



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

Daniel Carvalho de Menezes

**Utilização do sufentanil durante indução anestésica em
anestesia venosa total com remifentanil em infusão
contínua**

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

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Bono Fukushima

Botucatu
2016

Daniel Carvalho de Menezes

**Utilização do sufentanil durante indução
anestésica em anestesia venosa total com
remifentanil em infusão contínua**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Botucatu, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do Título de Mestre
em Anestesiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Bono Fukushima

Botucatu

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Menezes, Daniel Carvalho de.

Utilização do sufentanil durante indução anestésica em
anestesia venosa total com remifentanil em infusão
contínua / Daniel Carvalho de Menezes. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Fernanda Bono Fukushima
Capes: 40102130

1. Analgesia. 2. Anestesia. 3. Dor pós-operatória. 4.
Anestésicos - Efeitos fisiológicos.

Palavras-chave: analgesia; anestesia venosa; dor
pós-operatória; remifentanil; sufentanil.

Daniel Carvalho de Menezes

Utilização do sufentanil durante indução anestésica em anestesia venosa total com remifentanil em infusão contínua

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do Título de Mestre em Anestesiologia.

Professora Dra. Fernanda Bono Fukushima
Orientadora

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Guilherme Antonio Moreira de Barros
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Prof. Dr. Hazem Adel Ashmawi
Faculdade de Medicina da USP

Botucatu, 03 de março de 2016

Dedicatória

Ao meu Pai, Dr. Jorge Gontran Torres de Menezes, pelo exemplo
de dedicação à Anestesiologia.

Agradecimentos

Agradecimento especial à Profa. Dra. Rosana Cipolotti pelo apoio e orientações não somente no âmbito científico, como também diante da vida com todas as suas oportunidades e dificuldades.

Agradeço ao Prof. Dr. Juvenal da Rocha Torres Neto, Tio Juvenal, por ter realizado a minha inserção no mundo científico com orientações no PIBIC, na Monografia de Conclusão do Curso de Medicina, assim como na realização de publicações em Revista e Congresso na época da Faculdade.

Agradeço à Profa. Dra. Eliana Cristina Murari Sudre pelo incentivo para aderir ao Programa de Pós-graduação da Universidade Estadual Paulista, UNESP, tornando possível o início da caminhada em direção ao Mestrado. Todos os trabalhos que publicamos, ao longo de alguns anos, nos Congressos Brasileiros de Anestesiologia também foram muito importantes dentro da produção científica na minha formação.

Agradeço ao meu Pai, Dr. Jorge Gontran Torres de Menezes, TSA-SBA, pelo incentivo em relação a essa especialidade excepcional e pelo apoio diante da minha vontade de conseguir a melhor formação possível como Anestesiologista.

Agradecimentos marcantes ao Prof. Dr. Guilherme Antonio Moreira de Barros e à minha orientadora Profa. Dra. Fernanda Bono Fukushima pelos ensinamentos durante o período de Residência Médica e orientações em relação às publicações científicas realizadas.

Agradeço muito à orientadora Profa. Dra. Fernanda Bono Fukushima pela realização dessa Pesquisa como Aluno Regular do Mestrado.

Agradeço à Neuce Maria Bartoloso Serafim, enfermeira da Terapia Antálgica e Cuidados Paliativos (TACP), por todo auxílio com a sua dedicação dentro do Serviço na FMB-UNESP.

Agradeço aos Professores do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu por toda a receptividade e incentivo durante esse período na UNESP.

Agradeço ao aluno Cesar Martins da Costa pela participação dentro do nosso trabalho.

Agradeço à funcionária do Departamento de Anestesiologia da FMB-UNESP, Joana Jacirene Costa Teixeira, pelo auxílio na formatação gráfica dessa Dissertação.

Agradeço à Tatiane de Fátima Pineiz Biondo, Assistente Administrativo I da Seção Técnica de Pós-graduação da FMB-UNESP, por toda a assistência durante o período da Pós-graduação. Agradeço, também, à Neli Aparecida Pavan pelo auxílio diante das solicitações.

