



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

João Paulo Jordão Pontes

Efeito da metadona intravenosa comparado ao da morfina na qualidade de recuperação anestésica após cirurgia de gastroplastia videolaparoscópica: ensaio clínico prospectivo, randomizado e controlado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Laís Helena Navarro e Lima

Botucatu

2021

João Paulo Jordão Pontes

Efeito da metadona intravenosa comparado ao da morfina na qualidade de recuperação anestésica após cirurgia de gastroplastia videolaparoscópica: ensaio clínico prospectivo, randomizado e controlado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Laís Helena Navarro e Lima

Botucatu

2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Pontes, João Paulo Jordão.

Efeito da metadona intravenosa comparado ao da morfina na qualidade de recuperação anestésica após cirurgia de gastroplastia videolaparoscópica : ensaio clínico prospectivo, randomizado e controlado / João Paulo Jordão Pontes. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Laís Helena Navarro e Lima

Capes: 40102130

1. Cirurgia bariátrica. 2. Obesidade mórbida. 3. Metadona.
4. Morfina. 5. Medidas de resultados relatados pelo paciente.

Palavras-chave: Cirurgia bariátrica; Medidas de resultados relatados pelo paciente; Metadona; Morfina; Obesidade mórbida.

Dedicatória

Dedico esse trabalho à minha família, em especial à minha esposa Ana Luíza por seu companheirismo, incentivo, paciência, compreensão e apoio incondicional.

Aos meus filhos Henrique e Felipe, que nasceram durante essa jornada e a tornou mais suave e prazerosa.

Ao meu pai, meu exemplo de homem, médico e amigo.

À minha mãe, exemplo de caráter e de professora.

Aos meus irmãos Igor, Júnior, Lucas e Tatiana pelos quais tenho muito amor e admiração.

À minha mãe de coração, Marcinha, que arrumou mais um cantinho no seu coração enorme para mim.

Agradecimentos especiais

Primeiramente a Deus pelo dom da vida, por toda proteção e por todas as oportunidades que me concedeu ao longo da minha vida.

À minha querida orientadora Laís Helena Navarro e Lima por ter acreditado nesse projeto, aberto as portas da pós-graduação para mim e por me tornar um pesquisador melhor à cada encontro. A partir desse trabalho, surgiu uma parceria de pesquisa que levarei por toda vida.

Ao meu ex-residente e amigo Felipe Rodrigues Braz que participou comigo de todas as etapas desse projeto e de quem tenho muito orgulho pelo anestesiológico que se tornou.

Agradecimentos

Esse trabalho não teria sido concretizado sem a contribuição de diversas pessoas e instituições:

Professora titular Dra. Norma Sueli Pinheiro Módolo, por seus ensinamentos ao longo desses anos de pós-graduação e por sua ajuda durante revisão e confecção do manuscrito para publicação.

Professor José Eduardo Corrente com o qual aprendi muito e por toda sua ajuda e disponibilidade características durante todas as etapas de análises estatísticas.

Tatiane de F. Pineiz Biondo, da Seção Técnica de Pós-graduação, por todas as dúvidas sanadas durante toda essa jornada.

Lucas Frederico Arantes pelo auxílio na confecção dos questionários na plataforma RedCap.

Todos os integrantes da Clínica Lev por toda ajuda e parceria durante todo projeto. Em especial, agradeço aos cirurgiões Luís Augusto Mattar e José Américo Gomides de Sousa, que acreditaram e apoiaram a ideia de que poderíamos melhorar ainda mais os desfechos dos pacientes; e à enfermeira Dayane Brilhante pela busca ativa dos pacientes e coleta dos questionários.

Colegas anestesiológicos da Clínica de Anestesiologia Santa Genoveva que nos ajudaram durante os processos de randomização e permitiram adequado cegamento do estudo. Adicionalmente, nossa enfermeira Jéssica Marçal que participou também de todo processo anteriormente citado.

Secretárias do nosso serviço de Anestesiologia pela abordagem durante a consulta pré-anestésica junto aos pacientes elegíveis para o estudo.

Complexo Hospitalar Santa Genoveva por fornecer toda estrutura e excelência em atendimento.

UNESP e departamento de Anestesiologia pelo acolhimento como aluno de pós-graduação e todo conhecimento fornecido.

Amigos que fiz durante esses anos de jornada com os quais aprendi muito e que tornaram a pós-graduação uma experiência extremamente agradável. Obrigado Andre Keng, Ana Cláudia Valente, Igor Cuiabano, Emiliana Mello, Murillo Santos, Caio Klippel, Alex Madeira, Eugênio Pagnussat, Anderson Gonçalves e todos outros colegas do programa de pós-graduação.

Todos os pacientes que participaram da pesquisa e permitiram que outros pacientes fossem beneficiados pelos resultados deste estudo.

Resumo

Título: Efeito da metadona intravenosa comparado ao da morfina na qualidade de recuperação anestésica após cirurgia de gastroplastia videolaparoscópica: ensaio clínico prospectivo, randomizado e controlado

Introdução e objetivos: a gastroplastia é a terapia mais eficaz para o tratamento da obesidade mórbida ou complicada e tem sido cada vez mais realizada. Entretanto, apesar da evolução da técnica cirúrgica, até 42% dos pacientes experimentam dor importante no pós-operatório o que é reconhecido como fator de risco para desenvolvimento de dor crônica. A estratégia de analgesia baseada em opioides de curta duração, como a morfina, proporciona níveis plasmáticos flutuantes que podem ser insuficientes ou excessivos a ponto de causar depressão respiratória. Neste contexto, a metadona aparece como alternativa atraente durante o período precoce de maior intensidade de dor, uma vez que garante concentração plasmática estável, meia-vida de até 36 horas e baixo risco de depressão respiratória. O objetivo desse ensaio clínico foi avaliar o efeito da metadona intravenosa intraoperatória sobre a qualidade de recuperação pós-operatória comparada à morfina em gastroplastia videolaparoscópica.

Métodos: conduzimos estudo prospectivo, paralelo, randomizado, duplo-cego e controlado em pacientes obesos submetidos à gastroplastia videolaparoscópica sob anestesia geral. Cento e quarenta pacientes foram randomizados, dos quais 3 foram excluídos, e alocados em dois grupos: grupo Morfina (n=68) e grupo Metadona (n=69), os quais receberam no intraoperatório 0,1 mg/kg de morfina ou metadona a depender do grupo. O desfecho primário foi a qualidade de recuperação pós-operatória avaliada por meio do escore global do questionário *Quality of Recovery-40* (QoR-40) 24 horas após a cirurgia, enquanto os desfechos secundários foram avaliados na sala de recuperação anestésica (SRPA), na noite da cirurgia (T1), manhã seguinte à cirurgia (T2) e noite seguinte à cirurgia (T3). Três meses após a cirurgia, os pacientes foram avaliados quanto à qualidade de vida relacionada à saúde por meio do questionário *Short Form Health Survey – 36* (SF-36).

Resultados: a mediana (IQR [amplitude]) do escore global do QoR-40 no grupo Metadona foi 194 (190-197[165-200]) sendo significativamente maior quando

comparada à do grupo Morfina que foi de 181 (174-185,5 [121-200]) ($p < 0,0001$). Na SRPA, a carga de dor foi menor no grupo Metadona totalizando 120 (15-255 [0-795]) quando comparada ao grupo Morfina que registrou 446,25 (315-592,5 [75-1222,5]) ($p < 0,0001$), assim como a incidência de náuseas e vômitos, respectivamente 22% vs 33% ($p = 0,046$) e 2,8% vs 14,7% ($p = 0,014$), e o consumo cumulativo de opioide resgate 2(0-6 [0-14]) vs 10(6-12 [0-18]) ($p < 0,0001$). Durante internação em enfermaria, o uso de opioides resgate foi menor no grupo metadona quando comparado ao grupo morfina em T1, 5,8% vs 54,4% ($p < 0,0001$), e T2, 0% vs 20,1% ($p < 0,0001$), da mesma forma que a incidência de náuseas também foi menor no grupo metadona 21,7% vs 41,2% ($p = 0,014$). Observamos correlação inversa significativa entre o consumo cumulativo de opioide resgate e os escores globais do QoR-40 ($\rho = -0,64$; $p < 0,0001$). A avaliação de qualidade de vida 3 meses após a cirurgia não mostrou diferença significativa entre os grupos, apesar de análise secundária mostrar que os pacientes que tiveram melhores escores no subcomponente de dor do QoR-40, apresentaram maiores escores globais do SF-36.

Conclusão: a metadona intravenosa intraoperatória melhora a qualidade de recuperação pós-operatória nos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica laparoscópica comparada à morfina, além de reduzir a dor pós-operatória, o consumo de opioides e a incidência de eventos adversos.

Palavras-chave: Cirurgia bariátrica; Metadona; Morfina; Obesidade Mórbida; Medidas de Resultados Relatados pelo Paciente.

Abstract

Title: Intra-operative methadone effect on quality of recovery compared with morphine following laparoscopic gastroplasty: a randomised controlled trial

Background and objectives: gastroplasty is the most effective therapy for the treatment of morbid or complicated obesity and has been increasingly performed. However, despite the evolution of the surgical technique, up to 42% of patients experience significant pain in the postoperative period, which is recognized as a risk factor for the development of chronic pain. The analgesia strategy based on short-acting opioids, such as morphine, provides fluctuating plasma levels that may be insufficient or excessive to the point of causing respiratory depression. In this context, methadone appears as an attractive alternative during the early period when pain intensity is the greatest, as it guarantees stable plasma concentration, a half-life of up to 36 hours and a low risk of respiratory depression. The objective of this clinical trial was to evaluate the effect of intraoperative intravenous methadone on the quality of postoperative recovery compared to morphine in videolaparoscopic gastroplasty.

Methods: we conducted a prospective, parallel, randomized, double-blinded, controlled study in obese patients undergoing videolaparoscopic gastroplasty under general anaesthesia. One hundred and forty patients were randomized, of which 3 were excluded, and allocated into two groups: morphine group (n=68) and methadone group (n=69), who received intraoperatively 0.1 mg/kg of morphine or methadone depending on the group. The primary outcome was the quality of postoperative recovery assessed using the global score of the Quality of Recovery-40 (QoR-40) questionnaire 24 hours after surgery, while the secondary outcomes were assessed in the post-anaesthesia care unit (PACU) on the night of surgery (T1), morning after surgery (T2) and night after surgery (T3). Three months after surgery, patients were assessed for health-related quality of life using the Short Form Health Survey – 36 (SF-36).

Results: The median (IQR [range]) total QoR-40 score of 194 (190-197 [165-200]) was higher ($p < 0.0001$) in the methadone group compared to the score of 181 (174-185.5 [121-200]) in the morphine group. In the PACU, the pain burden

was lower in the Methadone group, totalling 120 (15-255 [0-795]) when compared to the Morphine group, which recorded 446.25 (315-592.5 [75-1222.5]) ($p < 0.0001$), as well as the incidence of nausea and vomiting, respectively 22% vs 33% ($p = 0.046$) and 2.8% vs 14.7% ($p = 0.014$), and the cumulative consumption of rescue opioid 2 (0-6 [0-14]) vs 10(6-12 [0-18]) ($p < 0.0001$). During hospitalization in the ward, the use of rescue opioids was lower in the methadone group when compared to the morphine group at T1, 5.8% vs 54.4% ($p < 0.0001$), and T2, 0% vs 20.1% ($p < 0.0001$), just as the incidence of nausea was also lower in the methadone group 21.7% vs 41.2% ($p = 0.014$). We observed a significant inverse correlation between cumulative rescue opioid consumption and global QoR-40 scores ($\rho = -0.64$; $p < 0.0001$). Quality of life assessment 3 months after surgery showed no significant difference between groups, although secondary analysis showed that patients who had better scores in the QoR-40 pain subcomponent had higher SF-36 global scores.

Conclusion: intra-operative intravenous methadone improved quality of recovery in patients who underwent laparoscopic gastroplasty, compared to intra-operative morphine. Methadone also reduced: postoperative pain; postoperative opioid consumption; and the incidence of opioid-related adverse events.

Keywords: bariatric surgery; methadone; morphine; obesity, morbid; patient reported outcome measures.

Lista de Figuras

Figura 1	Fluxograma de condução do estudo segundo CONSORT (<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>) statement... 29
Figura 2	Distribuição da NRS de dor por grupos (cor laranja grupo Metadona e cor amarelo grupo Morfina) e tempo (0, 15, 30, 45 e 60 min) na SRPA. NRS – escala verbal numérica de dor..... 33
Figura 3	Gráfico de dispersão mostrando correlação inversa entre consumo total de morfina durante a internação e o escore global do QoR-40..... 39
Figura 4	Gráfico de dispersão mostrando correlação inversa entre a carga de dor na SRPA e o escore global do QoR-40.... 40

Lista de Tabelas

Tabela 1	Características e dados do período intraoperatório dos pacientes que receberam metadona ou morfina.....	30
Tabela 2	Subcomponentes e escore global de Qualidade de Recuperação (QoR-40) 24 horas após a cirurgia nos pacientes que receberam metadona ou morfina.....	31
Tabela 3	Comparação entre os dados dos pacientes na SRPA que receberam metadona ou morfina.....	32
Tabela 4	Avaliação pós-operatória na enfermaria na <i>noite</i> do procedimento cirúrgico (T1) dos pacientes que receberam metadona ou morfina.....	34
Tabela 5	Avaliação pós-operatória na enfermaria na <i>manhã</i> seguinte do procedimento cirúrgico (T2) dos pacientes que receberam metadona ou morfina.....	35
Tabela 6	Avaliação pós-operatória na enfermaria na <i>noite</i> seguinte do procedimento cirúrgico (T3) dos pacientes que receberam metadona ou morfina.....	36
Tabela 7	Avaliação pós-operatória durante internação na enfermaria (T1+T2+T3) ou durante toda internação (T1+T2+T3 + SRPA) dos pacientes que receberam metadona ou morfina.....	37
Tabela 8	Subcomponentes e escore global do questionário SF-36 três meses após gastroplastia videolaparoscópica nos pacientes que receberam metadona ou morfina.....	38
Tabela 9	Comparação entre as técnicas cirúrgicas e os desfechos em SRPA e internação em enfermaria.....	42

Lista de Abreviaturas e Siglas

ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Área sob a curva
BGYR	<i>By-pass</i> gástrico em <i>Y-de-Roux</i>
CM	Centímetros
CMH20	Centímetros de água
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DMCI	Diferença mínima clinicamente importante
DP	Desvio padrão
IMC	Índice de massa corporal
IQR	Intervalo interquartil
KG	Quilogramas
MCG	Microgramas
M2	Metro quadrado
MG	Miligramas
MIN	Minutos
MMHG	Milímetros de mercúrio
MQR	Má qualidade de recuperação
NMDA	N-metil-D-aspartato
NRS	Escala verbal numérica
NVPO	Náuseas e vômitos pós-operatórios
PAM	Pressão arterial média
PEEP	Pressão expiratória no fim da expiração
PI	Peso ideal
PMM	Peso de massa magra
PTC	Contagem pós-tetânica
QoR-40	Quality of Recovery - 40
QTc	Intervalo QT corrigido
SAOS	Síndrome da apneia obstrutiva do sono
SF-36	Short Form Health Survey – 36
SG	<i>Sleeve</i> gástrico
SQE	Sequência de quatro estímulos
SRPA	Sala de recuperação pós-anestésica
USA	Estados Unidos da América
VS	<i>Versus</i>

Sumário

1. Introdução.....	17
2. Objetivos.....	21
3. Hipótese.....	22
4. Métodos.....	23
4.1 Desenho e registro.....	23
4.2 Critérios de inclusão, não-inclusão e exclusão após randomização.....	23
4.3 Randomização, alocação e cegamento.....	23
4.4 Protocolo de intervenção e avaliação dos desfechos.....	24
4.5 Cálculo amostral e análise estatística.....	28
5. Resultados.....	29
5.1 Escores QoR-40.....	31
5.2 Desfechos na SRPA.....	32
5.3 Desfechos em enfermaria.....	34
5.4 Avaliação SF-36 após 3 meses.....	38
5.5 Correlações.....	39
5.6 Impacto da técnica cirúrgica.....	41
6. Discussão.....	43
7. Conclusão.....	50
8. Referências.....	51
Anexos.....	57
Anexo 1 – Questionário <i>Quality of Recovery – 40 (QoR-40)</i> versão brasileira.....	57
Anexo 2 – Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36.....	59
Anexo 3 – Registro do Ensaio Clínico na Plataforma ReBEC.....	63
Anexo 4 – Ficha de Coleta de dados padrão.....	64
Anexo 5 – Publicação I (Pontes JPJ, Braz FR, Módolo NSP, Mattar LA, Sousa JAG, Navarro E Lima LH. Intra-operative methadone effect on quality of recovery compared with morphine following laparoscopic gastropasty: a randomised controlled trial. <i>Anaesthesia</i> . 2021 Feb;76(2):199-208. doi: 10.1111/anae.15173. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32803791.).....	65
Anexo 6 – Publicação II (Pontes JPJ, Braz FR, Navarro E Lima LH. Impact of intra-operative methadone on quality of life 3 months after	

laparoscopic gastroplasty. Anaesthesia. 2021 Mar;76(3):419-420. doi:
10.1111/anae.15304. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33150598.) 75

1. Introdução

A gastroplastia é a terapia mais eficaz para o tratamento da obesidade mórbida ou complicada [1, 2]. Atualmente, as técnicas cirúrgicas mais comumente utilizadas são o *by-pass* gástrico em *Y-de-Roux* (BGYR) e a gastrectomia vertical ou *Sleeve* gástrico (SG) feitas por videolaparoscopia [2].

O BGYR cria uma pequena bolsa de aproximadamente 30 mL de volume na região superior do estômago, que é conectada ao jejuno. O estômago restante com o duodeno adjacente são conectados, mais distalmente, ao intestino delgado, gerando, assim, a configuração em “Y”. A anatomia alterada limita a ingestão de grandes quantidades de alimentos. Além disso, a secreção de hormônios intestinais é minimizada, estimulando a saciedade e suprimindo a fome [3]. Dessa forma, essa técnica fornece duas modificações cirúrgicas: (i) restringe a capacidade gástrica e (ii) desvia os nutrientes ingeridos para longe da parte proximal do intestino delgado, mecanismos que explicam a grande perda de peso após essa técnica [4].

Por outro lado, o SG consiste na redução do volume gástrico, ressecando mais de 80% do estômago e deixando o estômago remanescente com de volume de 100 a 150 ml [5], sendo considerada técnica restritiva sem efeito malabsortivo e que preserva a integridade do piloro e evita o desvio intestinal. Essa técnica é mais recente e tem se tornado mais popular a cada dia, pois é tecnicamente mais fácil, mais rápida de se realizar, com menor número de complicações e com a efetividade comparável em relação à perda ponderal em longo prazo [2, 6, 7]

Entretanto, apesar de ambas as cirurgias serem feitas atualmente na modalidade minimamente invasiva por videolaparoscopia, dor pós-operatória importante é relatada em até 42% destes pacientes [8] impactando negativamente na função respiratória, nas variáveis hemodinâmicas, na deambulação, na função intestinal, no tempo de internação hospitalar e na satisfação do paciente com seu tratamento [1]. Adicionalmente, a dor aguda tratada inadequadamente é reconhecida como principal fator de risco para desenvolvimento de dor crônica pós-operatória [9] que pode atingir até 54% dos pacientes após cirurgia bariátrica [10].

Os analgésicos opioides ainda são o principal tratamento para a dor pós-cirúrgica de intensidade moderada a grave, apesar das novas terapias e intervenções estarem disponíveis [11]. Entretanto, o subtratamento da dor com opioides é comum

Introdução

nos pacientes obesos em virtude do receio de eventos adversos respiratórios associados a esta classe de fármacos e da alta prevalência de apneia do sono nesta população [12, 13].

