan R, et al. Intravenous lidocaine 0.5 mg kg⁻¹ effectively suppresses fentanyl-induced cough. *Can J Anaesth*. 2005;52:172–5.
2. Akçaboy ZN, Akçaboy EY, Abdulleyev R, et al. Incidence of fentanyl-induced coughing and effect of injection velocity. *J Turk Anaesth Int Care*. 2012;40:33.
3. Elcock DH. Fentanyl-induced cough. *Anaesthesia*. 2010;65:536–7.
4. Yeh CC, Wu CT, Huh BK, et al. Premedication with intravenous low-dose ketamine suppresses fentanyl-induced cough. *J Clin Anesth*. 2007;19:53–6.
5. Sedighinejad A, Naderi Nabi B, Haghighi M, et al. Propofol is effective to depress fentanyl-induced cough during induction of anesthesia. *Anesth Pain Med*. 2013;2:170–3.
6. Pandey CK, Raza M, Ranjan R, et al. Intravenous lidocaine suppresses fentanyl-induced coughing: a double-blind, prospective, randomized placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2004;99:1696–8, table of contents.
7. Lin CS, Sun WZ, Chan WH, et al. Intravenous lidocaine ephedrine but not propofol suppress fentanyl-induced cough. *Can J Anaesth*. 2004;51:654–9.
8. Kamei J, Nakanishi Y, Asato M, et al. Fentanyl enhances the excitability of rapidly adapting receptors to cause cough via the enhancement of histamine release in the airways. *Cough*. 2013;9:3.
9. Yu H, Yang XY, Zhang X, et al. The effect of dilution and prolonged injection time on fentanyl-induced coughing. *Anaesthesia*. 2007;62:919–22.
10. Lui PW, Hsing CH, Chu YC. Terbutaline inhalation suppresses fentanyl-induced coughing. *Can J Anaesth*. 1996;43:1216–9.
11. Stanley TH, Webster LR. Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. *Anesth Analg*. 1978;57:411–6.
12. Bovill JG, Sebel PS, Stanley TH. Opioid analgesics in anesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anesthesia. *Anesthesiology*. 1984;61:731–55.
13. Grell FL, Koons RA, Denson JS. Fentanyl in anesthesia: a report of 500 cases. *Anesth Analg*. 1970;49:523–32.
14. Gecaj-Gashi A, Nikolova-Todorova Z, Ismaili-Jaha V, et al. Intravenous lidocaine suppresses fentanyl-induced cough in children. *Cough*. 2013;9:20.
15. Generali JA, Cada DJ. Lidocaine: cough (fentanyl induced). *Hosp Pharm*. 2014;49:23–5.
16. Reitan JA, Stengert KB, Wymore ML, et al. Central vagal control of fentanyl-induced bradycardia during halothane anesthesia. *Anesth Analg*. 1978;57:31–6.
17. Paintal AS. Mechanism of stimulation of type J pulmonary receptors. *J Physiol*. 1969;203:511–32.
18. Lou YP. Regulation of neuropeptide release from pulmonary capsaicin-sensitive afferents in relation to bronchoconstriction. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1993;612:1–88.
19. Yasuda I, Hirano T, Yusa T, et al. Tracheal constriction by morphine and by fentanyl in man. *Anesthesiology*. 1978;49:117–9.
20. Parmar MS. Exacerbation of asthma secondary to fentanyl transdermal patch. *BMJ Case Rep*. 2009;2009.
21. Agarwal A, Azim A, Ambesh S, et al. Salbutamol, beclomethasone or sodium chromoglycate suppress coughing induced by iv fentanyl. *Can J Anaesth*. 2003;50:297–300.
22. Cook EB, Stahl JL, Barney NP, et al. Mechanisms of antihistamines and mast cell stabilizers in ocular allergic inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2002;1:167–80.
23. Reinhardt D, Borchard U. H1-receptor antagonists: comparative pharmacology and clinical use. *Klin Wochenschr*. 1982;60:983–90.