Agradecimento à própria Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), UNESP, por proporcionar toda a condição estrutural necessária para realização de pesquisas médicas de alta qualidade.

Epígrafe

“Cada um de nós compõe a sua história

Cada ser em si

Carrega o dom de ser capaz

E ser feliz”

Almir Sater e Renato Teixeira

RESUMO

Menezes DC. Utilização do sufentanil durante indução anestésica em anestesia venosa total com remifentanil em infusão contínua. 2016. 71p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, 2016.

Introdução. A presença de dor pós-operatória é uma grande preocupação quando o remifentanil é usado em Anestesia Venosa Total (AVT) devido à meia-vida muito curta desse fármaco e possíveis mecanismos de hiperalgesia e tolerância. Opioides com duração de ação mais prolongada - como sufentanil – têm sido usados durante a indução da AVT com infusão contínua de remifentanil no intuito de suplantar essa limitação. Contudo, a efetividade desta estratégia carece de evidência decorrente de ensaios clínicos.

Objetivo. Avaliar a eficácia e a segurança da estratégia de administrar sufentanil durante a indução de AVT com remifentanil na analgesia pós-operatória por meio de ensaio clínico randomizado.

Método. Quarenta pacientes em programação de cirurgia abdominal aberta eletiva foram randomizados para receber infusão contínua de remifentanil em anestesia venosa total, com ou sem a administração de uma dose única de sufentanil, durante a indução da anestesia. Foram avaliados: a intensidade da dor pós-operatória, o consumo de morfina e a ocorrência de complicações como náuseas, vômitos, prurido, agitação, sonolência e depressão respiratória, até 48 horas após a cirurgia. O desfecho primário foi o consumo de morfina durante as primeiras 24 horas após a cirurgia.

Resultados. A média do consumo de morfina durante as primeiras 24 horas após a cirurgia foi 21,55 mg e 26,68 mg para o grupo que recebeu a dose única de sufentanil e para o grupo controle, respectivamente ($p = 0,31$). Os pacientes que receberam sufentanil necessitaram de menor quantidade de morfina durante o tempo na Sala de Recuperação Pós-anestésica (SRPA) (média do consumo de morfina total de 7,77 mg versus 15,63 mg, $p = 0,02$). As diferenças nos escores de dor durante todo o período de estudo e no consumo de morfina após a alta da SRPA não alcançaram significância estatística. A frequência de efeitos adversos não foi estatisticamente diferente entre os grupos.

Conclusão. A administração de sufentanil durante a indução anestésica de anestesia venosa total com remifentanil em infusão contínua apresentou superioridade analgésica pós-operatória no período até a alta da SRPA, sem a ocorrência de uma maior proporção de efeitos adversos em relação ao grupo que não recebeu sufentanil.

Palavras-chave: analgesia; anestesia venosa; dor pós-operatória; sufentanil; remifentanil.

ABSTRACT

Menezes DC. Use of sufentanil during anesthetic induction on remifentanil total intravenous anesthesia. 2016. 71p. Dissertation (Master degree). Faculty of Medicine of Botucatu, UNESP, Botucatu, 2016.

Background. The presence of postoperative pain is a major concern when remifentanil is used for Total Intravenous Anesthesia (TIVA) because of the very short half-life of this medication and possible mechanisms of hyperalgesia and tolerance. Longer acting opioids – such as sufentanil – have been used during induction of remifentanil-based TIVA as a means to overcome this shortcoming. However, the effectiveness of the strategy still lacks evidence from randomized clinical trials.

Objective. We conducted a randomized clinical trial to assess the postoperative analgesic efficacy and safety of a single dose of sufentanil administered during the induction of remifentanil-based TIVA.