Como estratégia de controle da dor pós-operatória, os opioides de curta duração produzem concentrações plasmáticas flutuantes que variam da analgesia insuficiente até sedação profunda e depressão respiratória [14]. Os opioides comumente usados (por exemplo, morfina) têm curta duração de ação (até 5 horas) e requerem dosagem frequente para manter a analgesia pós-operatória adequada [15].

Por outro lado, a metadona, opioide de ação prolongada, garante concentração plasmática estável e meia-vida de até 24-36 horas a depender da dose administrada [16]. A metadona possui um carbono assimétrico que lhe confere a propriedade da estereoisomeria resultando em dois isômeros: levo-rotatório (R) e dextro-rotatório (S) [17, 18]. O isômero R é potente agonista do receptor opioide μ [16-18], enquanto ambos os isômeros R e S exercem efeito inibitório nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que estão associados à tolerância a opioides, hiperalgesia e dor crônica [17-19]. Por fim, o isômero S inibe a recaptção da serotonina e noradrenalina, podendo exercer efeito analgésico e na melhora do humor [17, 20]. Dessa forma, a metadona seria uma potencial opção quando administrada durante a cirurgia visando a analgesia pós-operatória por se estender durante o período precoce de maior intensidade de dor [21].

A metadona administrada pela via intravenosa no intraoperatório foi relatada pela primeira vez em 1982 por Gourlay *et al.* [22] em 23 pacientes cirúrgicos com resultados analgésicos promissores. Em estudo subsequente comparando a metadona com a morfina para analgesia pós-operatória, Gourlay *et al.* encontraram maior tempo para solicitação de analgesia e menor consumo cumulativo de opioides de resgate no grupo de pacientes no qual a metadona foi utilizada [23]. O mesmo grupo de pesquisadores encontraram que a concentração plasmática mínima analgésica da metadona poderia variar de acordo com o potencial algico de cada procedimento cirúrgico de 31.6 ± 11.1 ng/ml até 57.9 ± 15.2 ng/ml [22, 24]. Em relação ao melhor momento para sua administração, Porter *et al.* observaram que os pacientes que receberam metadona na indução da anestesia tiveram necessidades pós-operatórias de opioides que foram aproximadamente 50% menores do que aqueles que receberam metadona no final da cirurgia [25].

Introdução

Subsequentemente, vários ensaios clínicos utilizando a metadona como estratégia para controle álgico no pós-operatório foram realizados e a metadona intraoperatória resultou em menor consumo de opioides e escores de dor pós-operatória em cirurgias de grande porte [26-33] e, também, se mostrou efetiva e segura em procedimentos ambulatoriais [34, 35]. Entretanto, seu efeito em desfechos centrados no paciente, como a qualidade de recuperação pós-operatória, ainda é pouco relatado na literatura. Adicionalmente, até o momento, existe apenas um ensaio clínico envolvendo pacientes obesos [28], porém com amostra pequena e em cirurgia bariátrica aberta.

O avanço das técnicas cirúrgicas e anestésicas minimizaram as taxas de morbidade e mortalidade relacionados à cirurgia. Com estas grandes conquistas, o objetivo da anestesiologia começou a incluir algo novo: a percepção do paciente em relação à qualidade do período pós-operatório e ao seu estado de saúde neste período. Diversas metodologias foram criadas e empregadas com intuito de se obter esta informação, como a técnica utilizada em entrevistas, em que se atribuem notas ou valores hipotéticos a serem pagos para evitar ou mudar determinado cenário do pós-operatório [36].

Entre estas metodologias que buscam avaliar a recuperação e satisfação pós-anestésica do ponto de vista dos pacientes, encontra-se o instrumento de avaliação da qualidade global de recuperação cirúrgica *Quality of Recovery-40* (QoR-40). Este consiste em instrumento validado, composto por 40 questões em que se avalia a recuperação pós-cirúrgica dos pacientes na visão dos mesmos [37]. Este questionário têm sido o mais utilizado e testado para avaliar a recuperação pós-anestésica, sendo considerado o mais completo instrumento para este propósito [38]. A validade externa, a confiabilidade e a responsividade do questionário QoR-40 mostraram-se consistentes no cenário perioperatório [39]. Adicionalmente, dentre todos os questionários disponíveis para este fim, o QoR-40 foi o único traduzido para a língua portuguesa e validado para o uso no Brasil até o momento [40].

Da mesma forma, o questionário *Short Form Health Survey* de 36 itens (SF-36) é instrumento muito popular para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde [41]. Já foi demonstrado correlação significativa entre os escores do QoR-40 e do questionário SF-36 [42, 43]. Escore baixo no QoR-40 foi associado a escore baixo no

Introdução

SF-36. Isso apoia a crença de que a má qualidade de recuperação (MQR) pode prever a má qualidade de vida após a cirurgia [42].

2. Objetivos

O objetivo principal do presente estudo foi:

- a) Comparar o uso da metadona com a morfina intraoperatória como componente da terapia analgésica multimodal quanto à qualidade de recuperação pós-cirúrgica, em pacientes submetidos à gastroplastia videolaparoscópica, por meio da aplicação do questionário QoR-40 (**Anexo 1**) 24 horas após o procedimento cirúrgico.

Os objetivos secundários da pesquisa foram:

- a) Comparar o resultado analgésico da metadona com o da morfina intraoperatória como componente da terapia analgésica multimodal, em pacientes submetidos à gastroplastia videolaparoscópica, por meio da escala numérica de dor de 0-10 *Numeric Rating Scale* (NRS) [44];
- b) Comparar o resultado analgésico da metadona com o da morfina intraoperatória como componente da terapia analgésica multimodal, em pacientes submetidos à gastroplastia videolaparoscópica, por meio da carga de dor representada pela área sob a curva (AUC) da NRS *versus* curva de tempo na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) [45];
- c) Comparar a dose cumulativa de opioides de resgate administrados aos pacientes de cada grupo, morfina ou metadona, na SRPA e durante a internação hospitalar;
- d) Comparar a incidência de efeitos adversos relacionados aos opioides em ambos os grupos: náuseas e vômitos pós-operatórios, sedação, depressão respiratória, retenção urinária, necessidade de oxigênio suplementar e prurido.
- e) Comparar o tempo de permanência na SRPA e o tempo para primeira deambulação;
- f) Comparar os escores obtidos entre os grupos na aplicação do questionário SF-36 (**Anexo 2**) três meses após o procedimento.

3. Hipótese

A qualidade de recuperação pós-cirúrgica, por meio da pontuação global no questionário QoR-40, é diferente entre pacientes obesos submetidos à gastroplastia videolaparoscópica nos quais a metadona intravenosa foi utilizada no período intraoperatório quando comparada àquela encontrada nos pacientes nos quais a morfina foi utilizada no mesmo período.

4. Métodos

4.1 Desenho e registro

Trata-se de estudo prospectivo, paralelo, randomizado, duplo-cego e controlado. O estudo foi aprovado em 26 de novembro de 2018 pelo comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Una de Uberlândia (parecer 4.574.221) e conduzido no Complexo Hospitalar Santa Genoveva de Uberlândia-MG, Brasil. Este ensaio clínico também foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) <http://www.ensaiosclinicos.gov.br> (identificador: RBR-54g48y – **Anexo 3**). O estudo está descrito em concordância com as recomendações do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT).

4.2 Critérios de inclusão, não-inclusão e exclusão após randomização

Todos os participantes assinaram o termo de Consentimento Livre e Esclarecido e foram considerados elegíveis se obesos, de ambos os sexos, IMC > 35 kg/m², idade acima de 18 anos, submetidos à gastroplastia videolaparoscópica (BGYR ou SG). Não foram incluídos pacientes que se recusaram a participar do estudo, além daqueles que apresentavam as seguintes características: alergia a algum fármaco do protocolo de estudo, cirurgia prévia no aparelho gastrointestinal superior, uso crônico de opioides por razões diversas, insuficiência hepática ou renal, anormalidades da condução cardíaca (QTc > 450 ms), cirurgia concomitante em outro sítio, presença de doenças psiquiátricas mal controladas e retardo de desenvolvimento neuropsicomotor. Razões para exclusão após randomização foram solicitação do paciente, conversão para cirurgia aberta ou para outro sítio concomitante, quebra de protocolo e necessidade de reabordagem cirúrgica na mesma internação.

4.3 Randomização, alocação e cegamento

Foi utilizado o algoritmo *Mersenne Twister* (MT19937) do software Microsoft Excel® 2016 para criar a sequência numérica aleatória e randomizar esta sequência entre dois grupos, na proporção de 1:1, em blocos de dez participantes e estratificada pela técnica cirúrgica (BGYR ou SG). O grupo Morfina recebeu 0,1 mg/kg deste fármaco pela via intravenosa 20 minutos antes do término da cirurgia, enquanto o

Métodos

grupo Metadona recebeu 0,1 mg/kg deste fármaco pela via intravenosa no mesmo momento. Os cálculos de dose se basearam no peso de massa magra (PMM: peso ideal + 30%) [46]. O cálculo do peso ideal foi inferido por meio da fórmula: $PI = [Homem (kg) = altura (cm) - 100$ e $Mulher (kg) = altura (cm) - 105]$ [46].

Cada numeração foi impressa e inserida em um envelope opaco e selado que foi aberto na admissão em Centro Cirúrgico por um anesthesiologista não envolvido em nenhuma etapa do cuidado do participante ou coleta de dados. Esse mesmo anesthesiologista foi responsável pelo registro do participante em tabela confidencial e preparo das seringas contendo a diluição do fármaco controle ou de estudo na concentração de 1mg/ml. Os participantes do estudo, anesthesiologista assistente e demais investigadores participantes da coleta de dados não tinham conhecimento a qual grupo os pacientes pertenciam. A equipe cirúrgica e de anesthesiologistas foi a mesma durante toda condução do estudo.

4.4 Protocolo de intervenção e avaliação dos desfechos

Nenhum paciente recebeu medicação pré-anestésica. A monitorização consistiu em eletrocardiografia de cinco derivações, oximetria de pulso, pressão arterial não invasiva, capnografia, monitorização do bloqueio neuromuscular (MechanoSensor™ DatexOhmeda GE Healthcare, Helsinki, Finland) e índice Bispectral (BIS®, Aspect Medical System Inc, Norwood, MA). A anestesia venosa total foi escolhida como técnica anestésica para todos os participantes do estudo. Propofol 2-3 mg/kg foi administrado para indução anestésica, infusão contínua remifentanil a 0,1 mcg/kg/min, rocurônio 1,2 mg/kg para bloqueio neuromuscular e lidocaína 1,5 mg/kg. Com exceção do propofol para indução em que a dose foi calculada utilizando o peso ideal (PI) pela fórmula de Broca, a dose dos outros fármacos foi calculada utilizando-se o PMM [46]. Após intubação orotraqueal, a anestesia foi mantida com 1-4 mcg/ml de propofol em infusão alvo-controlada no plasma pelo modelo farmacocinético de Marsh (Perfusor Space®, BBraun Medical Inc, Melsungen, Germany) e infusão contínua de remifentanil 0,1-0,2 mcg/kg/min com objetivo de manter a pressão arterial média dentro do intervalo de 20% dos valores basais e índice Bispectral entre 40 e 60. Ao final do procedimento, foram infiltrados 5 ml de levobupicacaína 0,5% em cada um dos portais cutâneos de incisão.

Métodos

Eventos de hipotensão (pressão arterial média com queda de pelo menos 20% dos valores basais), seriam tratados com vasopressores de ação indireta, ou seja, efedrina 5 mg/dose e/ou metaraminol 0,5 mg/dose. Eventos hipertensivos (pressão arterial sistólica maior que 179 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior que 109 mmHg) refratários à mudança do plano anestésico seriam tratados com nitroglicerina na dose de 0,5 a 8,0 mcg/kg/min.

Após intubação, os pacientes foram submetidos à estratégia protetora de ventilação mecânica com volume corrente de 6 ml/kg de peso ideal, pressão expiratória no fim da expiração (PEEP) de 8 a 10 cm cmH₂O, frequência respiratória de 12-15 incursões por minuto e fração inspirada de oxigênio (FiO₂) de 50%. A hipercapnia permissiva foi aceita, considerando que os pacientes obesos já possuem normalmente pressões parciais arteriais de CO₂ mais altas. Os pulmões foram submetidos a manobras de recrutamento alveolar, na modalidade capacidade vital com pressão de 30 cmH₂O, logo após a intubação e sempre que se notava diminuição da complacência pulmonar. A *driving pressure* foi mantida em valores inferiores a 13 cmH₂O (Pressão de *plateau* – PEEP) [47].

Como parte do protocolo, todos os participantes receberam dexametasona 10 mg, omeprazol 40 mg e parecoxibe 40 mg imediatamente após a indução anestésica. Vinte minutos antes do término do procedimento, os mesmos receberam ondasetrona 8 mg e dipirona (metamizol) 3 g. O bloqueio neuromuscular foi revertido com sugammadex (Bridion®, Merck Sharp & Dohme Corp, USA) com dosagem de acordo com monitorização neuromuscular. Se a sequência de quatro estímulos (SQE) > 0, a dose de sugammadex foi de 2 mg/Kg; se SQE igual a zero e contagem pós-tetânica (PTC) ≥1, a dose foi de 4 mg/Kg e, se SQE e PTC se iguallassem a zero, a dose de sugammadex foi de 16 mg/Kg. O tempo para despertar foi considerado o intervalo entre o término de infusão dos fármacos anestésicos e a abertura ocular ao chamado.

Após admissão na SRPA, os pacientes foram avaliados em intervalos regulares de 15 minutos acerca da intensidade da dor por meio da NRS de 0 a 10, em que 0 representa ausência de dor e 10 a pior dor imaginável [44]. A área sob a curva (AUC) da NRS versus curva de tempo na SRPA foi calculada usando o método trapezoidal como indicador da carga de dor durante a recuperação precoce (*Graph Pad Prism* versão 5.03, *GraphPad Software, Inc.*, La Jola, CA). Morfina 2 mg intravenosa foi

Métodos

administrada a cada avaliação em caso de NRS ≥ 4 e dimenidrinato 30 mg seguido de droperidol 1,125 mg, se necessário, em caso de náuseas ou vômitos. Caso paciente apresentasse oximetria de pulso $\leq 90\%$, oxigênio suplementar era iniciado a 1l/min e, em caso de frequência respiratória ≤ 8 , naloxone 40 mcg intravenoso era administrado. Para avaliar o nível de sedação na SRPA foi utilizada escala modificada de Wilson de 1 a 4 (1 – acordado; 2- sonolento, desperta ao comando verbal; 3 – sonolento, desperta ao estímulo tátil; 4 – não desperta com estímulo tátil leve) e registrada na admissão e a cada 1 hora [48]. A possibilidade de alta da SRPA foi avaliada a cada 15 minutos por meio da escala de *Aldrete-Kroulik* modificada até os pacientes atingirem escore ≥ 9 [49]. O registro de todos esses desfechos foi feito em ficha própria (**Anexo 4**).

No período pós-operatório, enquanto ainda permaneceram internados na enfermaria, todos os pacientes receberam omeprazol 40 mg a cada 8 horas, ondansetrona 4mg a cada 8 horas e metoclopramida 10 mg a cada 8 horas. Para analgesia, receberam dipirona 1 g a cada 6 horas e parecoxibe 40 mg a cada 24 horas. Em caso de dor refratária, foi administrada morfina 2mg intravenosa a cada 15 minutos até NRS < 4 . A avaliação da dor na enfermaria foi feita por equipe de enfermagem a cada 4 horas.

Após 24 horas do procedimento cirúrgico, foi aplicado aos participantes o questionário QoR-40 por uma única enfermeira treinada que desconhecia a que grupo o paciente pertencia. O sistema de escore do QoR-40, que foi explicado e revisado com todos os pacientes antes do preenchimento, é composto por 40 questões que examinam cinco domínios da recuperação do paciente, usando escala Likert com cinco pontos: 1 = em nenhum momento; 2 = em alguns momentos; 3 = frequentemente; 4 = maior parte do tempo; 5 = o tempo todo. Os 5 domínios componentes da recuperação do paciente são: conforto físico (12 questões), independência física (5 questões), estado emocional (9 questões), suporte psicológico (7 questões) e dor (7 questões). A soma de cada componente individual gera um escore por domínio. O escore global, que varia de 40 a 200, foi determinado como desfecho primário do estudo e representa, respectivamente, recuperação muito ruim até excelente qualidade de recuperação [37, 39]. Este questionário foi validado previamente em português do Brasil [40].

Métodos

Além da aplicação do questionário, os participantes foram avaliados em três ocasiões após alta da SRPA: no período noturno do dia da cirurgia (T1), na manhã seguinte ao dia da cirurgia (T2) e na noite seguinte ao procedimento (T3) quando ocorria a alta hospitalar. Nestes momentos, foram registrados os desfechos secundários do estudo: nível de dor pela NRS em repouso ou movimento, dose cumulativa de opioides de resgate utilizada até o momento da avaliação, tempo para a primeira deambulação após alta da SRPA, incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios, retenção urinária, prurido e necessidade de suplementação de oxigênio. Outros dados perioperatórios coletados incluíram a idade, IMC, estado físico da *American Society of Anesthesiologists* (ASA), presença de apneia obstrutiva do sono por meio de polissonografia pré-operatória, duração cirúrgica, dose intraoperatória de remifentanil e propofol, total de fluidos intravenosos utilizados no período intraoperatório, episódios de hipotensão, quantidade total de consumo de opioides durante a internação e tempo de internação hospitalar.

Após 3 meses do procedimento cirúrgico, os participantes do estudo, em uma das consultas de retorno que obrigatoriamente ocorre neste período, foram solicitados a responder novo questionário: SF-36. Em caso de não comparecimento, foi feita a busca ativa destes participantes por meio de ligação telefônica. O questionário SF-36 é composto por 36 itens agrupados em oito dimensões, sendo: capacidade funcional (10 itens), aspectos físicos (quatro itens), dor (dois itens), estado geral de saúde (cinco itens), vitalidade (quatro itens), aspectos sociais (dois itens), aspectos emocionais (três itens) e saúde mental (cinco itens), além de uma questão comparativa da qualidade de vida do indivíduo no momento atual e há 12 meses [50]. As dimensões capacidade funcional, aspectos físicos, dor e estado geral de saúde resultam na mensuração sumária da saúde física; as dimensões vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental resultam na mensuração sumária da saúde mental [50]. Após a normatização dos domínios, o escore em cada um deles varia de 0 a 100, sendo que valores mais próximos de 100 indicam melhor qualidade de vida relacionada à saúde [50].

4.5 Cálculo amostral e análise estatística

O desfecho primário, escore global do QoR-40, foi utilizado para cálculo do tamanho amostral. A média e o desvio padrão (DP) do escore global do QoR-40 para cirurgias de porte intermediário no primeiro dia pós-operatório foi de 177 ± 14 segundo investigação prévia feita por Myles *et al.*, que também constatou que a diferença mínima clinicamente importante (DMCI) deste instrumento de avaliação para detectar efeito positivo ou negativo de determinada intervenção seria de 6,3 [51]. Dessa forma, para detectar a diferença de 7 pontos no escore global QoR-40, considerada como o número inteiro superior mais próximo da DMCI, com margem de erro alfa de 5% e poder de 80%, seriam necessários 63 pacientes por grupo na análise bicaudal. Considerando 10% de perdas, o tamanho amostral foi de 70 pacientes por grupo, totalizando 140 pacientes recrutados.

O teste Shapiro-Wilk foi utilizado para determinar a normalidade dos dados. As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média \pm DP e testadas por meio do teste t de Student com variâncias iguais ou diferentes. As variáveis contínuas com distribuição assimétrica e as variáveis ordinais foram expressas como mediana (intervalo interquartil [amplitude]) e foram testadas por meio do teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram apresentadas como contagem absoluta (porcentagens) e foram avaliadas usando o teste exato de Fisher ou qui-quadrado com correção de Monte Carlo. Para os cálculos de correlação entre variáveis com distribuição não-paramétrica foi utilizado o teste de Spearman. Todos os valores de p foram obtidos por análise bicaudal e estabelecido valor $< 0,05$ para rejeitar a hipótese nula. Para avaliar a confiabilidade interna do QoR-40 foi utilizada a estatística alfa de Cronbach. A análise estatística foi feita utilizando o software SAS for Windows v. 9.4 SAS (*Institute Inc.*, Cary, NC).

5. Resultados

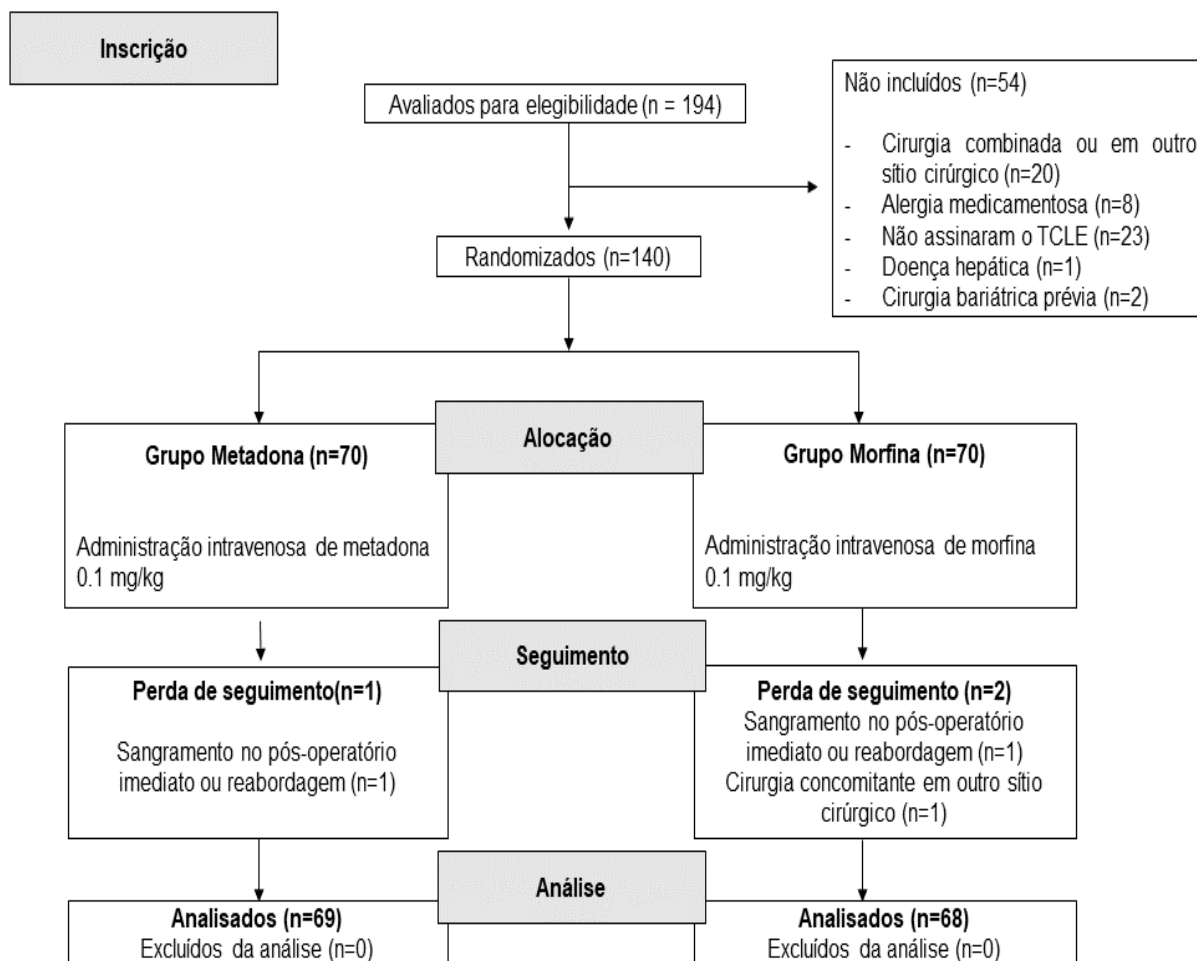


Figura 1. Fluxograma de condução do estudo segundo CONSORT *statement*.

Os detalhes da condução do estudo estão mostrados na Figura 1. Os pacientes do estudo foram recrutados entre o período de janeiro de 2019 até agosto de 2019. Cento e quarenta pacientes foram randomizados e 137 pacientes completaram o estudo. As características demográficas dos pacientes e os fatores cirúrgicos não foram diferentes entre os grupos (Tabela 1).

Resultados

Tabela 1. Características e dados do período intraoperatório dos pacientes que receberam metadona ou morfina.

Variáveis	Metadona (n=69)	Morfina (n=68)	p-valor
Idade	36,2 ± 10,5	34,4 ± 8,0	0,27
Índice de massa corporal (kg/m ²)	39,99 ± 4,2	39,6 ± 3,7	0,54
Gênero (n)			0,40
Masculino	15 (22%)	19 (28%)	
Feminino	54 (78%)	49 (72%)	
Estado físico ASA (n)			0,67
II	40 (58%)	37 (54,4%)	
III	29 (42%)	31 (45,6%)	
Presença de SAOS (n)	4 (5,8%)	6 (8,8%)	0,53
Técnica cirúrgica			0,95
BGYR	49 (71%)	48 (70,6%)	
SG	20 (29%)	20 (29,4%)	
Dose de propofol (mg)	744,3 ± 155,4	741,5 ± 150,7	0,91
Dose remifentanil (mg)	1,1 ± 0,4	1,13 ± 0,5	0,61
Dose medicação do estudo (mg)	8 (7-9 [6-13])	8 (8-9 [6-12])	0,23
Pressão pneumoperitôneo (mmHg)	16 (16-16 [15-16])	16 (15-16 [14-18])	0,57
Volume cristalóide (ml)	1500 (1500-1500 [1000-2000])	1500 (1500-1500 [1000-2000])	0,65
Uso de vasopressores (n)	10 (14,4%)	12 (17,6%)	0,61
Tempo cirúrgico (min)	53 (48-60 [30-80])	53 (46,5-61 [31- 115])	0,87
Tempo para despertar (min)	9 (6-11 [5-16])	10 (8-14 [5-30])	0,01

Dados representados com médias ± DP (variáveis normais), medianas (intervalo interquartil [amplitude]) (variáveis não-normais) ou número absoluto de pacientes (% da coluna). Os dados normais foram comparados pelo teste t de Student para amostras independentes, os dados não-normais foram comparados pelo teste U de Mann-Whitney e as frequências foram comparadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono; BGYR: *by-pass* gástrico em Y de Roux; SG: *sleeve* gástrico.

5.1 Escores QoR-40

O escore global do QoR-40 após 24 horas de cirurgia foi maior no grupo dos pacientes que utilizaram metadona com mediana (IQR [amplitude]) de 194 (190-197 [165-200]) comparado ao grupo da morfina em que foi registrado 181 (174-185,5 [121-200]) ($p < 0,0001$). Com exceção do domínio QoR-40 suporte psicológico, o grupo Metadona obteve maiores escores em todos os outros subcomponentes do questionário conforme Tabela 2. O alfa de *Cronbach* geral dos grupos para o escore global QoR-40 foi de 0,914.

Tabela 2. Subcomponentes e escore global de Qualidade de Recuperação (QoR-40) 24 horas após a cirurgia nos pacientes que receberam metadona ou morfina.

	Metadona (n=69)	Morfina (n=68)	p-valor
Dor	35 (34-35 [33-35])	32 (29-32 [16-35])	< 0,0001
Conforto físico	58 (56-59 [49-60])	52 (48.5-54.5 [32-60])	<0,0001
Independência física	24 (23-25 [19-25])	23 (21-24 [9-25])	<0,0001
Estado emocional	44 (42-45 [32-45])	41 (39-43 [31-45])	<0,0001
Suporte psicológico	35 (35-35 [26-35])	35 (34-35 [23-35])	0,14
QoR-40 global	194 (190-197 [165-200])	181 (174-185,5 [121-200])	< 0,0001

Dados representados como mediana (intervalo interquartil [amplitude]). Valores de p obtidos pelo teste de U de Mann-Whitney. QoR-40 = Quality of Recovery-40.

Resultados

5.2 Desfechos na SRPA

Na SRPA, os pacientes do grupo Metadona apresentou menor tempo de permanência, menor incidência de náuseas e vômitos, menor incidência de uso de oxigênio suplementar, menor carga de dor (área sob a curva), menor dose cumulativa de opioide de resgate e menor grau de sedação na admissão e após 60 minutos (Tabela 3). Não houve episódio de depressão respiratória na SRPA em nenhum dos grupos estudados.

Tabela 3. Comparação entre os dados dos pacientes na SRPA que receberam metadona ou morfina.

	Metadona (n=69)	Morfina (n=68)	p-valor
Tempo de permanência em SRPA (min)	60 (45-60 [30-120])	75 (60-105 [30-150])	<0,0001
Náuseas (n)	22 (31,9%)	33 (48,5%)	0,047
Vômitos (n)	2 (2,8%)	10 (14,7%)	0,015
Uso de oxigênio suplementar (n)	2 (2,8%)	9 (13,2%)	0,026
Carga de dor (AUC – NRS x tempo)	120 (15-255 [0-795])	446.25 (315-592,5 [75-1222,5])	<0,0001
Dose cumulativa de morfina resgate na SRPA (mg)	2 (0-6 [0-14])	10 (6-12 [0-18])	<0,0001
Grau de sedação na admissão – Escore de Wilson (1-4) (n)			0,0044
1	44 (63,8%)	26 (38,3%)	
2	23 (33,3)	33 (48,5%)	
3	2 (2,9%)	9 (13,2%)	
Grau de sedação após 60 minutos – Escore de Wilson (1-4) (n)			0,0003
1	69 (100%)	56 (82,4%)	
2	0 (0%)	12 (17,6%)	

Dados representados em mediana (intervalo interquartil [amplitude]) ou número absoluto de pacientes (% da coluna). Os dados não-normais foram comparados pelo teste U de Mann-Whitney e as frequências foram comparadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. SRPA – Sala de recuperação pós-anestésica; AUC – área sob a curva.

Resultados

Quando comparados os escores de intensidade de dor nos primeiros 60 minutos de SRPA, o grupo Metadona apresentou medianas significativamente menores em todos os intervalos avaliados quando comparado ao grupo Morfina (Figura 2).

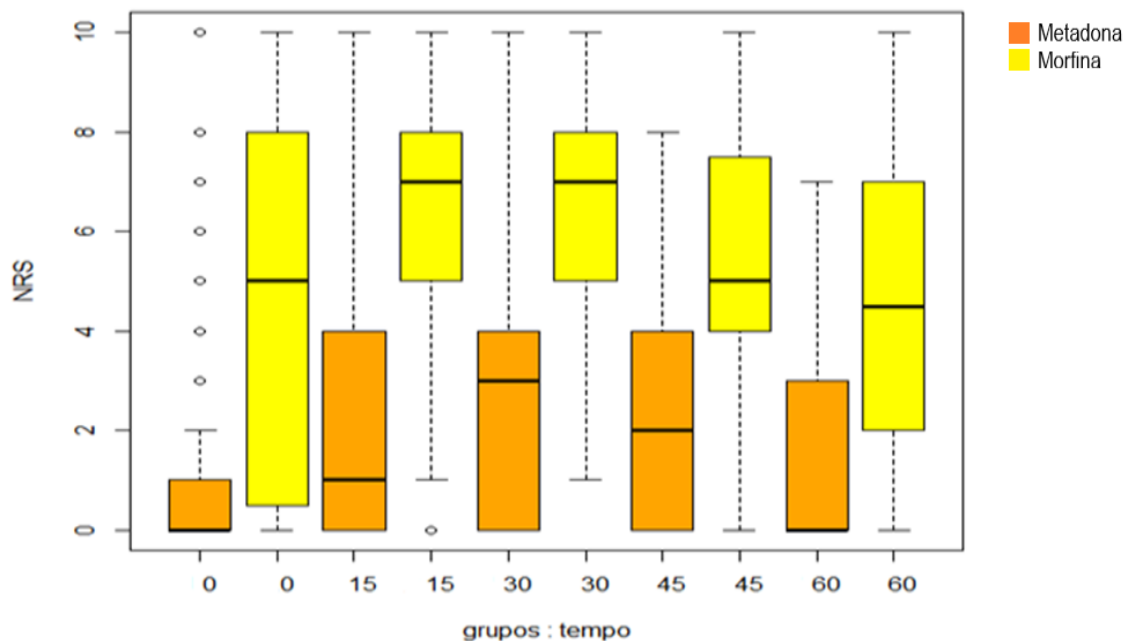


Figura 2. Distribuição da NRS de dor por grupos (cor laranja grupo metadona e cor amarelo grupo morfina) e tempo (0, 15, 30, 45 e 60 min) na SRPA. NRS – escala verbal numérica de dor.

Resultados

5.3 Desfechos em enfermaria

Os resultados das avaliações dos pacientes durante a internação em enfermaria estão resumidos nas Tabelas 4, 5, 6 e 7 que representam respectivamente as avaliações nos tempos T1, T2, T3 e cumulativo em enfermaria/internação. Os pacientes do grupo Metadona consumiram menor dose de opioides após a alta da SRPA assim como menor dose cumulativa durante toda internação. Não houve diferença entre os grupos em relação à solicitação de opioide para resgate na última avaliação (T3).

Em relação aos escores de dor, os pacientes do grupo Metadona apresentaram menores escores somente na primeira avaliação (T1) quando comparados ao grupo Morfina, tanto em repouso quanto após manobra de tosse. A incidência de náuseas foi menor no grupo da metadona somente em T1, mas também cumulativa durante permanência em enfermaria. Não houve diferença entre os grupos em relação à incidência de vômitos, retenção urinária, prurido e necessidade de oxigênio suplementar durante a internação em enfermaria. Da mesma forma, não houve diferença no tempo total de internação entre os grupos.

Tabela 4. Avaliação pós-operatória na enfermaria na noite do procedimento cirúrgico (T1) dos pacientes que receberam metadona ou morfina.

	Metadona (n=69)	Morfina (n=68)	p-valor
Tempo para deambulação (min)	45 (20-70 [5-200])	70 (40-120 [10-240])	0,0047
Consumo de morfina resgate (n)	4 (5,8%)	37 (54,4%)	< 0,0001
NRS em repouso	0 (0-1 [0-5])	2 (0-4 [0-8])	< 0,0001
NRS com tosse	0 (0-2 [0-7])	3 (0,5-4,5 [0-10])	< 0,0001
Náuseas (n)	14 (20,3%)	27 (39,7%)	0,0131
Vômitos (n)	3 (4,3%)	7 (10,3%)	0,181
Uso de oxigênio suplementar (n)	0	0	NT
Retenção urinária (n)	2 (2,9%)	6 (8,8%)	0,14
Prurido (n)	1 (1,4%)	2 (2,9%)	0,55

Dados representados em mediana (intervalo interquartil [amplitude]) ou número absoluto de pacientes (% da coluna). Os dados não-normais foram comparados pelo teste U de Mann-Whitney e as frequências foram comparadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. NT = não testado

Resultados

Tabela 5. Avaliação pós-operatória na enfermaria na manhã seguinte do procedimento cirúrgico (T2) dos pacientes que receberam metadona ou morfina.

	Metadona (n=69)	Morfina (n=68)	p-valor
Consumo de morfina resgate (n)	0 (0%)	14 (20,6%)	< 0,0001
NRS em repouso	0 (0-0 [0-4])	0 (0-0 [0-6])	0,25
NRS com tosse	0 [0-0]	0 [0-0]	0,06
Náuseas (n)	4 (5,8%)	7 (10,3%)	0,33
Vômitos (n)	0 (0%)	1 (1,4%)	0,31
Uso de oxigênio suplementar (n)	0	0	NT
Retenção urinária (n)	0	0	NT
Prurido (n)	0 (0%)	1 (1,4%)	0,31

Dados representados em mediana (intervalo interquartil [amplitude]) ou número absoluto de pacientes (% da coluna). Os dados não-normais foram comparados pelo teste U de Mann-Whitney e as frequências foram comparadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. NT = não testado

Resultados

Tabela 6. Avaliação pós-operatória na enfermaria na noite seguinte do procedimento cirúrgico (T3) dos pacientes que receberam metadona ou morfina.

	Metadona (n=69)	Morfina (n=68)	p-valor
Consumo de morfina resgate (n)	0 (0%)	2 (2,9%)	0,15
NRS em repouso	0 (0-0 [0-3])	0 (0-0 [0-2])	0,97
NRS com tosse	0 (0-0 [0-4])	0 (0-0 [0-3])	0,86
Náuseas (n)	5 (7,2%)	3 (4,4%)	0,47
Vômitos (n)	2 (2,9%)	1 (1,4%)	0,56
Uso de oxigênio suplementar (n)	0	0	NT
Retenção urinária (n)	0	0	NT
Prurido (n)	0	0	NT

Dados representados em mediana (intervalo interquartil [amplitude]) ou número absoluto de pacientes (% da coluna). Os dados não-normais foram comparados pelo teste U de Mann-Whitney e as frequências foram comparadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. NT = não testado

Resultados

Tabela 7. Avaliação pós-operatória durante internação na enfermaria (T1+T2+T3) ou durante toda internação (T1+T2+T3 + SRPA) dos pacientes que receberam metadona ou morfina.

	Metadona (n=69)	Morfina (n=68)	p-valor
Dose cumulativa de morfina resgate na enfermaria (mg)	0 (0-0 [0-2])	2 (0-4 [0-8])	< 0,0001
Dose cumulativa de morfina resgate durante internação (mg)	2 (0-6 [0-14])	12 (8-15 [2-22])	< 0,0001
Náuseas na enfermaria (n)	15 (21,7%)	28 (41,2%)	0,01
Vômitos na enfermaria (n)	5 (7,2%)	8 (11,7%)	0,37
Tempo total de internação (h)	32 (30-34 [28-36])	32 (29,5-34 [28-36])	0,92

Dados representados em mediana (intervalo interquartil [amplitude]) ou número absoluto de pacientes (% da coluna). Os dados não-normais foram comparados pelo teste U de Mann-Whitney e as frequências foram comparadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. NT = não testado

Resultados

5.4 Avaliação SF-36 após 3 meses

Dos 137 participantes do estudo inicial, 123 responderam ao questionário SF-36 após três meses da cirurgia. O grupo que recebeu metadona (n = 64) apresentou maior mediana do score global SF-36 comparado ao grupo morfina (n = 59), entretanto essa diferença não foi estatisticamente significativa. Apenas no domínio estado geral de saúde a metadona foi significativamente superior à morfina (p = 0.03) (tabela 05).

Tabela 8. Subcomponetes do questionário SF-36 três meses após gastroplastia videolaparoscópica nos pacientes que receberam metadona ou morfina.

	Metadona (n=64)	Morfina (n=59)	p-valor
Capacidade funcional (100)	95 (85-100 [25-100])	95 (85-100 [45-100])	0.76
Aspectos físicos (100)	100 (100-100 [0-100])	100 (100-100 [0-100])	0.79
Dor (100)	84 (72-100 [10-100])	84 (62-100 [20-100])	0.93
Estado geral de saúde (100)	82 (72-97 [47-100])	77 (62-87 [37-100])	0.03
Vitalidade (100)	72.5 (60-85 [25-100])	70 (60-85 [20-100])	0.73
Aspectos sociais (100)	100 (75-100 [37.5-100])	87.5 (62.5-100 [12.5-100])	0.11
Aspectos emocionais (100)	100 (83.3-100 [0-100])	100 (66.6-100 [0-100])	0.68
Saúde mental (100)	80 (72-92 [32-100])	80 (56-88 [32-100])	0.15
SF-36 total (800)	679.5 (607.2-734 [275.5-795])	666 (561.5-739 [275.5-782])	0.32

Valores estão em mediana (intervalo interquartil [amplitude]). Os dados foram comparados pelo teste U de Mann-Whitney. SF-36, *Short Form Health Survey* - 36.