Methods. Forty patients scheduled for elective open abdominal surgery were randomized to receive remifentanil-based TIVA with or without the administration of a single dose of sufentanil during anesthesia induction. We assessed postoperative pain intensity, morphine consumption and the occurrence of complications such as nausea, vomiting, pruritus, agitation, somnolence and respiratory depression up to 48 hours after surgery. The primary outcome was morphine consumption during the first 24 hours after surgery.

Results. The mean morphine consumption during the first 24 hours after surgery was 21,55 mg and 26,68 mg for the group that received sufentanil and the control group, respectively ($P=0,31$). Patients in the sufentanil group required less morphine during their time in the Post-Anesthetic Care Unit (PACU) (mean total morphine consumption of 7,77 mg versus 15,63 mg, $P=0,02$). Differences in pain scores during the whole study period and morphine consumption after discharge from PACU were not statistically significant. The frequency of adverse effects did not statistically vary between the groups.

Conclusion. The administration of sufentanil during anesthetic induction of remifentanil-based TIVA continuous infusion showed superior postoperative analgesic efficacy in the period until discharge from PACU and did not increase the incidence of adverse effects.

Key words: analgesia; intravenous anesthesia; postoperative pain; sufentanil; remifentanil.

Lista de Tabelas

Tabela 1	Características dos pacientes e tipos de cirurgias nos grupos estudados.....	28
Tabela 2	Frequência cardíaca média (batimentos por minuto) intraoperatória nos grupos e tempos estudados.....	28
Tabela 3	Pressão arterial média (mmHg) intraoperatória nos grupos e tempos estudados.....	28
Tabela 4	Valores médios, em minutos, da duração da cirurgia, duração da anestesia, tempo de extubação e tempo total na Sala de Recuperação Pós-anestésica (SRPA). Médias do consumo de Propofol (mg), consumo de Remifentanil (µg), custos da anestesia e custos da analgesia nos grupos estudados.....	29
Tabela 5	Escore de dor (escala numérica verbal) nos grupos e tempos estudados.....	30
Tabela 6	Média do consumo de morfina (mg) na Sala de Recuperação Pós-anestésica e na enfermaria nos grupos e tempos estudados.....	30
Tabela 7	Utilização de dose de ataque de morfina (03 mg) nos grupos estudados.....	31
Tabela 8	Frequência de efeitos adversos na Sala de Recuperação Pós-anestésica (SRPA) nos grupos estudados	32
Tabela 9	Frequência de efeitos adversos após a alta da SRPA nos grupos e tempos estudados.....	32

Gráfico

Média do consumo de morfina (mg) nos grupos e tempos estudados	31
--	----

Lista de Quadros

Quadro 1	Maior dose de remifentanil intraoperatório e agravamento da dor pós-operatória.....	14
Quadro 2	Maior dose de opioide no intraoperatório e agravamento da dor pós-operatória.....	15
Quadro 3	Remifentanil intraoperatório e dor pós-operatória.....	16
Quadro 4	Pacientes segundo motivo de exclusão do estudo.....	27

Sumário

1 Introdução	11
2 Objetivos	19
2.1 Objetivo primário	19
2.2 Objetivos secundários	19
3 Pacientes e Método	20
3.1 Tipo de estudo	20
3.2 Critérios de inclusão	20
3.3 Critérios de exclusão	20
3.4 Procedimento de randomização	20
3.5 Tamanho amostral	21
3.6 Análise estatística	21
3.7 Questões Éticas	21
3.8 Protocolo do estudo	22
4 Resultados	27
5 Discussão	33
6 Conclusões	41
7 Referências	42
Apêndice	
Anexo 1 - Manuscrito submetido à publicação (Inglês)	51

1 Introdução

A experiência dolorosa é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor como uma “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano real ou potencial dos tecidos, ou descrita em termos de tais lesões” (Merskey e Bogduk, 1994). A dor é, portanto, uma experiência individual e pode afetar profundamente o bem estar e a qualidade de vida da pessoa. A incapacidade desencadeada pela experiência dolorosa pode influenciar aspectos físicos, sociais, emocionais e espirituais do indivíduo.

A dor aguda ocorre em resposta a um trauma ou lesão tecidual e persiste até a resolução do fator desencadeante. Dentre as diferentes etiologias da dor aguda podemos destacar a dor pós-operatória, pela sua previsibilidade e consequente possibilidade de adequado tratamento clínico (Warfield e Kahn, 1995).

Embora a dor seja um evento esperado após um procedimento cirúrgico, o tratamento não ideal da dor no período pós-operatório é comum (Argoff et al., 2014) e pode levar a consequências graves na recuperação do paciente devido principalmente a repercussões cardiovasculares e respiratórias. Analgesia pós-operatória eficaz está associada com redução do tempo de internação, menores índices de morbimortalidade durante a hospitalização e diminuição na incidência de dor persistente após a cirurgia (Bonnet et al., 2007).

O tratamento da dor pós-operatória demanda analgésico eficaz associado a um perfil de efeito adverso baixo. O tratamento ideal envolve a combinação da eficácia e segurança do fármaco e deve ser individualizado de acordo com o procedimento cirúrgico e com o paciente. O analgésico ideal para dor aguda deveria possuir um rápido início de ação, duração prolongada e baixo perfil de efeitos adversos. Esse analgésico não existe. Para o melhor tratamento da dor é recomendada a abordagem multimodal com intervenções farmacológicas e não farmacológicas perioperatórias, antecipando eventos e oferecendo ao paciente terapêutica individualizada. (Bonnet et al., 2007)

Os opioides são a medicação principal na analgesia sistêmica da dor moderada a

intensa no período perioperatório (Bonnet et al., 2007). A variabilidade nas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos opioides disponíveis determina a eficácia e incidência de efeitos adversos nos pacientes (Nora et al., 2001; Vianna et al., 2000).

No período intraoperatório, a analgesia tem por objetivo o controle das respostas hemodinâmicas e neuroendócrinas relacionadas ao trauma cirúrgico. A anestesia venosa total é realizada pela associação de fármacos para promover hipnose, analgesia, relaxamento muscular e diminuição de estímulos neuro-humorais. Nesta técnica, a analgesia pode ser promovida pela administração de opioides como fentanil, alfentanil, sufentanil e remifentanil. (Vianna et al., 2007)

O remifentanil é um opioide mu-agonista seletivo, do grupo das fenilpiperidinas. Apresenta características farmacodinâmicas semelhantes aos opioides desse grupo, mas aspectos farmacocinéticos únicos. Sua elevada solubilidade lipídica e o baixo grau de ionização do remifentanil ao pH fisiológico aceleram a transferência a partir do sangue para sítios de ligação no sistema nervoso central, determinando início de ação rápido (de 1 a 2 minutos), por equilíbrio entre o plasma e a biofase (Vianna et al., 2000), e meia-vida extremamente curta de 9 a 10 minutos (Shafer et al., 1991; Nora et al., 2001). É metabolizado por esterases inespecíficas do sangue e dos tecidos, as carboxiesterases. Estas características são vantajosas por produzirem uma recuperação pós-anestésica rápida independentemente do tempo de infusão (Glass et al., 1999). Por estas características, o remifentanil é frequentemente o opioide de escolha quando realizado protocolos de anestesia venosa total (AVT) (Minto et al., 1997; Scott et al., 2005; Hermanns et al., 2007; Lallo et al., 2009).

Todavia, sua curta duração também é responsável por sua desvantagem potencial na medida em que carece de efeito analgésico residual significativo, sendo necessária a utilização de analgésicos potentes antes de se interromper a infusão. (Vianna et al., 2007). A concentração plasmática de remifentanil diminui em 50-80% dentro de 3-15 minutos após interromper sua infusão (Minto et al., 1997; Glass et al., 1999). A eliminação rápida de remifentanil é acompanhada por uma imediata desproteção analgésica, o que pode deixar a dor residual sem oposição e fundamenta o aparecimento de dor moderada a intensa, sendo um fenômeno bem documentado (Albrecht et al.,

1999).