Resultados

5.5 Correlações

Foi encontrada correlação positiva significativa entre a dose utilizada de metadona no intraoperatório e os escores globais do QoR-40 ($\rho = 0,24$; $p = 0,045$), fato não observado no grupo da morfina ($\rho = -0,01$; $p = 0,87$). Além disso, o modelo de regressão linear simples demonstrou relação inversa entre a dose cumulativa de morfina (mg) durante a internação e o escore global do QoR-40 após 24 horas ($\rho = -0,64$; $p < 0,0001$) (Figura 3). Foi observada também correlação inversa entre a carga de dor na SRPA e o escore global do QoR-40 ($\rho = -0,62$; $p < 0,0001$) (Figura 4), mostrando o impacto da intensidade da dor aguda na qualidade de recuperação pós-operatória.

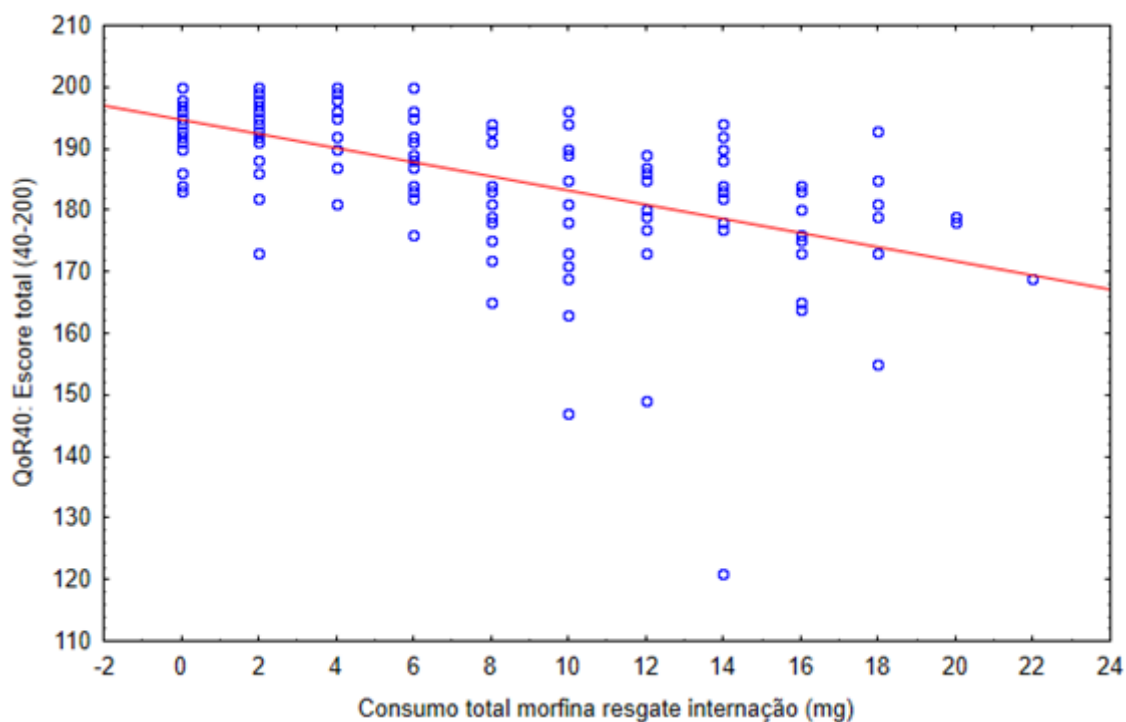


Figura 3. Gráfico de dispersão mostrando correlação inversa entre consumo total de morfina durante a internação e o escore global do QoR-40.

Resultados

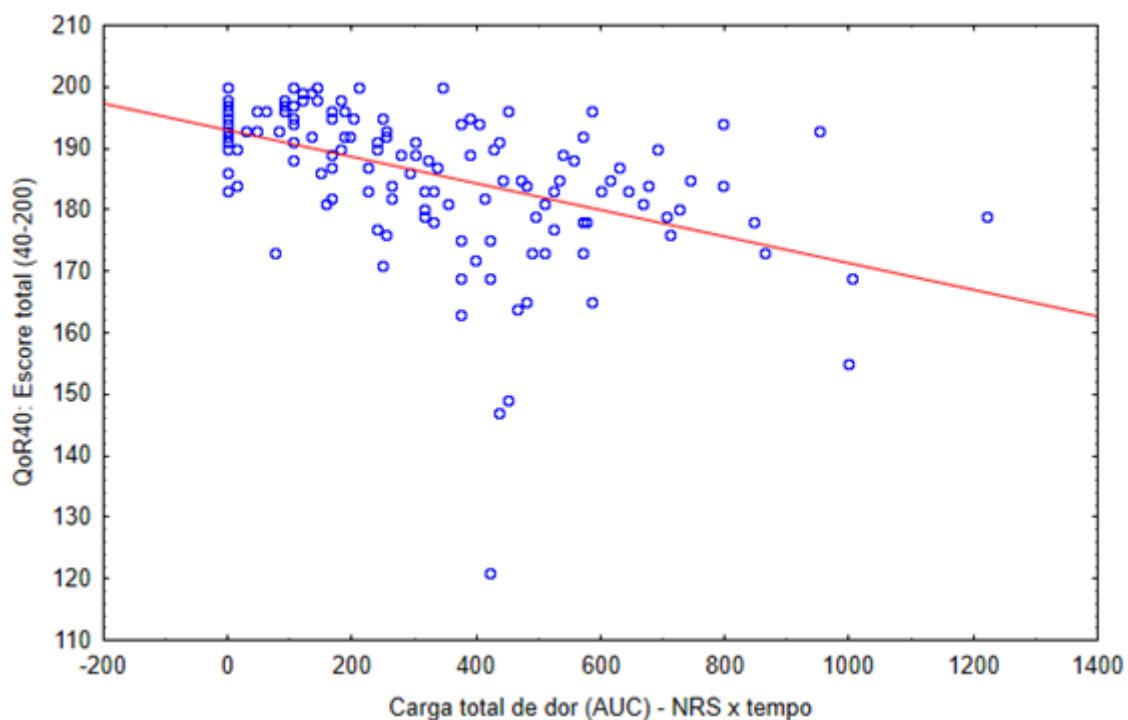


Figura 4. Gráfico de dispersão mostrando correlação inversa entre a carga de dor na SRPA e o escore global do QoR-40.

Quando avaliada a correlação entre o escore global QoR-40 e o escore global SF-36, não foi observado correlação positiva significativa entre eles (Spearman $\rho=0.10$; $p = 0.26$). Entretanto, quando avaliada a correlação entre o domínio de dor QoR-40 após a cirurgia e o escore SF-36 global, encontramos correlação positiva entre estes fatores (Spearman $\rho = 0.24$, $p = 0.006$).

5.6 Impacto da técnica cirúrgica

Em relação à técnica cirúrgica, a mediana (IQR [amplitude]) 190 (14 [149-200]) do escore global do QoR-40 foi maior no grupo BGYR, comparado ao grupo SG - 185 (14,5 [121-200]) ($p = 0,02$). Apesar da mediana da carga de dor na SRPA no grupo BGYR ter sido menor que do grupo SG, respectivamente 247,5 (345 [0-1222,5]) vs 397,5 (333,75 [0-1005]), não foi observada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,07$). Entretanto, os pacientes do grupo BGYR consumiram menor quantidade de morfina tanto na SRPA quanto durante toda internação. Em relação aos escores de dor, os pacientes do grupo SG tiveram maior mediana de NRS apenas em T1, não havendo diferença entre as técnicas quanto à dor nos outros momentos de avaliação (**Tabela 9**).

Os pacientes do grupo BGYR tiveram menor incidência de náuseas na SRPA, em T1 e em T2 e menor incidência de vômitos na SRPA, em T1 e em T3 quando comparados ao grupo dos pacientes submetidos à técnica SG (**Tabela 9**).

Resultados

Tabela 9. Comparação entre as técnicas cirúrgicas e os desfechos em SRPA e internação em enfermaria.

	<i>By-pass</i> gástrico (n=97)	<i>Sleeve</i> gástrico (n=40)	p-valor
SRPA			
Carga de dor (AUC – NRS x tempo)	247,5 (345 [0-1222,5])	397,5 (333,75 [0-1005])	0,071
Dose cumulativa de morfina resgate na SRPA (mg)	6 (8 [0-18])	8 (5 [0-16])	0,034
Náuseas (n)	33 (34%)	22 (55%)	0,022
Vômitos (n)	5 (5%)	7 (17%)	0,020
T1			
Consumo de morfina resgate (n)	27 (28%)	14 (35%)	0,530
NRS em repouso	0 (2 [0-8])	1,5 (3 [0-7])	0,049
NRS com tosse	0 (3 [0-10])	2,5 (4 [0-7])	0,012
Náuseas (n)	17 (17,5%)	24 (60%)	< 0,0001
Vômitos (n)	3 (3%)	7 (17,5%)	0,009
T2			
Consumo de morfina resgate (n)	7 (7%)	7 (17,5%)	0,134
NRS em repouso	0 (0 [0-4])	0 (0 [0-6])	0,050
NRS com tosse	0 (0 [0-7])	0 (0 [0-6])	0,062
Náuseas (n)	3 (3%)	8 (20%)	0,003
Vômitos (n)	0 (0%)	1 (2,5%)	0,292
T3			
Consumo de morfina resgate (n)	0	2 (5%)	0,415
NRS em repouso	0 (0 [0-3])	0 (0 [0-3])	0,190
NRS com tosse	0 (0 [0-4])	0 (0 [0-5])	0,122
Náuseas (n)	3 (3%)	5 (12,5%)	0,082
Vômitos (n)	0 (0%)	3 (7,5%)	0,023
Dose cumulativa de morfina resgate durante internação (mg)	6 (8 [0-20])	10 (9 [0-22])	0,039

Dados representados em mediana (intervalo interquartil [amplitude]) ou número absoluto de pacientes (% da coluna). Os dados não-normais foram comparados pelo teste U de Mann-Whitney e as frequências foram comparadas pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher. SRPA: sala de recuperação pós-anestésica; AUC: área sob a curva; NRS: escala verbal numérica de dor. T1: noite da cirurgia; T2: manhã seguinte à cirurgia; T3: noite seguinte à cirurgia e alta hospitalar.

6. Discussão

O achado mais importante deste estudo foi a melhor qualidade de recuperação pós-operatória em gastroplastia videolaparoscópica nos pacientes que receberam dose única de metadona no período intraoperatório comparado aos pacientes que receberam morfina. Além de melhores escores globais do QoR-40, os pacientes do grupo Metadona obtiveram escores significativamente maiores nos domínios de dor, independência física, conforto físico e estado emocional, com exceção do suporte psicológico. A ausência de diferença neste último domínio, que avalia os cuidados fornecidos por familiares e equipe de saúde durante a internação, sugere cegamento adequado do estudo.

Em virtude do avanço das técnicas cirúrgicas e anestésicas, a morbimortalidade relacionada à cirurgia reduziu-se [52]. Dessa forma, desfechos centrados no paciente, que avaliam a experiência e percepção dos mesmos no período perioperatório, têm sido avaliados com maior frequência nos últimos anos na forma de escalas que fornecem quantitativamente a medida geral do estado de saúde após cirurgia e anestesia [38, 53]. O escore QoR-40 é o mais completo e validado na literatura [38], sendo indicado recentemente como um dos desfechos padrões a ser incluído nos ensaios clínicos em medicina perioperatória [54]. Conseqüentemente, optamos pela aplicação do QoR-40 para avaliar o efeito da metadona na qualidade de recuperação pós-operatória em gastroplastia videolaparoscópica de forma inédita na literatura.

Recentemente, estudo avaliando efeito da metadona na qualidade de recuperação pós-operatória medida pelo QoR-40 comparado à morfina em colecistectomias videolaparoscópicas não encontrou diferença entre os grupos tanto no escore global quando nos subcomponentes deste instrumento [35]. Como possíveis explicações para essa diferença em relação aos nossos resultados estão: 1) a menor intensidade de dor pós-operatória em colecistectomias videolaparoscópicas, evidenciado pela menor intensidade de dor e menor consumo global de opioides de resgate em SRPA em ambos os grupos, quando comparado aos mesmos resultados do nosso estudo; 2) menor incidência de NVPO, assim como a ausência de diferença neste desfecho entre os grupos; e 3) menor dose de metadona utilizada por Moro *et al.*, uma vez que apesar de usarem a mesma dose por quilograma

Discussão

de peso (0.1 mg/kg) utilizada em nosso estudo, os autores utilizaram para o cálculo de dose o peso ideal ao invés do peso de massa magra e os pacientes não eram obesos. Os resultados do nosso estudo sugerem que a dose de metadona tem correlação positiva com os escores globais do QoR-40.

A metadona administrada pela via intravenosa apresenta duração de efeito analgésico dose-dependente [14, 16]. Embora doses menores de metadona (5-10 mg) possam ter duração analgésica mais curta (3-4 horas) [16, 22] quando comparadas a doses maiores de 20 mg (duração analgésica de até 36 horas) [16, 22, 24], optamos por utilizar 0,1 mg/kg de PMM que resultou em mediana de 8 mg. Os motivos para essa conduta conservadora foram a falta de estudos de dose-resposta da metadona em adultos obesos submetidos à gastroplastia e a preocupação em relação aos efeitos adversos nesta população. Entretanto, mesmo com uso de baixas doses, a metadona mostrou diferença no escore global do QoR-40 superior à diferença mínima clinicamente significativa de 6,3 para detectar o benefício de uma intervenção neste instrumento [51] sugerindo que, neste cenário, esta dose já seria suficiente para melhorar a qualidade de recuperação.

Os pacientes do grupo Metadona receberam doses significativamente menores de opioides de resgate quando comparados ao grupo Morfina, tanto na SRPA, quanto na primeira avaliação na enfermaria. Estes achados estão de acordo com o estudo publicado por Machado *et al.* [28] que mostrou redução significativa da necessidade de morfina como fármaco de resgate até 48 horas no grupo que recebeu metadona em cirurgia bariátrica aberta quando comparado ao fentanil no intraoperatório. Nossos resultados também estão em concordância com metanálise publicada de 13 ensaios clínicos que mostrou que a metadona quando utilizada no período intraoperatório reduz o consumo de opioides até 72 horas após cirurgia [55]. Entretanto, foi observado em nosso estudo que a partir da manhã seguinte à cirurgia (T2) o consumo de opioides de resgate não foi significativamente diferente entre os grupos.

O grupo da metadona também apresentou menores escores de dor avaliados pela NRS, tanto na SRPA, quanto na noite da cirurgia. Para avaliação da dor na SRPA foi utilizado o cálculo de carga de dor sugerido por Oliveira *et al.* [45], que fornece dados mais fidedignos da dor experimentada pelo paciente no período imediatamente após a cirurgia, quando comparado com escores de dor em horários fixos

Discussão

estabelecidos. Outros autores também encontraram menores escores de dor precocemente na SRPA no grupo em que a metadona foi administrada em cirurgia bariátrica aberta comparado ao fentanil [28] e em cirurgia de coluna comparada à hidromorfona [30]. Ainda, Machado *et al.* [55] demonstraram que o emprego de metadona no período intraoperatório reduziu os escores de dor até 72 horas após cirurgia em relação aos controles. Acreditamos que o motivo para a redução da dor somente no dia da cirurgia no nosso estudo seja explicado pelos seguintes fatores: curto tempo cirúrgico da equipe, analgesia multimodal no intraoperatório (dexametasona, parecoxibe, metamizol/dipirona e infiltração dos portais com anestésico local) e pós-operatório (metamizol/dipirona e parecoxibe). Estes fatores, provavelmente, reduziram a intensidade da dor no período pós-operatório de forma geral, uma vez que, a partir de T2, a mediana de intensidade de dor e consumo de opioide de resgate foi de zero para ambos os grupos.

Em gastroplastia videolaparoscópica, a incidência de NVPO pode chegar a 65% apesar de profilaxia [56]. No nosso estudo, o grupo da metadona apresentou menor incidência de ambos os eventos na SRPA e de náuseas durante o restante da internação. Esses achados estão de acordo com resultados em cirurgia bariátrica aberta [28], porém contrários aos de metanálise recente que não encontrou este benefício [55]. Tal resultado provavelmente não foi observado por Machado *et al.* [55] por incluírem em sua metanálise cirurgias com baixa incidência de NVPO, que necessitariam de amostra maior para detectar o efeito da metadona na redução destes eventos em relação aos grupos controle. O motivo para redução de NVPO está provavelmente relacionado à redução da dose cumulativa de opioides no grupo metadona. De fato, a anestesia livre de opioides demonstrou ser fator protetor em gastroplastia videolaparoscópica comparado à técnica baseada em opioides, reduzindo o risco absoluto de NVPO em 17,3% [57]. Além disso, a dor pós-operatória é reconhecida como um fator independente de risco de NVPO [58] e os maiores escores de dor experimentados pelos pacientes do grupo Morfina na SRPA e em T1 podem ter contribuído para a maior incidência de náuseas nas respectivas avaliações.

Como benefícios adicionais da metadona, encontramos, ainda, redução no tempo de permanência em SRPA. Este achado está conflitante com a literatura em cirurgias laparoscópicas que compararam a metadona à morfina e que não encontraram tal diferença [34]. Contrariamente ao encontrado por Komen *et al.* [34],

Discussão

os pacientes do grupo morfina do nosso estudo apresentaram, na SRPA, maior intensidade de dor, incidência de NVPO, uso de oxigênio suplementar e grau de sedação, o que pode ter prolongado o tempo de permanência deste grupo na unidade. Em concordância com nossos achados, outros estudos também encontraram maior grau de sedação em SRPA no grupo da morfina ou fentanil quando comparado à metadona, entretanto sem diferença no tempo de permanência em SRPA [28, 35]. Adicionalmente, o menor tempo para deambulação observado neste estudo no grupo Metadona também pode oferecer outras vantagens aos pacientes obesos como a prevenção de eventos tromboembólicos [59].

O uso infrequente da metadona no período perioperatório relaciona-se ao receio sobre seu efeito no prolongamento do intervalo QT e à depressão respiratória por sua longa meia-vida [14, 21]. Entretanto, o prolongamento do intervalo QT parece estar diretamente relacionado à dose e cronicidade de uso da metadona em pacientes em tratamento para dependência de opioides [60], sendo que seu uso isolado no período intraoperatório não mostrou o desenvolvimento de arritmias cardíacas [27, 28, 30], em concordância com os nossos resultados. É importante ressaltar que não avaliamos a medida do intervalo QT como desfecho secundário, mas sim a presença de arritmias.

Em relação à depressão respiratória, ao contrário do que se acredita, o pico do efeito depressor máximo respiratório da metadona quando utilizada pela via intravenosa é precoce e ocorre aproximadamente 8 a 10 minutos após sua administração [16], momento em que a via aérea do paciente está segura e a duração da cirurgia permitirá tempo suficiente para a recuperação espontânea da ventilação. Isso pode explicar a ausência destes eventos no presente estudo e também na literatura [34]. Dessa forma, nossos achados estão de acordo com metanálise que mostrou a segurança da administração intravenosa de metadona durante a cirurgia em relação a eventos respiratórios e cardiovasculares [55]. Corroborando com a segurança da metadona intravenosa, estudo comparando analgesia controlada pelo paciente com metadona intravenosa *versus* morfina, após artroplastias de quadril, não mostrou aumento de complicações cardiovasculares e respiratórias no grupo da metadona, mesmo com mediana de consumo de 37 mg nas primeiras 24 horas [61].