O uso de remifentanil intraoperatório, assim como de outros opioides, também tem sido associado com o desenvolvimento de tolerância aguda e / ou hiperalgesia induzida por opioide, fenômenos que contribuem para a ocorrência da dor pós-operatória (Chia et al., 1999; Guignard et al., 2000; Angst et al., 2003; Crawford et al., 2006a, b; Engelhardt et al., 2008).

A hiperalgesia induzida por opioide resulta de uma sensibilização das vias de sinalização da dor mediada por opioides e deve ser considerada quando há relato de aumento da área dolorosa e piora da dor mesmo com o aumento da dose de opioide. (White et al., 2005; Angst et al., 2006; Koppert et al., 2003). A tolerância opioide aguda caracteriza-se por uma perda de potência do fármaco ou um deslocamento à direita na sua curva dose-efeito. A tolerância resulta de uma dessensibilização para opioides das vias de sinalização da dor, o que equivale a uma perda de potência que, ao contrário da hiperalgesia, pode ser superada pelo aumento da dose de opioides. (Martins et al., 2007)

Os mecanismos neuroanatômicos e neuroendócrinos envolvidos no desenvolvimento tanto da hiperalgesia induzida por opioide como da tolerância opioide aguda durante terapia de manutenção e retirada se sobrepõem e podem envolver diferentes fisiopatologias como a sensibilização das terminações nervosas, a facilitação do estímulo nociceptivo descendente, aumento da produção, da liberação e diminuição da recapitação dos neurotransmissores nociceptivos, além da sensibilização dos neurônios de segunda ordem pelos neurotransmissores nociceptivos, entre outros fenômenos. (Martins et al., 2007)

Postulou-se que quando opioides de ação curta, tais como o remifentanil, são utilizados em concentrações clinicamente relevantes, ocorre “up regulation” do receptor N- metil- D- aspartato (NMDA) por meio de ativação dos receptores opioides mu e delta no corno dorsal da medula espinal, resultando na hiperalgesia induzida por opioide e / ou tolerância opioide aguda (Zhao et al., 2008).

Estudos experimentais observaram hiperalgesia mecânica após 30-90 minutos de infusão do remifentanil. Eles demonstraram que a área de hiperalgesia cutânea sofreu um aumento de 1,4 a 2,2 vezes quando comparada a mensurações pré-existentes. A magnitude deste efeito foi relacionada diretamente à duração da infusão e à dose do

opioide. (Angst et al., 2003; Koppert et al., 2003) Alegação também foi feita que a administração de remifentanil, em comparação a outros opioides, é particularmente propensa para induzir tolerância aguda e hiperalgesia (Collett et al., 1998; Liu et al., 2012). A ocorrência de tolerância aguda relacionada ao uso de remifentanil tem sido mais observada quando associado ao desflurano (Guignard et al., 2000) em relação ao sevoflurano (Cortinez et al., 2001) ou propofol (Schraag et al., 1999).

Permanece em discussão na literatura se outros opioides de duração curta ou intermediária produzem efeitos semelhantes em relação à hiperalgesia. Schraag et al. (1999) não encontraram diferença na necessidade de analgésicos no pós-operatório em adultos que receberam infusões alvo-controladas de alfentanil ou remifentanil (Schraag et al., 1999). Outros pesquisadores também não relataram diferenças na magnitude de tolerância aguda aos opioides após infusões de sufentanil, de alfentanil ou de morfina (Kissin et al., 1991). Em conjunto, esses dados sugerem que o desenvolvimento e o grau de tolerância aguda podem ser semelhantes entre estes agonistas opioides (Kissin et al., 1991; Schraag et al., 1999).