Discussão

As razões prováveis para metadona melhorar a qualidade de recuperação seriam, além do seu efeito analgésico em receptores opioides μ [16], a melhor analgesia pela inibição de receptores NMDA [62] e melhora do humor e da percepção da dor no perioperatório pela inibição da recaptção de noradrenalina e serotonina [20, 63]. Adicionalmente, a redução do consumo de opioides de resgate, do tempo de SRPA e dos eventos adversos relacionados aos opioides podem contribuir para o efeito da metadona na melhor qualidade de recuperação. De fato, observamos correlação positiva significativa entre a dose de metadona utilizada e os escores globais do QoR-40. Da mesma forma, notamos relação inversa entre consumo cumulativo de opioides durante toda internação e a qualidade global de recuperação, o que está em concordância com outros estudos que mostraram correlação entre estratégias poupadoras de opioides e melhores desfechos centrados no paciente [45, 64].

Apesar do efeito benéfico na qualidade da recuperação pós-operatória, os indivíduos do grupo da metadona tiveram tempo de internação hospitalar similar aos do grupo da morfina. Uma possível razão para esse resultado é a falta de um protocolo padronizado, bem como a falta de critérios claramente definidos para alta dos pacientes no nosso serviço, uma vez que é conduta da equipe cirúrgica proceder com a alta na noite do dia seguinte à cirurgia. Entretanto, o uso da metadona em outros tipos de cirurgia também não foi capaz de mostrar redução no tempo de internação [29, 30, 65].

Myles *et al.* mostraram que os pacientes que obtiveram maior pontuação no QoR-40 global após cirurgia cardíaca tiveram melhor qualidade de vida três meses após o procedimento cirúrgico, conforme avaliado pelo questionário SF-36 [42]. Em estudo subsequente, o mesmo grupo de pesquisadores encontrou correlação entre baixos escores do QoR-40 com pior qualidade de vida três anos após o procedimento cirúrgico [43]. Este achado sugere que a qualidade da recuperação pós-operatória nos primeiros dias após a cirurgia pode impactar os resultados em longo prazo. Ao contrário de Myles *et al.* [42], não observamos correlação positiva entre o escore QoR-40 global pós-operatório e a pontuação global de SF-36 três meses após a cirurgia. No entanto, encontramos correlação positiva entre o subcomponente de dor do escore QoR-40 após a cirurgia e o escore global de SF-36.

Discussão

A dor no pós-operatório imediato é um dos fatores de risco mais importantes para a dor crônica pós-operatória que impacta na qualidade de vida relacionada à saúde [66]. A metadona intraoperatória fornece concentração plasmática estável o que propicia controle algico no início do período pós-operatório, quando a intensidade da dor é maior [14]. A avaliação do efeito da metadona intraoperatória no controle da dor precoce impactando os desfechos em longo prazo foram estudados pela primeira vez por Komen *et al.* que mostraram que, após 30 dias, os pacientes que receberam dose única de metadona utilizaram menos opioides em casa quando comparado ao grupo que recebeu morfina no intraoperatório [34].

Murphy *et al.* recentemente demonstraram que uma única dose intraoperatória de metadona poderia reduzir a intensidade da dor nos primeiros três meses após a cirurgia de artrodese de coluna e durante o primeiro mês após a cirurgia cardíaca quando comparada com hidromorfona e fentanil, respectivamente [67]. Os benefícios em longo prazo da metadona intraoperatória na redução da dor parecem ser mais acentuados após cirurgias com maior potencial de desenvolver dor crônica pós-cirúrgica [67]. Esta observação explicaria por que não encontramos diferença entre os grupos no subcomponente da dor do escore SF-36 após três meses, pois a gastroplastia laparoscópica tem menor potencial de dor crônica em comparação com a cirurgia de coluna ou cardíaca. No entanto, a correlação positiva entre o domínio da dor do QoR-40 e o escore global de SF-36 mostra que o melhor controle da dor no pós-operatório imediato pode melhorar a qualidade de vida em longo prazo.

Apesar da maior intensidade da dor após a técnica de SG comparada ao BGYR ser uma observação comum no dia-a-dia em serviços que fazem cirurgia bariátrica de rotina, a informação é escassa na literatura. Apesar da diferença na carga de dor em SRPA não ter sido estatisticamente significativa entre as técnicas, os pacientes do grupo SG no nosso estudo utilizaram mais opioides de resgate em SRPA e cumulativo durante a internação. Entretanto, é importante salientar que, a partir da manhã seguinte à cirurgia, os dois grupos apresentaram mediana de dor em repouso e movimento de zero.

Já em relação à NVPO, nosso estudo está de acordo com a literatura que mostra uma maior incidência de readmissões por náuseas, vômitos e desidratação nos pacientes submetidos à técnica de SG [68]. O menor escore global de QoR-40

Discussão

nos pacientes do grupo SG pode estar relacionado à maior incidência de NVPO e ao maior consumo de opioides neste grupo, entretanto a diferença de mediana entre os subgrupos cirúrgicos não atingiu a DCMI de 6,3 do instrumento [51]. Essas análises de subgrupos apoiam nossa estratégia de estratificação pela técnica cirúrgica da randomização dos pacientes, uma vez que um desequilíbrio dos grupos Metadona e Morfina em relação às técnicas poderia ter mascarado ou amplificado os resultados do estudo. Por ser análise de subgrupo, esses achados devem ser interpretados com cautela [69], uma vez que o estudo não foi desenhado para detectar tais diferenças.

Nossos resultados devem ser interpretados no contexto das limitações do estudo. Estudamos apenas pacientes submetidos à gastroplastia laparoscópica e, portanto, nossos achados não podem ser generalizados para pacientes submetidos a outros procedimentos cirúrgicos. Da mesma forma, por se tratar de estudo unicêntrico, por utilizar protocolo de analgesia multimodal e por apresentar tempo operatório curto, nossos resultados podem não ser facilmente replicados em outros hospitais. Para atingir o cegamento exigido pelo protocolo do estudo, os dois medicamentos (metadona e morfina) foram administrados no final da cirurgia, embora o uso de metadona imediatamente após a indução da anestesia seja mais comum [14] e inclusive mais efetivo [25]. Além disso, as alterações farmacocinéticas da metadona intravenosa em pacientes obesos não são bem conhecidas; no entanto, uma vez que a metadona é eliminada principalmente pelo citocromo P450 hepático (CYP2B6), as alterações hepáticas causadas por infiltração gordurosa podem impactar em seu metabolismo [70] e não fomos capazes de detectar isso com os dados coletados ou sugerir a dose ideal para essa população. Por último, em virtude do protocolo fixo de alta hospitalar praticado pela equipe cirúrgica, não conseguimos avaliar o impacto da metadona no tempo de internação hospitalar.

Nossa avaliação após três meses também apresenta algumas limitações. Tivemos taxa de abandono de 10%, o que pode levar ao viés de seleção e de relato do questionário SF-36. Além disso, nosso tamanho amostral foi calculado com base em nosso desfecho primário (score global de QoR-40) e o estudo não teve poder para detectar diferenças nos desfechos secundários, como o score global de SF-36. Finalmente, usamos dose de metadona intraoperatória menor do que em estudos anteriores, o que pode ter resultado em menores benefícios em longo prazo.

7. Conclusão

A metadona quando utilizada pela via intravenosa no período intraoperatório melhora a qualidade de recuperação pós-operatória nos pacientes submetidos à gastroplastia videolaparoscópica em comparação com a morfina de acordo com o questionário QoR-40. Portanto, seu uso deve ser considerado como estratégia eficaz para minimizar a dor pós-operatória, o consumo de opioides de resgate e a incidência de eventos adversos relacionados aos opioides. Apesar de ter reduzido o tempo de permanência em SRPA e para primeira deambulação, os pacientes que receberam metadona não tiveram o tempo de internação hospitalar reduzido. A replicação de nossos resultados em outros tipos de cirurgias e o impacto desta intervenção em longo prazo necessitam ser avaliados em futuros ensaios clínicos.

8. Referências

1. Bamgbade OA, Oluwole O, Khaw RR. Perioperative Analgesia for Fast-Track Laparoscopic Bariatric Surgery. *Obesity surgery*. 2017;27(7):1828-34.
2. Peterli R, Wölnerhanssen BK, Peters T, Vetter D, Kröll D, Borbély Y, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients With Morbid Obesity: The SM-BOSS Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018;319(3):255-65.
3. Simoni AH, Ladebo L, Christrup LL, Drewes AM, Johnsen SP, Olesen AE. Chronic abdominal pain and persistent opioid use after bariatric surgery. *Scandinavian journal of pain*. 2020;20(2):239-51.
4. Ali M, Khan SA, Mushtaq M, Haider SA. Comparison of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG) with Laparoscopic Gastric Bypass (LRYGB) in Bariatric Surgery. *Cureus*. 2021;13(3):e14022.
5. Melissas J, Daskalakis M, Koukouraki S, Askoxylakis I, Metaxari M, Dimitriadis E, et al. Sleeve gastrectomy-a "food limiting" operation. *Obesity surgery*. 2008;18(10):1251-6.
6. Osland E, Yunus RM, Khan S, Alodat T, Memon B, Memon MA. Postoperative Early Major and Minor Complications in Laparoscopic Vertical Sleeve Gastrectomy (LVSG) Versus Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass (LRYGB) Procedures: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Obesity surgery*. 2016;26(10):2273-84.
7. Peterli R, Borbély Y, Kern B, Gass M, Peters T, Thurnheer M, et al. Early results of the Swiss Multicentre Bypass or Sleeve Study (SM-BOSS): a prospective randomized trial comparing laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *Annals of surgery*. 2013;258(5):690-4; discussion 5.
8. Weingarten TN, Sprung J, Flores A, Baena AM, Schroeder DR, Warner DO. Opioid requirements after laparoscopic bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2011;21(9):1407-12.
9. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The Lancet*. 2006;367(9522):1618-25.
10. Gribsholt SB, Pedersen AM, Svensson E, Thomsen RW, Richelsen B. Prevalence of Self-reported Symptoms After Gastric Bypass Surgery for Obesity. *JAMA surgery*. 2016;151(6):504-11.
11. Kendall MC, Alves LJ, Pence K, Mukhdomi T, Croxford D, De Oliveira GS. The Effect of Intraoperative Methadone Compared to Morphine on Postsurgical Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology research and practice*. 2020;2020:6974321.

Referências

12. Kaw R, Chung F, Pasupuleti V, Mehta J, Gay PC, Hernandez AV. Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome. *British journal of anaesthesia*. 2012;109(6):897-906.
13. Singh M, Liao P, Kobah S, Wijesundera DN, Shapiro C, Chung F. Proportion of surgical patients with undiagnosed obstructive sleep apnoea. *British journal of anaesthesia*. 2013;110(4):629-36.
14. Murphy GS, Szokol JW. Intraoperative Methadone in Surgical Patients: A Review of Clinical Investigations. *Anesthesiology*. 2019;131(3):678-92.
15. Vahedi HSM, Hajebi H, Vahidi E, Nejati A, Saeedi M. Comparison between intravenous morphine versus fentanyl in acute pain relief in drug abusers with acute limb traumatic injury. *World journal of emergency medicine*. 2019;10(1):27-32.
16. Kharasch ED. Intraoperative methadone: rediscovery, reappraisal, and reinvigoration? *Anesthesia and analgesia*. 2011;112(1):13-6.
17. Barbosa Neto JO, Garcia MA, Garcia JBSJRD. Revisiting methadone: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical indication. 2015;16(1):60-6.
18. Prommer EE. Methadone isomers and their role in pain management. *The American journal of hospice & palliative care*. 2009;26(2):149-50; author reply 51.
19. Gagnon B, Almahrezi A, Schreier G. Methadone in the treatment of neuropathic pain. *Pain research & management*. 2003;8(3):149-54.
20. Rojas-Corrales MO, Berrocoso E, Gibert-Rahola J, Mico JA. Antidepressant-like effects of tramadol and other central analgesics with activity on monoamines reuptake, in helpless rats. *Life sciences*. 2002;72(2):143-52.
21. Murphy GS, Wu CL, Mascha EJ. Methadone: New Indications for an Old Drug? *Anesthesia and analgesia*. 2019;129(6):1456-8.
22. Gourlay GK, Wilson PR, Glynn CJ. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during the perioperative period. *Anesthesiology*. 1982;57(6):458-67.
23. Gourlay GK, Willis RJ, Lamberty J. A double-blind comparison of the efficacy of methadone and morphine in postoperative pain control. *Anesthesiology*. 1986;64(3):322-7.
24. Gourlay GK, Willis RJ, Wilson PR. Postoperative pain control with methadone: influence of supplementary methadone doses and blood concentration--response relationships. *Anesthesiology*. 1984;61(1):19-26.
25. Porter EJ, McQuay HJ, Bullingham RE, Weir L, Allen MC, Moore RA. Comparison of effects of intraoperative and postoperative methadone: acute tolerance to the postoperative dose? *British journal of anaesthesia*. 1983;55(4):325-32.

Referências

26. Carvalho AC, Sebold FJG, Calegari PMG, Oliveira BH, Schuelter-Trevisol F. [Comparison of postoperative analgesia with methadone versus morphine in cardiac surgery]. *Revista brasileira de anesthesiologia*. 2018;68(2):122-7.
27. Gottschalk A, Durieux ME, Nemergut EC. Intraoperative methadone improves postoperative pain control in patients undergoing complex spine surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2011;112(1):218-23.
28. Machado FC, Palmeira CCA, Torres JNL, Vieira JE, Ashmawi HA. Intraoperative use of methadone improves control of postoperative pain in morbidly obese patients: a randomized controlled study. *Journal of pain research*. 2018;11:2123-9.
29. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Marymont JH, Shear T, et al. Intraoperative Methadone for the Prevention of Postoperative Pain: A Randomized, Double-blinded Clinical Trial in Cardiac Surgical Patients. *Anesthesiology*. 2015;122(5):1112-22.
30. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Shear TD, Deshur MA, et al. Clinical Effectiveness and Safety of Intraoperative Methadone in Patients Undergoing Posterior Spinal Fusion Surgery: A Randomized, Double-blinded, Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2017;126(5):822-33.
31. Udelsmann A, Maciel FG, Servian DC, Reis E, de Azevedo TM, Melo Mde S. Methadone and morphine during anesthesia induction for cardiac surgery. Repercussion in postoperative analgesia and prevalence of nausea and vomiting. *Revista brasileira de anesthesiologia*. 2011;61(6):695-701.
32. Bastian K, Buehler PK, Slizyte D, Rüst CA, Toft K, Studer W, et al. A preoperative single dose of methadone for moderate-to-severely painful surgery reduces postoperative morphine consumption. *Minerva anesthesiologica*. 2019;85(10):1053-61.
33. Mercadante S, David F, Villari P, Spedale VM, Casuccio A. Methadone versus morphine for postoperative pain in patients undergoing surgery for gynecological cancer: A randomized controlled clinical trial. *Journal of clinical anesthesia*. 2020;61:109627.
34. Komen H, Brunt LM, Deych E, Blood J, Kharasch ED. Intraoperative Methadone in Same-Day Ambulatory Surgery: A Randomized, Double-Blinded, Dose-Finding Pilot Study. *Anesthesia and analgesia*. 2019;128(4):802-10.
35. Moro ET, Lambert MF, Pereira AL, Artioli T, Graicer G, Bevilacqua J, et al. The effect of methadone on postoperative quality of recovery in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A prospective, randomized, double blinded, controlled clinical trial. *Journal of clinical anesthesia*. 2019;53:64-9.
36. Eberhart LH, Morin AM, Wulf H, Geldner G. Patient preferences for immediate postoperative recovery. *British journal of anaesthesia*. 2002;89(5):760-1.

Referências

37. Myles PS, Weitkamp B, Jones K, Melick J, Hensen S. Validity and reliability of a postoperative quality of recovery score: the QoR-40. *British journal of anaesthesia*. 2000;84(1):11-5.
38. Myles PS. Measuring quality of recovery in perioperative clinical trials. *Current opinion in anaesthesiology*. 2018;31(4):396-401.
39. Gornall BF, Myles PS, Smith CL, Burke JA, Leslie K, Pereira MJ, et al. Measurement of quality of recovery using the QoR-40: a quantitative systematic review. *British journal of anaesthesia*. 2013;111(2):161-9.
40. Schwerdtfeger CMMA. Qualidade da recuperação em anestesia: abordagem da satisfação de pacientes submetidos a procedimentos anestésicos. [PhD]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2010.
41. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE open medicine*. 2016;4:2050312116671725.
42. Myles PS, Hunt JO, Fletcher H, Solly R, Woodward D, Kelly S. Relation between quality of recovery in hospital and quality of life at 3 months after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2001;95(4):862-7.
43. Myles PS, Viira D, Hunt JO. Quality of life at three years after cardiac surgery: relationship with preoperative status and quality of recovery. *Anaesthesia and intensive care*. 2006;34(2):176-83.
44. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis care & research*. 2011;63 Suppl 11:S240-52.
45. De Oliveira GS, Jr., Duncan K, Fitzgerald P, Nader A, Gould RW, McCarthy RJ. Systemic lidocaine to improve quality of recovery after laparoscopic bariatric surgery: a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Obesity surgery*. 2014;24(2):212-8.
46. Bucklin BA, Fernandez-Bustamante A. Anesthesia and Obesity. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R, editors. *Clinical anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2013. p. 1274-93.
47. Fernandez-Bustamante A, Hashimoto S, Serpa Neto A, Moine P, Vidal Melo MF, Repine JE. Perioperative lung protective ventilation in obese patients. *BMC anesthesiology*. 2015;15:56.
48. Wilson E, David A, MacKenzie N, Grant IS. Sedation during spinal anaesthesia: comparison of propofol and midazolam. *British journal of anaesthesia*. 1990;64(1):48-52.

Referências

49. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesthesia and analgesia*. 1970;49(6):924-34.
50. Ware JE, Jr. SF-36 health survey update. *Spine*. 2000;25(24):3130-9.
51. Myles PS, Myles DB, Galagher W, Chew C, MacDonald N, Dennis A. Minimal Clinically Important Difference for Three Quality of Recovery Scales. *Anesthesiology*. 2016;125(1):39-45.
52. Braz LG, Braz DG, Cruz DS, Fernandes LA, Módolo NS, Braz JR. Mortality in anesthesia: a systematic review. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2009;64(10):999-1006.
53. Myles PS. More than just morbidity and mortality - quality of recovery and long-term functional recovery after surgery. *Anaesthesia*. 2020;75 Suppl 1:e143-e50.
54. Myles PS, Boney O, Botti M, Cyna AM, Gan TJ, Jensen MP, et al. Systematic review and consensus definitions for the Standardised Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: patient comfort. *British journal of anaesthesia*. 2018;120(4):705-11.
55. Machado FC, Vieira JE, de Orange FA, Ashmawi HA. Intraoperative Methadone Reduces Pain and Opioid Consumption in Acute Postoperative Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesia and analgesia*. 2019;129(6):1723-32.
56. Halliday TA, Sundqvist J, Hultin M, Wallden J. Post-operative nausea and vomiting in bariatric surgery patients: an observational study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2017;61(5):471-9.
57. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *British journal of anaesthesia*. 2014;112(5):906-11.
58. Chia YY, Kuo MC, Liu K, Sun GC, Hsieh SW, Chow LH. Does postoperative pain induce emesis? *Clin J Pain*. 2002 Sep-Oct;18(5):317-23.
59. Bartlett MA, Mauck KF, Daniels PR. Prevention of venous thromboembolism in patients undergoing bariatric surgery. *Vascular health and risk management*. 2015;11:461-77.
60. Alinejad S, Kazemi T, Zamani N, Hoffman RS, Mehrpour O. A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. *EXCLI journal*. 2015;14:577-600.
61. Neto JO, Machado MD, de Almeida Correa M, Scoparim HA, Posso IP, Ashmawi HA. Methadone patient-controlled analgesia for postoperative pain: a randomized, controlled, double-blind study. *Journal of anesthesia*. 2014;28(4):505-10.
62. Sotgiu ML, Valente M, Storchi R, Caramenti G, Biella GE. Cooperative N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonism and mu-opioid receptor agonism mediate the methadone inhibition of the spinal neuron pain-related hyperactivity in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacological research*. 2009;60(4):284-90.