Os resultados de uma série de estudos indicam que o uso intraoperatório de diferentes doses de remifentanil pode influenciar o controle da dor no pós-operatório (Guignard et al., 2000; Joly et al., 2005; Salengros et al., 2010) (Quadro 1). Estes resultados foram reproduzidos por outros autores, observando-se que infusões de doses mais elevadas de remifentanil estão relacionadas a maiores índices de hiperalgesia ou dor persistente no pós-operatório (Richebe et al., 2011; van Gulik et al., 2012).

Quadro 1 - Maior dose de remifentanil intraoperatório e agravamento da dor pós-operatória

Autor (ano)	Cirurgia	Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Tempo	Resultado
Guignard et al., 2000	Cirurgia abdominal	0,3 x 0,1	04 h	Elevação nos escores de dor e consumo de opioides (pós-operatório imediato)
Joly et al., 2005	Cirurgia abdominal	0,4 x 0,05	04 h	Elevação da hiperalgesia
Salengros et al., 2010	Toracotomia	0,19 x 0,06	03 h	Elevação da hiperalgesia e dor persistente

Da mesma forma, estudos sugerem que a administração de doses elevadas em comparação a baixas doses do opioide no intraoperatório, incluindo uma dose zero, está

associada com o aumento da dor e / ou consumo de opioides no pós-operatório (Cooper et al., 1997; Chia et al., 1999; Guignard et al., 2000; Joly et al., 2005; Crawford et al., 2006; Salengros et al., 2010; Shin et al., 2010; Fechner et al., 2013; Kim et al., 2013) (Quadro 2).

Quadro 2 - Maior dose de opioide no intraoperatório e agravamento da dor pós-operatória

Autor (ano)	Opioide (via)	Dose	Resultado (momento avaliado)
<i>Cooper et al., 1997</i>	Fentanil (subaracnoideo e peridural)	(subaracnoideo: 25 µg + Peridural: 50 µg) X (ausência de fentanil)	Elevação no consumo de opioides (Pós-operatório imediato)
<i>Chia et al., 1999</i>	Fentanil (venoso)	(15 µg/kg - indução + 100 µg/kg/h) X (1 µg/kg - indução)	Elevação nos escores de Dor e consumo de opioides (Pós-operatório imediato)
<i>Guignard et al., 2000</i>	Remifentanil (venoso)	(0,3 µg/kg/min) X (0,1 µg/kg/min)	Elevação nos escores de Dor e consumo de opioides (Pós-operatório imediato)
<i>Joly et al., 2005</i>	Remifentanil (venoso)	(0,4 µg/kg/min) x (0,05 µg/kg/min)	Elevação no consumo de opioides (até 48 Hs). Hiperalgesia, alodínia
<i>Crawford et al., 2006</i>	Remifentanil X Morfina (venoso)	(Remifentanil 0,28 µg/kg/min) X (Morfina – total: 237 µg/kg)	Elevação no consumo de opioides (Pós-operatório imediato)
<i>Salengros et al., 2010</i>	Remifentanil (venoso)	(0,19 µg/kg/min) X (0,06 µg/kg/min)	Elevação da hiperalgesia e dor persistente
<i>Shin et al., 2010</i>	Remifentanil (venoso)	(0,17 µg/kg/min) X (0,07 µg/kg/min)	Elevação nos escores de Dor e consumo de opioides (pós-operatório imediato)
<i>Fechner et al., 2013</i>	Sufentanil (venoso)	(0,8 ng/ml) X (0,4 ng/ml)	Elevação nos escores de Dor (até 24 Hs) e consumo de opioides (até 48 Hs)
<i>Kim et al., 2013</i>	Remifentanil (venoso)	(0,6 µg/kg/min e 0,9 µg/kg/min) X (0,3 µg/kg/min)	Elevação no consumo de opioides (Pós-operatório imediato)

Entretanto, nem todos os estudos, em pacientes cirúrgicos, chegaram à conclusão que a administração de remifentanil no intraoperatório resultou no agravamento da dor

pós-operatória e / ou aumento das necessidades de opioide (Cortinez et al., 2001; Lee et al., 2005; Lahtinen et al., 2008; Yeom et al., 2012). (Quadro 3) O agravamento da dor pós-operatória e / ou o aumento do consumo de opioides foram relatados com uso de doses cumulativas superiores a 80 µg / kg de remifentanil, enquanto que o uso de doses menores do que 40 µg / kg geralmente não demonstraram esses resultados.