Referências

63. Codd EE, Shank RP, Schupsky JJ, Raffa RB. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1995;274(3):1263-70.
64. Catro-Alves LJ, De Azevedo VL, De Freitas Braga TF, Goncalves AC, De Oliveira GS, Jr. The effect of neuraxial versus general anesthesia techniques on postoperative quality of recovery and analgesia after abdominal hysterectomy: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesia and analgesia*. 2011;113(6):1480-6.
65. Russell T, Mitchell C, Paech MJ, Pavy T. Efficacy and safety of intraoperative intravenous methadone during general anaesthesia for caesarean delivery: a retrospective case-control study. *International journal of obstetric anaesthesia*. 2013;22(1):47-51.
66. Richebé P, Capdevila X, Rivat C. Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations. *Anesthesiology*. 2018;129(3):590-607.
67. Murphy GS, Avram MJ, Greenberg SB, Shear TD, Deshur MA, Dickerson D, et al. Postoperative Pain and Analgesic Requirements in the First Year after Intraoperative Methadone for Complex Spine and Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2020;132(2):330-42.
68. Sippey M, Kasten KR, Chapman WHH, Pories WJ, Spaniolas K. 30-day readmissions after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2016;12(5):991-6.
69. Freemantle N. Interpreting the results of secondary end points and subgroup analyses in clinical trials: should we lock the crazy aunt in the attic? *BMJ (Clinical research ed)*. 2001;322(7292):989-91.
70. Kharasch ED, Regina KJ, Blood J, Friedel C. Methadone Pharmacogenetics: CYP2B6 Polymorphisms Determine Plasma Concentrations, Clearance, and Metabolism. *Anesthesiology*. 2015;123(5):1142-53.

Anexos

Anexos

Anexo 1 – Questionário *Quality of Recovery* – 40 (QoR-40) versão brasileira.

Nº:

Data: ___ / ___ / ___

Parte A

Como Você se sentiu nas últimas 24 horas?

Situações	Nunca	As vezes	Geralmente	A maioria do tempo	Todo tempo
Conforto					
Capaz de respirar normal	1	2	3	4	5
Dormiu bem	1	2	3	4	5
Consegue comer	1	2	3	4	5
Sente-se descansado	1	2	3	4	5
Emoções					
Tem um sentimento de bem estar	1	2	3	4	5
Se sente no controle	1	2	3	4	5
Se sente confortável	1	2	3	4	5
Independência					
Tem a fala normal	1	2	3	4	5
E capaz de se lavar, escovar os dentes, se barbear	1	2	3	4	5
Capaz de cuidar da aparência	1	2	3	4	5
Capaz de escrever	1	2	3	4	5
Capaz de fazer atividades normais	1	2	3	4	5
Suporte					
Capaz de se comunicar com o medico	1	2	3	4	5
Capaz de se comunicar com amigos, família	1	2	3	4	5
Capaz de se comunicar com enfermeira	1	2	3	4	5
Tem tido suporte de amigos/família	1	2	3	4	5
Tem tido suporte da enfermeira	1	2	3	4	5
E capaz de entender instruções	1	2	3	4	5

Parte B

Você teve alguma das seguintes características nas últimas 24 horas?

	Nunca	As vezes	geralmente	A maioria das vezes	Todo tempo
Conforto					
Náusea	5	4	3	2	1
Vômito	5	4	3	2	1
Quase vomitando	5	4	3	2	1
Sente cansado	5	4	3	2	1
Tem tremores	5	4	3	2	1
Tem calafrios	5	4	3	2	1
Sente frio	5	4	3	2	1
Sente tontura	5	4	3	2	1
Emoções					
Teve pesadelos	5	4	3	2	1
Sente ansiedade	5	4	3	2	1
Sente raiva	5	4	3	2	1
Sente depressão	5	4	3	2	1
Sente solidão	5	4	3	2	1
Tem dificuldade para dormir	5	4	3	2	1
Suporte					
Sente-se confuso	5	4	3	2	1
Dor					
Dor moderada	5	4	3	2	1
Dor intensa	5	4	3	2	1
Dor de cabeça	5	4	3	2	1
Dor muscular	5	4	3	2	1
Dor nas costas	5	4	3	2	1
Dor na garganta	5	4	3	2	1
Dor na boca	5	4	3	2	1

Anexo 2 - Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

QUESTIONÁRIO DE ESTADO DE SAÚDE (SF-36V2)

INSTRUÇÕES: As questões que se seguem pedem-lhe opinião sobre a sua saúde, a forma como se sente e sobre a sua capacidade de desempenhar as actividades habituais.

Pedimos que leia com atenção cada pergunta e responda o mais honestamente possível. se não tiver a certeza sobre a resposta a dar, dê-nos a que achar mais apropriada e, se quiser, escreva um comentário a seguir à pergunta.

Para as perguntas 1 e 2, por favor coloque um círculo no número que melhor descreve a sua saúde.

1. Em geral, diria que a sua saúde é:				
Óptima	Muito boa	Boa	Razoável	Fraca
1	2	3	4	5

2. Comparando com o que acontecia há um ano, como descreve o seu estado geral actual:				
Muito melhor	Com algumas melhoras	Aproximadamente igual	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

3. As perguntas que se seguem são sobre actividades que executa no seu dia-a-dia. Será que a sua saúde o/a limita nestas actividades? Se sim, quanto?			
	<i>(Por favor assinale com um círculo um número em cada linha)</i>		
	Sim, muito limitado/a	Sim, um pouco limitado/a	Não, nada limitado/a
a. Actividades violentas , tais como correr, levantar pesos, participar em desportos extenuantes.....	1	2	3
b. Actividades moderadas , tais como deslocar uma mesa ou aspirar a casa.....	1	2	3
c. Levantar ou pegar nas compras da mercearia.....	1	2	3
d. Subir vários lanços de escadas.....	1	2	3
e. Subir um lanço de escadas.....	1	2	3
f. Inclinar-se, ajoelhar-se ou baixar-se.....	1	2	3
g. Andar mais de 1 Km	1	2	3
h. Andas várias centenas de metros.....	1	2	3
i. Andar uma centena de metros.....	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se sozinho/a.....	1	2	3

Copyright © 1992. New England Medical Center Hospitals, Inc. All rights reserved.
Copyright ©1997. Versão Portuguesa 2 Centro de Estudos e Investigação em Saúde. Todos os direitos reservados

Anexos

4. Durante as últimas 4 semanas teve, no seu trabalho ou actividades diárias, algum dos problemas apresentados a seguir como consequência do seu estado de saúde físico?					
Quanto tempo, nas últimas quatro semanas...	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Diminuiu o tempo gasto a trabalhar ou outras actividades	1	2	3	4	5
b. Fez menos do que queria?.....	1	2	3	4	5
c. Sentiu-se limitado/a no tipo de trabalho ou outras actividades	1	2	3	4	5
d. Teve dificuldade em executar o seu trabalho ou outras actividades (por exemplo, foi preciso mais esforço).....	1	2	3	4	5

5. Durante as últimas 4 semanas, teve com o seu trabalho ou com as suas actividades diárias, algum dos problemas apresentados a seguir devido a quaisquer problemas emocionais (tal como sentir-se deprimido/a ou ansioso/a)?					
Quanto tempo, nas últimas quatro semanas...	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Diminuiu o tempo gasto a trabalhar ou outras actividades	1	2	3	4	5
b. Fez menos do que queria?.....	1	2	3	4	5
c. Executou o seu trabalho ou outras actividades menos cuidadosamente do que era costume.....	1	2	3	4	5

Para cada uma das perguntas 6, 7 e 8, por favor ponha um círculo no número que melhor descreve a sua saúde.

6. Durante as últimas 4 semanas, em que medida é que a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram no seu relacionamento social normal com a família, amigos, vizinhos ou outras pessoas?					
Absolutamente nada	Pouco	Moderadamente	Bastante	Imenso	
1	2	3	4	5	

7. Durante as últimas 4 semanas teve dores?					
Nenhumas	Muito fracas	Ligeiras	Moderadas	Fortes	Muito fortes
1	2	3	4	5	6

8. Durante as últimas 4 semanas, de que forma é que a dor interferiu com o seu trabalho normal (tanto o trabalho fora de casa como o trabalho doméstico)?				
Absolutamente nada	Pouco	Moderadamente	Bastante	Imenso
1	2	3	4	5

9. As perguntas que se seguem pretendem avaliar a forma como se sentiu e como lhe correram as coisas nas últimas quatro semanas.					
Para cada pergunta, coloque por favor um círculo à volta do número que melhor descreve a forma como se sentiu.					
Certifique-se que coloca um círculo em cada linha.					
Quanto tempo, nas últimas quatro semanas...	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Se sentiu cheio/a de vitalidade?.....	1	2	3	4	5
b. Se sentiu muito nervoso/a?.....	1	2	3	4	5
c. Se sentiu tão deprimido/a que nada o/a animava?.....	1	2	3	4	5
d. Se sentiu calmo/a e tranquilo/a?.....	1	2	3	4	5
e. Se sentiu com muita energia?.....	1	2	3	4	5
f. Se sentiu deprimido/a?.....	1	2	3	4	5
g. Se sentiu estafado/a?.....	1	2	3	4	5
h. Se sentiu feliz?.....	1	2	3	4	5
i. Se sentiu cansado/a?.....	1	2	3	4	5

10. Durante as últimas quatro semanas, até que ponto é que a sua saúde física ou problemas emocionais limitaram a sua actividade social (tal como visitar amigos ou familiares próximos)?				
Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
1	2	3	4	5

11. Por favor, diga em que medida são verdadeiras ou falsas as seguintes afirmações. Ponha um círculo para cada linha.					
	Absolutamente verdade	Verdade	Não sei	Falso	Absolutamente falso
a. Parece que adoeço mais facilmente do que os outros.....	1	2	3	4	5
b. Sou tão saudável como qualquer outra pessoa.....	1	2	3	4	5
c. Estou convencido/a que a minha saúde vai piorar.....	1	2	3	4	5
d. A minha saúde é óptima.....	1	2	3	4	5

MUITO OBRIGADO

Anexo 3 – Registro do Ensaio Clínico na Plataforma ReBEC

RBR-54g48y Comparison between intravenous Methadone and Morphine on the quality of anesthesia recovery after stomach reduction...

Date of registration: 02/01/2019 (mm/dd/yyyy)

Last approval date: 02/19/2020 (mm/dd/yyyy)

Study type:

Interventional

Scientific title:

en

Effect of intravenous Methadone compared to Morphine on the quality of anesthesia recovery after laparoscopic gastroplasty surgery: prospective, randomized and controlled clinical trial

pt-br

Efeito da Metadona intravenosa comparado à Morfina na qualidade de recuperação anestésica após cirurgia de gastroplastia videolaparoscópica: ensaio clínico prospectivo, randomizado e controlado

Trial identification

- UTN code: U1111-1224-3365
- Public title:

en

Comparison between intravenous Methadone and Morphine on the quality of anesthesia recovery after stomach reduction surgery

pt-br

Comparação entre Metadona intravenosa e Morfina na qualidade de recuperação após a anestesia em pacientes submetidos à cirurgia de redução de estômago

- Scientific acronym:
- Public acronym:

- Secondaries identifiers:

- 01480118.0.0000.5704

Issuing authority: Plataforma Brasil

- 3.039.057

Issuing authority: Comitê de Ética em Pesquisa - 5704 - Faculdade Una de Uberlândia

Sponsors

- Primary sponsor: Financiamento próprio.

- Secondary sponsor:

- Institution: Financiamento próprio.

Anexos

Anexo 4 - Ficha de Coleta de dados padrão

Identificação

ID (n° protuário): _____ Hospital: _____ Data: _____

Gênero: _____ Idade: _____ IMC: _____ Estado Físico (ASA): _____

Comorbidades: HAS () DM () SAOS () Outra () _____

Coleta de Dados

- Intraoperatório: Tempo cirúrgico: _____ Técnica: () Sleeve () By-pass PA: _____

Dose total de propofol: _____ Dose total de remifentanil: _____ Volume cristalóide: _____

Dose de vasopressor: Aramin: _____ Efedrina: _____ Pressão pneumo: _____

- Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA) (T0)

Dose cumulativa morfina: _____ Tempo para atingir AK \geq 9: _____

	0m	15 m	30 m	45 m	60 m	75 m	90m	105m	120m
DOR									
Náuseas									
Vômitos									
Wilson									

Necessidade de O2 suplementar: () sim () não Duração: _____

Episódio de hipertensão: () sim () não Dose de hipotensor: _____

Episódio de hipotensão: () sim () não Dose de vasopressor: _____

- Avaliação após alta da SRPA

T1:

NRS (repouso): _____ NRS (movimento) _____ Tempo para deambulação: _____

Opioide de resgate: () sim () não Dose: _____

Náuseas: () sim () não Vômitos: () sim () Não

Necessidade de O2 suplementar: () sim () não

Retenção urinária: () sim () não Prurido: () sim () não

T2

NRS (repouso): _____ NRS (movimento) _____ Opioide de resgate: () sim () não Dose: _____

Náuseas: () sim () não Vômitos: () sim () Não

Necessidade de O2 suplementar: () sim () não

Retenção urinária: () sim () não Prurido: () sim () não

T3

NRS (repouso): _____ NRS (movimento) _____ Opioide de resgate: () sim () não Dose: _____

Náuseas: () sim () não Vômitos: () sim () Não

Necessidade de O2 suplementar: () sim () não

Retenção urinária: () sim () não Prurido: () sim () não

Tempo total de internação: _____

Anexo 5 – Publicação I (Pontes JPJ, Braz FR, Módolo NSP, Mattar LA, Sousa JAG, Navarro E Lima LH. Intra-operative methadone effect on quality of recovery compared with morphine following laparoscopic gastroplasty: a randomised controlled trial. *Anaesthesia*. 2021 Feb;76(2):199-208. doi: 10.1111/anae.15173. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32803791.)

Anaesthesia 2021, 76, 199-208

doi:10.1111/anae.15173

Original Article

Intra-operative methadone effect on quality of recovery compared with morphine following laparoscopic gastroplasty: a randomised controlled trial

J. P. J. Pontes,^{1,2} F. R. Braz,² N. S. P. Módolo,³ L. A. Mattar,⁴ J. A. G. Sousa⁴ and L. H. Navarro e Lima⁵

1 PhD student, 2 Consultant, Department of Anaesthesiology, 4 Consultant, Department of Surgery, Santa Geneveva Hospital Complex, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

3 Consultant, Botucatu School of Medicine, UNESP, São Paulo, Brazil

5 Clinical Fellow, Department of Anaesthesia, Queens University, Kingston, Canada

Summary

The effect of intra-operative intravenous methadone on quality of postoperative recovery was compared with morphine after laparoscopic gastroplasty. We included 137 adult patients with a body mass index > 35 kg.m⁻² who underwent bariatric surgery. Patients were allocated at random to receive either intra-operative methadone (n = 69) or morphine (n = 68). All patients received the same postoperative care and analgesia. The primary outcome of postoperative quality of recovery was assessed using the Quality of Recovery-40 questionnaire total score 24 h after surgery. Secondary outcomes were assessed in the post-anaesthesia care unit the night of the day of surgery (T1), in the morning after surgery (T2); and at night on the day following surgery (T3). The median (IQR [range]) total Quality of Recovery-40 questionnaire score of 194 (190–197 [165–200]) was higher (p < 0.0001) in the methadone group compared with the score of 181 (174–185.5 [121–200]) in the morphine group. In the post-anaesthesia care unit, the pain burden; incidence of nausea and vomiting; rescue morphine dose; and time to discharge, were significantly lower in the methadone group. On the ward, the methadone group had a lower: incidence of rescue morphine requests at T1 (5.8 vs. 54.4%, p < 0.0001) and T2 (0 vs. 20.1%, p < 0.0001); and incidence of nausea (21.7 vs. 41.2%, p = 0.014), compared with the morphine group. We conclude that intra-operative intravenous methadone improved quality of recovery in patients who underwent laparoscopic gastroplasty, compared with intra-operative morphine. Methadone also reduced postoperative pain, postoperative opioid consumption and the incidence of opioid-related adverse events.

Correspondence to: J. P. J. Pontes

Email: pontesjpj@gmail.com

Accepted: 5 June 2020

Keywords: bariatric surgery; methadone; morbid; obesity; patient reported outcome measures; quality measures: patient care

Twitter: @Pontes_JPJ; @brazfelipe

Introduction

Laparoscopic bariatric surgery is the most effective treatment for morbid or complicated obesity [1]. However, significant postoperative pain is reported in up to 42% of these patients

[2] with negative impacts on their: respiratory function; hemodynamic status; mobility; intestinal function; length of hospital stay; and patient satisfaction [1]. Additionally, inadequately treated acute pain is recognised as the principal

risk factor for development of chronic postoperative pain [3], which can affect 50% of patients after bariatric surgery [4]. Undertreatment of pain with opioids is due to concern related to adverse respiratory events associated with frequent sleep apnoea in obese patients [5, 6].

When used as a strategy for postoperative pain management, short-duration opioids cause fluctuating plasma concentrations. This leads to effects that vary from insufficient analgesia to profound sedation and respiratory depression [7]. In contrast, the long-action opioid methadone offers a stable plasma concentration and a half-life of up to 24–36 h [8]. In addition to its μ opioid receptor agonist activity [8], methadone also has an inhibitory effect on N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptors, which are associated with: tolerance to opioids; hyperalgesia; and chronic pain [9]. Finally, methadone also inhibits serotonin and noradrenaline reuptake, which can have analgesic effects and improve mood [10]. In view of these qualities, methadone may be administered during surgery to achieve postoperative analgesia because its effects last into the early postoperative period when pain intensity is the greatest [11].

Intra-operative methadone has been shown to reduce consumption of opioids and lower postoperative pain scores after major surgery [12–16] and has also proved safe and effective in ambulatory procedures [17]. However, its effect on patient-centred outcomes such as quality of recovery has not yet been studied. Moreover, to date, there is just one small clinical trial in obese patients undergoing bariatric surgery [14].

The aim of this study was to assess the effect of intra-operative intravenous methadone on postoperative quality of recovery after laparoscopic gastroplasty, in comparison with intra-operative intravenous morphine. The study hypothesis was that intra-operative intravenous methadone would result in higher total scores on the Quality of Recovery-40 (QoR-40) questionnaire 24 h after surgery, representing improved quality of recovery, compared with intra-operative intravenous morphine.

Methods

This was a prospective, parallel, randomised, double-blind, controlled study. The study was approved by the Research Ethics Committee at the Faculdade Una de Uberlândia and was conducted at the Complexo Hospitalar Santa Genoveva de Uberlândia - MG, Brazil.

All participants provided informed consent and were considered eligible if they met the following criteria: BMI $> 35 \text{ kg.m}^{-2}$; aged > 18 years; and treated with laparoscopic gastroplasty (Roux-en-Y by-pass or gastric

sleeve). Exclusion criteria included: allergy to any of the drugs on the study protocol; prior surgery involving the upper gastrointestinal tract; chronic use of opioids; liver or renal failure; cardiac conduction disorders ($\text{QTc} > 450 \text{ ms}$); concurrent surgery involving another site; poorly controlled psychiatric disease; or delayed neuropsychomotor development. Exclusion after randomisation were: patient request; conversion to open surgery; an additional site of surgery; and need for surgical re-intervention during the same admission.

Patients were randomly allocated into two groups (intra-operative methadone or morphine), allocated at a proportion of 1:1 in blocks of 10 participants. Each patient's allocation was placed in a sealed opaque envelope that was opened on admission to the surgical centre by an anaesthetist who was not involved in any other stage of patient care or data collection. This anaesthetist was responsible for preparing syringes containing either methadone or morphine diluted at a concentration of 1 mg.ml^{-1} . The following were blinded to group allocation: study participants; the surgical team; the anaesthetists responsible for intra-operative care and those collecting patient data in both the post-anaesthesia care unit (PACU) and ward; and the nurse who applied the QoR-40 questionnaire. The surgical team and anaesthetists remained unchanged throughout the entire trial.

The patients did not receive premedication. Patients were monitored with: five-lead electrocardiography; pulse oximetry (SpO_2); non-invasive blood pressure; capnography; neuromuscular blockade (MechanoSensor™ DatexOhmeda GE Healthcare, Helsinki, Finland); and bispectral index (BIS®, Aspect Medical System Inc, Norwood, MA, USA). Induction of anaesthesia used a rapid sequence method consisting of: propofol $2\text{--}3 \text{ mg.kg}^{-1}$; remifentanyl infused continuously at $0.1 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}\text{.min}$; rocuronium 1.2 mg.kg^{-1} ; and lidocaine 1.5 mg.kg^{-1} . After tracheal intubation, anaesthesia was maintained with a target-controlled infusion of propofol $1\text{--}4 \text{ }\mu\text{g.ml}^{-1}$ using the Marsh pharmacokinetic model (Perfusor Space®, B Braun Medical Inc, Melsungen, Germany) and a continuous infusion of remifentanyl $0.1\text{--}0.2 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}\text{.min}$, targeting mean blood pressure within 20% of baseline values and a bispectral index within the range of 40–60. Subjects received either 0.1 mg.kg^{-1} of methadone intravenously (methadone group) or 0.1 mg.kg^{-1} of morphine intravenously (morphine group) 20 min before the end of surgery. All drug dosage calculations were based on lean body weight (ideal weight + 30%) [18]. At the end of the procedure, 5 ml of levobupivacaine 0.5% were infiltrated into each of the skin incision sites.

All participants received dexamethasone 10 mg, omeprazole 40 mg and parecoxib 40 mg immediately after induction of anaesthesia. Twenty minutes before the end of the procedure, they were given ondansetron 8 mg and metamizole 3 g. Metamizole or dipyrone is a non-opioid compound with potent analgesic, antipyretic and spasmolytic effects [19] and it is used instead of intravenous paracetamol because the latter is not approved by the Brazilian health surveillance agency. Neuromuscular blockade was reversed with sugammadex (Bridion®, Merck Sharp and Dohme Corp, Kenilworth, NJ, USA), dosed according to neuromuscular monitoring. Awakening time was defined as the interval between the end of infusion of anaesthetic drugs and eye opening on verbal command.

After admission to PACU, patients were regularly assessed for pain intensity at 15-min intervals, using a verbal numeric rating scale (NRS) ranging from 0 to 10, where 0 represents the absence of pain and 10, the worst pain imaginable. The area under the curve (AUC) for NRS against time in PACU was calculated using the trapezoidal method as an indicator of pain burden during early recovery (GraphPad Prism version 5.03, GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA). At each assessment, morphine 2 mg was administered intravenously if the NRS was ≥ 4 . Dimenhydrinate 30 mg was given in the event of nausea or vomiting. If a patient had $S_pO_2 \leq 90\%$, supplemental oxygen was initiated at $1 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ and if the respiratory rate was ≤ 8 , intravenous naloxone 40 mcg was administered. Sedation level in PACU was assessed using the modified Wilson scale, ranging from 1 to 4 (1 – awake; 2 – drowsy, but rousable to verbal command; 3 – drowsy, rousable to mild physical stimulation; 4 – unarousable to mild physical stimulation) and recorded at admission and every hour thereafter [20]. The possibility of PACU discharge was assessed every 15 min using the modified Aldrete-Kroulik scale, until the patient scored ≥ 9 .

During the postoperative period on the ward, all patients were given: omeprazole 40 mg every 8 h; ondansetron 4 mg every 8 h; and metoclopramide 10 mg every 8 h. For analgesia, they received metamizole 1 g every 6 h and parecoxib 40 mg every 24 h. If refractory pain was present, morphine 2 mg was administered intravenously every 15 min until NRS was < 4 . Pain was assessed in the ward every 4 h by the nursing team.

Twenty-four hours following surgery, the QoR-40 questionnaire was evaluated by the same trained nurse. This was the study primary outcome. The QoR-40 comprises 40 questions covering five domains of patient recovery, with a 5-point Likert response scale where: 1 = none of the time; 2 = some of the time; 3 = usually; 4 = most of the time; and

5 = all of the time. The five domains of recovery are: physical comfort (12 questions); physical independence (5 questions); emotional status (9 questions); psychological support (7 questions); and pain (7 questions). Each individual component score is summed to generate a score for each domain, which in turn are summed to generate a total score. The total score varies from 40 to 200 representing recovery ranging from extremely poor quality of recovery for lower scores to excellent quality of recovery for higher scores [21]. This questionnaire has been validated for Brazilian Portuguese [22].

Participants were assessed three times after discharge from PACU: at night on the day of surgery (T1); in the morning after surgery (T2); and at night on the day following the surgery (T3), when they were discharged from hospital. At these times, secondary study outcome data were collected which included: NRS pain level at rest and during movement; cumulative dose of and requests for rescue morphine up to the time of assessment; time until first walk after PACU discharge; incidence of postoperative nausea and vomiting; urinary retention; itching; and need for supplemental oxygen. Other peri-operative data collected included: age; BMI; ASA physical status; presence of obstructive sleep apnoea confirmed by pre-operative polysomnography; duration of surgery; intra-operative dose of remifentanyl and propofol; total intra-operative intravenous fluids; total consumption of opioids while in hospital; and time until hospital discharge.

Total QoR-40 score was used to calculate the sample size. Mean (SD) of total QoR-40 score on the first postoperative day after intermediate extent surgery were 177 (14) according to an earlier investigation by Myles et al. [23]. They found the minimal clinically important difference on this assessment instrument for detection of a positive or negative effect from an intervention was 6.3 [23]. Therefore, in order to detect a 7-point difference in total QoR-40 score (the closest whole number greater than the minimal clinically important difference), with a 5% margin of alpha error and 80% power, 63 patients per group would be needed for a two-tailed analysis. Allowing for 10% losses, the resulting sample size was 70 patients per group, requiring enrolment of 140 patients.

The Shapiro–Wilk test was used to determine normality of data. Continuous variables were compared with the Student's *t*-test with equal or different variances. Continuous variables with asymmetrical distribution and ordinal variables compared using the Mann–Whitney *U*-test. Categorical variables were using Fisher's exact test or Pearson's Chi-square test. Correlations between variables with non-parametric distributions were calculated using the

Spearman test. All p values were estimated using two-tailed analyses and a cut-off of <0.05 was adopted for rejection of the null hypothesis. Internal reliability of the QoR-40 was assessed using Cronbach's Alpha. Statistical analyses were conducted using SAS for Windows v. 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Figure 1 illustrates the details of the study. Patients were recruited between January and August 2019. One-hundred and forty patients were randomly allocated and 137 completed the study. Baseline characteristics of patients and intra-operative data did not differ between groups (Table 1).

The total QoR-40 score 24 h after surgery was higher in the methadone group participants, median (IQR [range]) (194 (190-197 [165-200])) compared with the morphine group (181 (174-185.5 [121-200])) (p < 0.0001). Except for the QoR-40 psychological support domain, the methadone group scored higher for all other subcomponents of the questionnaire, as shown in Table 2. The overall Cronbach's Alpha for the total QoR-40 score for both groups was 0.914.

In PACU, the methadone group had: a shorter length of stay; lower incidence rates of nausea and vomiting; lower incidence of supplemental oxygen use; lower pain burden; lower dose of rescue morphine; and a lower sedation grade at admission and after 60 min (Table 3). There were no episodes of respiratory depression or cardiac arrhythmia in PACU.

Table 4 summarises the data while patients were on the ward. Participants in the methadone group consumed a lower dose of rescue morphine after PACU and a lower total dose of rescue morphine over the entire hospital stay. There was no difference between groups in terms of requests for rescue morphine at the final assessment (T3). Regarding pain scores, the methadone group had lower scores than the morphine group at T1 both at rest and during movement. Incidence of nausea was lower in the methadone group at T1 and for the cumulative nausea incidence while on the ward. There were no differences between the groups in terms of: incidence of vomiting; urinary retention; itching; or in total length of hospital stay. No patients required supplemental oxygen while in the ward.

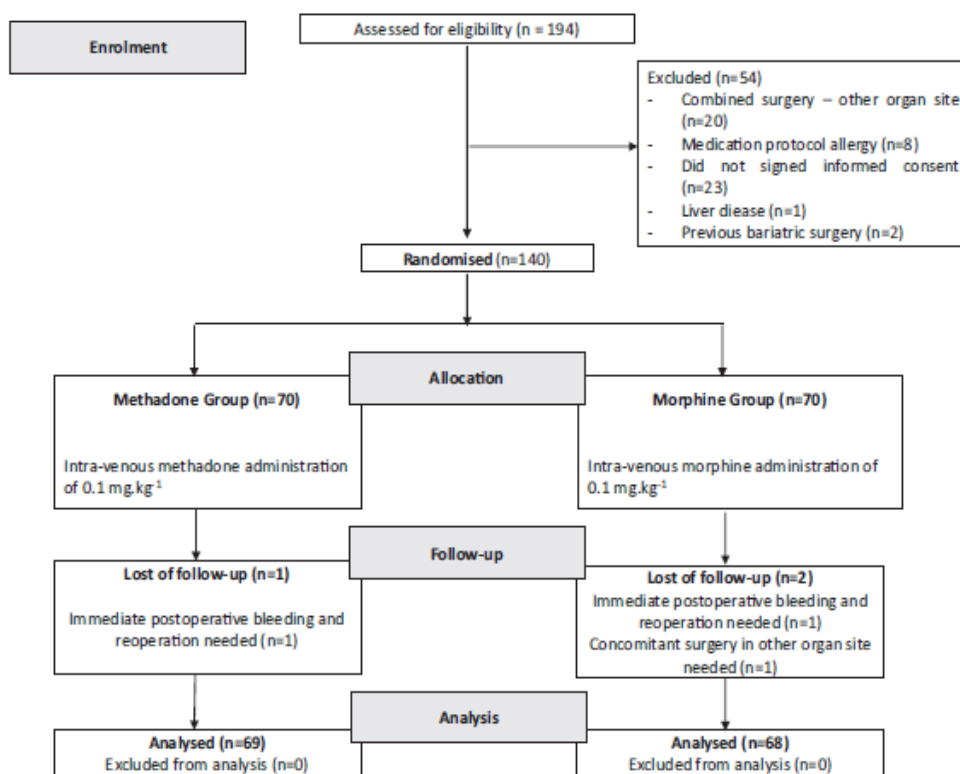


Figure 1 Study flow diagram of patient recruitment.

Table 1 Baseline characteristics and intra-operative data of patients receiving either intra-operative methadone or morphine. Values are mean (SD), number (proportion) or median (IQR [range]).

	Methadone n = 69	Morphine n = 68
Age; years	36.2 (10.5)	34.4 (8.0)
BMI; kg.m ⁻²	40.0 (4.2)	39.6 (3.7)
Sex; male	15 (22%)	19 (28%)
ASA physical status		
2	40 (58%)	37 (54%)
3	29 (42%)	31 (46%)
OSA diagnostic	4 (6%)	6 (9%)
Surgical technique		
Bypass	49 (71%)	48 (71%)
Sleeve	20 (29%)	20 (29%)
Propofol total dose; mg	744.3 (155.4)	741.5 (150.7)
Remifentanyl total dose; mg	1.1 (0.4)	1.1 (0.5)
Study medication dose; mg	8 (7–9 [6–13])	8 (8–9 [6–12])
Pneumoperitoneum pressure; mmHg	16 (16–16 [15–16])	16 (15–16 [14–18])
Intravenous fluid; ml	1500 (1500–1500 [1000–2000])	1500 (1500–1500 [1000–2000])
Intra-operative hypotension	10 (14%)	12 (18%)
Duration of operation; min	53 (48–60 [30–80])	53 (47–61 [31–115])

OSA, obstructive sleep apnoea.

Table 2 Subcomponents of the Quality of Recovery-40 score 24 h after surgery in patient receiving either intra-operative methadone or morphine. Values are median (IQR [range]).

	Methadone n = 69	Morphine n = 68	p value
Pain	35 (34–35 [33–35])	32 (29–32 [16–35])	< 0.001
Physical comfort	58 (56–59 [49–60])	52 (48.5–54.5 [32–60])	< 0.001
Physical independence	24 (23–25 [19–25])	23 (21–24 [9–25])	< 0.001
Emotional status	44 (42–45 [32–45])	41 (39–43 [31–45])	< 0.001
Psychological support	35 (35–35 [26–35])	35 (34–35 [23–35])	0.141
QoR-40 global	194 (190–197 [165–200])	181 (174–185.5 [121–200])	< 0.001

QoR-40, Quality of Recovery-40.

There was a significant positive correlation between methadone dose used intra-operatively and total QoR-40 scores (Spearman's rho = 0.24; p = 0.045). No such correlation was observed in the morphine group (Spearman's rho = -0.01; p = 0.87). A univariate linear regression model demonstrated an inverse relationship between total rescue morphine dose (mg) during the hospital stay and total QoR-40 score at 24 h (Spearman's rho = -0.64; p < 0.0001) (Fig. 2).

Discussion

The most important finding of our study was that a single dose of intra-operative methadone was associated with an

improved quality of recovery after laparoscopic gastroplasty, compared with patients given intra-operative morphine. In addition, patients in the methadone group had significantly better scores in the sub-components of: pain; physical independence; physical comfort; and emotional status. One explanation for the absence of any difference in the psychological support domain, which assesses the care provided by family members and the healthcare team whereas in hospital, suggests that the study was adequately blinded.

Advances in surgical and anaesthetic techniques have led to reductions in the morbidity and mortality related to surgery. As a result, patient-centred outcomes that assess

Table 3 Postoperative assessment in the recovery area of patients receiving either intra-operative methadone or morphine. Values are median (IQR [range]) or number (proportion).

	Methadone n = 69	Morphine n = 68	p value
Awakening time; min	9 (6–11 [5–16])	10 (8–14 [5–30])	0.012
Duration of PACU stay; min	60 (45–60 [30–120])	75 (60–105 [30–150])	< 0.001
Nausea	22 (32%)	33 (49%)	0.047
Vomiting	2 (3%)	10 (15%)	0.015
Supplemental oxygen	2 (3%)	9 (13%)	0.026
Pain burden (AUC–NRS xtime)	120 (15–255 [0–795])	446.25 (315–592.5 [75–1222.5])	< 0.001
Rescue morphine dose in PACU; mg	2 (0–6 [0–14])	10 (6–12 [0–18])	< 0.001
Wilson sedation score on PACU admission			
1	44 (64%)	26 (38%)	0.044
2	23 (33%)	33 (49%)	
3	2 (3%)	9 (13%)	
Wilson sedation score after 60 min of PACU admission			
1	69 (100%)	56 (82%)	0.003
2	0 (0%)	12 (18%)	

AUC, area under the curve; NRS, numeric rate scale; PACU, post-anaesthesia care unit.

their experiences and perceptions during the peri-operative period have been developed in the form of scales that provide a quantitative measure of the general state of health after surgery and anaesthesia [24]. The QoR-40 is the most complete and best validated tool in the literature [24, 25] and was recently recommended as one of the standard outcomes to be included in peri-operative medicine clinical trials [26]. We therefore chose the QoR-40 to assess the effect of methadone on postoperative quality of recovery, which has not been previously studied.

Although the half-life of lower doses of methadone (5–10 mg) can have shorter analgesic duration (3–4 h) when compared with a higher 20 mg dose (analgesic duration of up to 36 h) [8], we nevertheless chose to use 0.1 mg.kg⁻¹ of lean body weight, which resulted in a median dose of 8 mg. The reasons for this conservative approach were the lack of studies of the dose-response profile of methadone in obese adults undergoing gastroplasty and concerns related to potential adverse effects in this population. However, even using these low doses, methadone demonstrated a difference in total QoR-40 score greatly exceeding the minimal clinically significant difference for an intervention of 6.3 [23], suggesting that the dose is sufficient in this scenario.

Subjects in the methadone group received lower doses of rescue morphine in PACU and also requested less rescue opioids during the first two assessments on the ward than participants in the morphine group. These findings are in accordance with results published by

Machado et al. [14], who showed a significant reduction in rescue morphine use up to 48 h in patients who received methadone after open bariatric surgery, when compared with intra-operative fentanyl. Our results are also in line with a published meta-analysis of 13 clinical trials that showed that intra-operative methadone reduced consumption of opioids up to 72 h after surgery [27]. However, in our study, we observed that from the morning after surgery (T2) onwards, consumption of rescue opioids was not significantly different between the groups.

The methadone group also had lower pain scores assessed using the NRS, both while in PACU and at night on the day of surgery. Pain intensity in PACU was assessed using the pain burden calculation suggested by Oliveira et al. [28], which provides more trustworthy data on the pain felt by patients in the period immediately after surgery than pain scores assessed at fixed times. Other authors have also observed lower pain scores early on in PACU for patients who received methadone after open bariatric surgery, compared with fentanyl [14] and in spinal surgery, compared with hydromorphone [16]. Furthermore, Machado et al. [27] demonstrated that intra-operative methadone reduced pain scores up to 72 h after surgery, compared with controls. We consider that the reasons for lower pain scores observed only on the day of surgery in our study are related to the following factors: the surgical team's short operation time; and the robust multimodal intra-operative (dexamethasone, parecoxib, metamizole and

Table 4 Postoperative assessment on the surgical ward of patients receiving either intra-operative methadone or morphine. Values are median (IQR [range]) or number (proportion).

	Methadone n = 69	Morphine n = 68	p value
Time to first walk; min	45(20–70[5–200])	70(40–120[10–240])	0.005
Rescue morphine request			
T1	4(6%)	37(54%)	< 0.001
T2	0	14(21%)	< 0.001
T3	0	2(3%)	0.240
Rescue morphine dose; mg			
T1	0(0–0[0–2])	2(0–2[0–4])	< 0.001
T2	0(0–0[0–0])	0(0–0[0–4])	< 0.001
T3	0(0–0[0–0])	0(0–0[0–0])	NT
T1 + T2 + T3	0(0–0[0–2])	2(0–4[0–8])	< 0.001
NRS at rest			
T1	0(0–1[0–5])	2(0–4[0–8])	< 0.001
T2	0(0–0[0–4])	0(0–0[0–6])	0.250
T3	0(0–0[0–3])	0(0–0[0–3])	0.970
NRS at movement			
T1	0(0–2[0–7])	3(0–5[0–10])	< 0.001
T2	0(0–0[0–4])	0(0–0[0–7])	0.060
T3	0(0–0[0–5])	0(0–0[0–3])	0.860
Nausea			
T1	14(20%)	27(40%)	0.013
T2	4(6%)	7(10%)	0.330
T3	5(7%)	3(4%)	0.710
T1 + T2 + T3	15(21%)	28(41%)	0.014
Vomiting			
T1	3(4%)	7(10%)	0.200
T2	0	1(1%)	0.490
T3	2(3%)	1(1%)	1.0
T1 + T2 + T3	5(7%)	8(12%)	0.360
Urinary retention			
T1	2(3%)	6(9%)	0.160
T2	0	0	NT
T3	0	0	NT
Pruritus			
T1	1(1%)	2(3%)	0.520
T2	0(0%)	1(1%)	0.490
T3	0	0	NT
Total rescue morphine consumption during hospital stay; mg	2(0–6[0–14])	12(8–15[2–22])	< 0.001
Hospital stay; h	32(30–34[28–36])	32(29.5–34[28–36])	0.960

NRS, numeric rate scale; T1, night on the day of surgery; T2, morning after surgery; T3, night on the day following the surgery; T1 + T2 + T3, total stay on surgical ward; NT, not tested.

infiltration of local anaesthetic into ports) and postoperative analgesia (metamizole and parecoxib) used. These factors probably reduced the intensity of pain during the postoperative period in general, as from T2 onwards,

median pain intensity and rescue opioid dose were zero in both groups.

After laparoscopic gastroplasty, the incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV) can be as

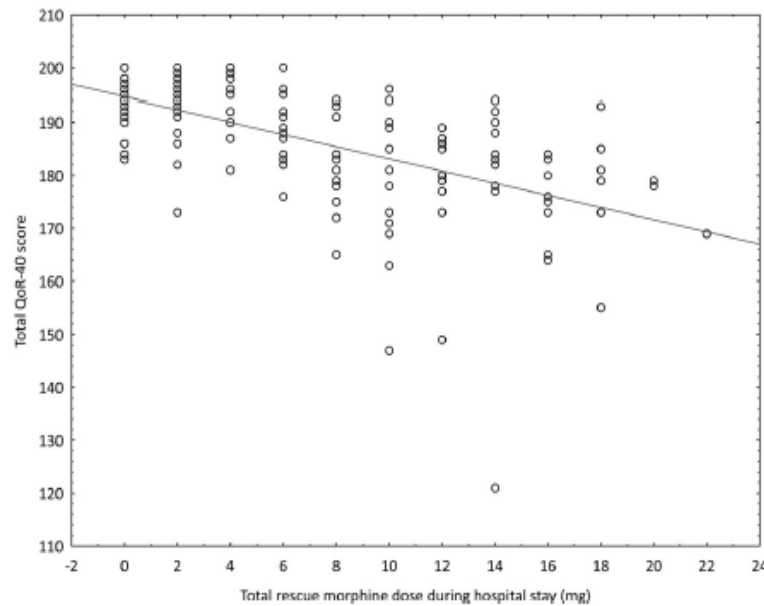


Figure 2 Scatter plot demonstrating significant inverse relationship (Spearman's rho = -0.64 ; $p < 0.0001$) between total QoR-40 scores and total rescue morphine consumption during hospital stay in patients of both groups. Each patient is represented by an open circle.

high as 65%, despite prophylaxis [29]. In our study, the methadone group had a lower incidence of both events in PACU and a lower incidence of nausea during the whole stay on the surgical ward. These findings are comparable with results observed after open bariatric surgery [14], but contradict those of a recent meta-analysis that did not detect this benefit [27]. It is likely this finding was not observed by Machado et al. [27] because they included operations with a low incidence of PONV in their meta-analysis, which would require a larger sample size to detect the effect of methadone in reducing these events compared with control groups. The reason for PONV reduction in our findings is probably due to the lower cumulative dose of opioids in the methadone group.

Low methadone utilisation during the peri-operative period is related to concerns about its effect on prolongation of the QT interval and on respiratory depression, due to its long half-life [7, 11]. However, prolongation of the QT interval appears to be directly related to dose and chronicity of methadone in patients treated for opioid dependency [30] and isolated intra-operative use has not been linked with the development of cardiac arrhythmias [13, 14, 16], in agreement with our results. With regard to respiratory depression, the maximum effect of methadone occurs approximately 8 to 10 min after its administration [8]. During our protocol, 10 min following

administration of methadone, the patient's airway was secured with a tracheal tube and the duration of surgery enabled sufficient time for spontaneous recovery of ventilation. This can also explain the absence of such events in our study and also in the literature [17]. Therefore, our findings are in accordance with a meta-analysis that showed the safety of intravenous administration of methadone during surgery in terms of respiratory and cardiovascular events [27].

The reasons why methadone improves the quality of recovery could be, in addition to its analgesic effects on opioid μ receptors [8], its improved analgesia due to inhibition of NMDA receptors [31] and its improvement of mood and perception of pain during the peri-operative period, because of inhibition of noradrenaline and serotonin reuptake [10]. Additionally, reduction of rescue opioids consumption during PACU stay and the reduction of adverse events related to opioids may also contribute to the effect of methadone on improving the quality of recovery. Indeed, we observed a significant positive correlation between the dose of methadone used and total QoR-40 scores. We also noted an inverse relationship between cumulative opioid consumption over the entire hospital stay and overall quality of recovery, which is in agreement with other studies that have shown a correlation between opioid-sparing strategies and better patient-centred outcomes [28, 32].

Despite the beneficial effect on quality of postoperative recovery, patients in the methadone group had a similar length of hospital stay to those in the morphine group. One possible reason for this result is the lack of a standardised protocol and clearly defined criteria for hospital discharge of patients at our service, since it is the practice of the surgical team to discharge at night on the day after surgery. However, the use of methadone in other types of surgery also failed to demonstrate reductions in length of hospital stay [15, 16].

Our results should be interpreted in the context of the study's limitations. We only studied patients who underwent laparoscopic gastroplasty and so our findings cannot be generalised to patients undergoing other procedures. Similarly, since this is a single-centre study, the robust multimodal analgesia protocol and short duration of operation may make it difficult to replicate the results in other hospitals. In order to achieve the blinding required by the study protocol, both medications were administered at the end of surgery, even though use of methadone immediately after induction of anaesthesia is more common [7]. Moreover, the pharmacokinetic alterations of intravenous methadone in obese patients is not well known; however, since methadone is cleared principally by hepatic cytochrome P450 (CYP2B6) [33], hepatic changes caused by fatty infiltration could impact on its metabolism [18] and we were not able to either detect this with the collected data or to suggest an ideal dose for this population. We also did not assess whether the improved quality of postoperative recovery attributed to methadone would have benefits over the long term, such as reduction in chronic post-surgical pain, as has recently been demonstrated by other investigators [34], because our assessment period did not exceed a maximum of 36 h.

In conclusion, intra-operative intravenous methadone improved the quality of postoperative recovery in patients who underwent laparoscopic bariatric surgery, compared with morphine. Therefore, methadone should be considered as an effective strategy to minimise postoperative pain, consumption of rescue opioids and the incidence of opioid-related adverse events. Our results should be replicated in other types of surgeries and the long-term impact of this intervention should be assessed in future clinical trials.

Acknowledgements

This clinical trial was registered on the Brazilian Clinical Trials Registry (ReBEC) <http://www.ensaioclinicos.gov.br> (identifier: RBR-54g48y). No external funding or competing interests declared.

References

- Bamgbade OA, Oluwole O, Khaw RR. Perioperative analgesia for fast-track laparoscopic bariatric surgery. *Obesity Surgery* 2017; **27**: 1828–34.
- Weingarten TN, Sprung J, Flores A, Baena AM, Schroeder DR, Warner DO. Opioid requirements after laparoscopic bariatric surgery. *Obesity Surgery* 2011; **21**: 1407–12.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; **367**: 1618–25.
- Gribsholt SB, Pedersen AM, Svensson E, Thomsen RW, Richelsen B. Prevalence of self-reported symptoms after gastric bypass surgery for obesity. *Journal of the American Medical Association: Surgery* 2016; **151**: 504–11.
- Kaw R, Chung F, Pasupuleti V, Mehta J, Gay PC, Hernandez AV. Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome. *British Journal of Anaesthesia* 2012; **109**: 897–906.
- Singh M, Liao P, Kobah S, Wijeyesundera DN, Shapiro C, Chung F. Proportion of surgical patients with undiagnosed obstructive sleep apnoea. *British Journal of Anaesthesia* 2013; **110**: 629–36.
- Murphy GS, Szokol JW. Intraoperative methadone in surgical patients: a review of clinical investigations. *Anesthesiology* 2019; **131**: 678–92.
- Kharasch ED. Intraoperative methadone: rediscovery, reappraisal, and reinvigoration? *Anesthesia and Analgesia* 2011; **112**: 13–6.
- Gagnon B, Almahrezi A, Schreier G. Methadone in the treatment of neuropathic pain. *Pain Research and Management* 2003; **8**: 149–54.
- Rojas-Corralles MO, Berrocoso E, Gibert-Rahola J, Mico JA. Antidepressant-like effects of tramadol and other central analgesics with activity on monoamines reuptake, in helpless rats. *Life Sciences* 2002; **72**: 143–52.
- Murphy GS, Wu CL, Mascha EJ. Methadone: new indications for an old drug? *Anesthesia and Analgesia* 2019; **129**: 1456–8.
- Cavalho AC, Sebold FJG, Calegari PMG, Oliveira BH, Schuelter-Trevisol F. Comparison of postoperative analgesia with methadone versus morphine in cardiac surgery. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2018; **68**: 122–7.
- Gottschalk A, Durieux ME, Nemergut EC. Intraoperative methadone improves postoperative pain control in patients undergoing complex spine surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2011; **112**: 218–23.
- Machado FC, Palmeira CCA, Torres JNL, Vieira JE, Ashmawi HA. Intraoperative use of methadone improves control of postoperative pain in morbidly obese patients: a randomized controlled study. *Journal of Pain Research* 2018; **11**: 2123–9.
- Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, et al. Intraoperative methadone for the prevention of postoperative pain: a randomized, double-blinded clinical trial in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 2015; **122**: 1112–22.
- Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, et al. Clinical effectiveness and safety of intraoperative methadone in patients undergoing posterior spinal fusion surgery: a randomized, double-blinded, controlled trial. *Anesthesiology* 2017; **126**: 822–33.
- Komen H, Brunt LM, Deych E, Blood J, Kharasch ED. Intraoperative methadone in same-day ambulatory surgery: a randomized, double-blinded, dose-finding pilot study. *Anesthesia and Analgesia* 2019; **128**: 802–10.
- Bucklin BA, Fernandez-Bustamante A. Anesthesia and obesity. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R, eds. *Clinical Anesthesia*. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2013: 1274–93.
- Huber M, Andersohn F, Sarganas G, et al. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin

- Case-Control Surveillance Study. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2015; **71**: 219–27.
20. Wilson E, David A, MacKenzie N, Grant IS. Sedation during spinal anaesthesia: comparison of propofol and midazolam. *British Journal of Anaesthesia* 1990; **64**: 48–52.
 21. Myles PS, Weitekamp B, Jones K, Melick J, Hensen S. Validity and reliability of a postoperative quality of recovery score: the QoR-40. *British Journal of Anaesthesia* 2000; **84**: 11–5.
 22. Schwerdtfeger CMMA. Qualidade da recuperação em anestesia: abordagem da satisfação de pacientes submetidos a procedimentos anestésicos. Hospital de reabilitação de anomalias craniofaciais. Bauru: Universidade de São Paulo, 2010: 144. <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/61/61132/tde-04112010-151350/pt-br.php> (accessed 18/12/2019).
 23. Myles PS, Myles DB, Galagher W, Chew C, MacDonald N, Dennis A. Minimal clinically important difference for three quality of recovery scales. *Anesthesiology* 2016; **125**: 39–45.
 24. Myles PS. Measuring quality of recovery in perioperative clinical trials. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2018; **31**: 396–401.
 25. Myles PS. More than just morbidity and mortality - quality of recovery and long-term functional recovery after surgery. *Anaesthesia* 2020; **75**(Suppl 1): e143–e150.
 26. Myles PS, Boney O, Botti M, et al. Systematic review and consensus definitions for the Standardised Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: patient comfort. *British Journal of Anaesthesia* 2018; **120**: 705–11.
 27. Machado FC, Vieira JE, de Orange FA, Ashmawi HA. Intraoperative methadone reduces pain and opioid consumption in acute postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesia and Analgesia* 2019; **129**: 1723–32.
 28. De Oliveira GS, Jr., Duncan K, Fitzgerald P, Nader A, Gould RW, McCarthy RJ. Systemic lidocaine to improve quality of recovery after laparoscopic bariatric surgery: a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Obesity Surgery* 2014; **24**: 212–8.
 29. Halliday TA, Sundqvist J, Hultin M, Wallden J. Post-operative nausea and vomiting in bariatric surgery patients: an observational study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2017; **61**: 471–9.
 30. Alinejad S, Kazemi T, Zamani N, Hoffman RS, Mehrpour O. A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. *Experimental and Clinical Sciences Journal* 2015; **14**: 577–600.
 31. Sotgiu ML, Valente M, Storch R, Caramenti G, Biella GE. Cooperative N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonism and mu-opioid receptor agonism mediate the methadone inhibition of the spinal neuron pain-related hyperactivity in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacological Research* 2009; **60**: 284–90.
 32. Castro-Alves LJ, Oliveira de Medeiros AC, Neves SP, et al. Perioperative duloxetine to improve postoperative recovery after abdominal hysterectomy: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesthesia and Analgesia* 2016; **122**: 98–104.
 33. Kharasch ED, Regina KJ, Blood J, Friedel C. Methadone pharmacogenetics: CYP2B6 polymorphisms determine plasma concentrations, clearance, and metabolism. *Anesthesiology* 2015; **123**: 1142–53.
 34. Murphy GS, Avram MJ, Greenberg SB, et al. Postoperative pain and analgesic requirements in the first year after intraoperative methadone for complex spine and cardiac surgery. *Anesthesiology* 2020; **132**: 330–42.

Anexo 6 – Publicação II (Pontes JPJ, Braz FR, Navarro E Lima LH. Impact of intra-operative methadone on quality of life 3 months after laparoscopic gastroplasty. *Anaesthesia*. 2021 Mar;76(3):419-420. doi: 10.1111/anae.15304. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33150598.)

Anaesthesia 2021, 76, 419-427

Correspondence

Impact of intra-operative methadone on quality of life 3 months after laparoscopic gastroplasty

Patient-centred outcomes have been increasingly measured and reported in clinical trials [1]. In anaesthesia, quality of postoperative recovery assessed by the Quality of Recovery 40 (QoR-40) questionnaire is one of the most validated instruments [1]. Myles et al. showed that patients who scored higher in global QoR-40 after cardiac surgery had a better quality of life 3 months after the operation, as assessed by the Short Form Health Survey (SF-36) questionnaire [2]. This finding suggests that quality of postoperative recovery in the first days after surgery may impact long-term outcomes.

Our group recently published a randomised controlled trial [3] that found a better quality of recovery in patients who received a single intra-operative dose of methadone compared with intra-operative morphine when assessed 24 h after laparoscopic gastroplasty using the QoR-40 questionnaire. After 3 months, we assessed the health-related quality of life via the SF-36 questionnaire. Of 137 initial participants, 123 answered the SF-36 tool. Participants in the methadone group ($n = 64$) had similar median global SF-36 scores compared with the morphine group ($n = 59$). Only in the domain of 'general health perception' was the methadone group significantly superior to the morphine group ($p = 0.03$) (Table 1). Unlike Myles et al. [2], we did not observe a positive correlation between postoperative global QoR-40 score and global SF-36 score 3 months after surgery (Spearman $\rho = 0.10$; $p = 0.26$). However, we found a positive correlation between the pain subcomponent of QoR-40 score after surgery and global SF-36 score (Spearman $\rho = 0.24$; $p = 0.006$).

Pain in the immediate postoperative period is one of the most important risk-factors for chronic postoperative pain which impacts on health-related quality of life [4]. Intra-operative methadone has a stable plasma concentration and adequately controls pain in the early postoperative period when pain intensity is greatest [3]. Murphy et al. [5] recently demonstrated that a single intra-operative dose of methadone could reduce pain intensity in the first 3 months after spinal fusion surgery and during the first month after

cardiac surgery when compared with hydromorphone and fentanyl, respectively. Long-term benefits of intra-operative methadone in pain reduction seem to be more pronounced after surgery with a higher potential of developing chronic postsurgical pain [5]. This observation would explain why we did not find a difference between the groups on the pain subcomponent of SF-36 score after 3 months, because laparoscopic gastroplasty has a lower chronic pain potential compared with spinal or cardiac surgery. However, the positive correlation between pain domain of QoR-40 and global SF-36 score shows that improved pain control in the immediate postoperative period may improve quality of life in the longer term.

Our follow-up analysis has some limitations. We had a dropout rate of 10%, which can lead to selection and reporting bias of the SF-36 questionnaire. Our sample size was calculated based on our primary outcome (global QoR-40 score) and the study was underpowered to detect differences in secondary outcomes such as global SF-36 score. Finally, we used a lower intra-operative methadone dose than in previous studies, which may have resulted in fewer long-term benefits.

In conclusion, our secondary analysis is hypothesis-generating for future clinical trials to test, with adequate statistical power, the effect of methadone on long-term quality of life following surgery that is associated with a higher likelihood of chronic postoperative pain.

J. P. J. Pontes

F. R. Braz

Santa Genoveva Hospital Complex,
Uberlândia, Brazil
Email: pontesjpp@gmail.com

L. H. Navarro e Lima

Queens University,
Kingston, Canada and 3 Botucatu School of Medicine,
UNESP,
São Paulo, Brazil

No competing interests declared.

Responses to previously published articles or letters may be made using the commenting feature on the journal website or submitted via Editorial Manager. Correspondence on new topics should be submitted via Editorial Manager. Please visit the journal homepage for guidance.

Table 1 Sub-components of the SF-36 questionnaire 3 months after surgery in patients receiving either intra-operative methadone or morphine. Values are median (IQR [range]).

	Methadone n = 64	Morphine n = 59	p value
Physical functioning	95(85–100 [25–100])	95 (85–100[45–100])	0.76
Role limitations caused by physical problems	100(100–100[0–100])	100 (100–100 [0–100])	0.79
Bodily pain	84(72–100 [10–100])	84 (62–100[20–100])	0.93
General health perception	82(72–97 [47–100])	77 (62–87 [37–100])	0.03
Vitality–energy/fatigue	73(60–85 [25–100])	70 (60–85 [20–100])	0.73
Social functioning	100(75–100 [38–100])	88 (63–100[13–100])	0.11
Role limitations caused by emotional problems	100(83–100 [0–100])	100 (67–100[0–100])	0.68
Mental health	80(72–92 [32–100])	80 (56–88 [32–100])	0.15
Global SF-36 score	680(607–734[276–795])	666 (562–739 [276–782])	0.32

SF-36, Short Form Health Survey - 36.

References

1. Myles PS. More than just morbidity and mortality – quality of recovery and long-term functional recovery after surgery. *Anaesthesia* 2020; **75** (Suppl. 1): e143–50.
2. Myles PS, Hunt JO, Fletcher H, Solly R, Woodward D, Kelly S. Relation between quality of recovery in hospital and quality of life at 3 months after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2001; **95**: 862–7.
3. Pontes JPJ, Braz FR, Módolo NSP, Mattar LA, Sousa JAG, Navarro e Lima LH. Intra-operative methadone effect on quality of recovery compared with morphine following laparoscopic gastroplasty: a randomised controlled trial. *Anaesthesia* 2021; **76**: 199–208.
4. Richebé P, Capdevila X, Rivat C. Persistent postsurgical pain: pathophysiology and preventative pharmacologic considerations. *Anesthesiology* 2018; **129**: 590–607.
5. Murphy GS, Avram MJ, Greenberg SB, et al. Postoperative pain and analgesic requirements in the first year after intraoperative methadone for complex spine and cardiac surgery. *Anesthesiology* 2020; **132**: 330–42.

doi:10.1111/anae.15304

Impact of short-acting vs. standard anaesthetic agents on obstructive sleep apnoea: a randomised controlled triple-blind trial

We read with interest the recent article by Albrecht et al. [1] investigating the use of short-acting anaesthetic agents on obstructive sleep apnoea (OSA). They concluded that short-acting anaesthetic agents do not appear to reduce the severity of OSA compared with standard agents and that current recommendations should be revised. While OSA clearly has implications for anaesthetic technique, we wonder if the correct population and outcome were identified and studied, and if the conclusions are justified.

Reviewing the design of the study, some patients were selected with sleep studies non-diagnostic for OSA. Despite the fact that the baseline mean apnoea-hypopnoea index (AHI) in both groups was remarkably high for unselected patients (> 17), it should be noted that 17% and 12% of the standard and short-acting agent groups, respectively, had an AHI of < 5. Thus, the study was designed to assess the impact of short and standard

general anaesthetic agents on apnoeic events, rather than their impact on patients with OSA. This is not clear from the title of the paper and the reasoning behind this decision is not explained.

Patients with OSA on treatment with continuous positive airway pressure were not included from the study. Patients with an AHI > 15 are eligible for continuous positive airway pressure. Given that the general population mean AHI they quote for the ages they are studying is 15.5 [2], this criterion likely does not include a significant proportion of the population that the trial claims to study. These are the patients that the guidelines they recommend changing apply to most.

The baseline measurements were taken the night before surgery, which are unlikely to be representative of the patients' usual sleep habits. We could not identify from the manuscript if these patients were undergoing elective or