Quadro 3 - Remifentanil intraoperatório e dor pós-operatória

Autor (ano)	Opioide (via)	Dose	Resultado (momento avaliado)
<i>Cortinez et al., 2001</i>	Remifentanil (venoso)	(0,23 µg/kg/min) X (ausência de infusão)	Sem elevação no consumo de opioides ou escores de Dor (Pós-operatório imediato)
<i>Lee et al., 2005</i>	Remifentanil (venoso)	(0,17 µg/kg/min) X (ausência de infusão)	Sem elevação no consumo de opioides (Pós-operatório imediato)
<i>Lahtinen et al., 2008</i>	Remifentanil (venoso) + Sufentanil 2 µg/kg	(0,3 µg/kg/min) X (ausência de infusão)	Sem elevação no consumo de opioides ou escores de Dor (Pós-operatório imediato)
<i>Yeom et al., 2012</i>	Remifentanil (venoso) + Fentanil 1 µg/kg	(0,16 µg/kg/min e 0,03 µg/kg/min) X (ausência de infusão)	Sem elevação no consumo de opioides ou escores de Dor (Pós-operatório imediato)

Diferenças na dose total do opioide no intraoperatório poderiam explicar, pelo menos em parte, os resultados divergentes. Entretanto, Lahtinen et al. 2008 e Yeom et al. 2012, estudando o fenômeno da hiperalgesia induzida pelo remifentanil, não observaram aumento nos escores de dor em pacientes que receberam sufentanil (Lahtinen et al, 2008) ou fentanil (Yeom et al, 2012) no perioperatório. A literatura carece de estudos avaliando a efetividade da associação perioperatória de diferentes opioides potentes ao remifentanil na analgesia pós-operatória.

Sob a perspectiva de controle da dor, a distinção entre tolerância, hiperalgesia e dor decorrente da desproteção analgésica pela redução da concentração plasmática do opioide é importante. Entretanto, na prática clínica, os três fenômenos, inicialmente, apresentam-se com um aumento da necessidade de opioide (Angst et al., 2010).

O impacto global de tolerância aguda e / ou hiperalgesia induzida por opioide sobre a dor pós-operatória é moderado. Porém, além do período pós-operatório imediato, muitos estudos demonstraram correlação entre hiperalgesia e o risco de desenvolvimento de dor persistente após a cirurgia (De Kock, et al., 2001, 2005; Lavand'homme et al., 2005; Eisenach et al., 2006). A ocorrência de dor decorrente da desproteção analgésica deve ser sempre considerada primordialmente, pois a maioria dos estudos indicam que o agravamento da dor pode ser suplantado pela administração de doses mais elevadas de opioides no pós-operatório ou utilização de outras medicações analgésicas. Como estratégias de analgesia poupadoras de opioide no período perioperatório, podem ser utilizadas diversas abordagens e classes de drogas, incluindo o uso de gabapentina e pregabalina, antagonistas dos receptores NMDA, anti-inflamatórios não esteróides, paracetamol, técnicas anestésicas regionais, assim como anestésicos locais tópicos e sistêmicos (Albrecht et al., 1999, 2000; Kochs et al., 2000; Hyllested et al., 2002; White et al., 2005; Bell et al., 2006; Barreveld et al., 2013, Schmidt et al., 2013). A associação de opioides pode ser uma estratégia visando reduzir a dose total de cada opioide utilizado isoladamente no intraoperatório.

O sufentanil é um opioide com potência 5 a 10 vezes superior à do fentanil (Bailey et al., 1994). Além de seu efeito sedativo, possui maior capacidade em reduzir os estímulos neuro-humorais causados pelo estresse (Monk et al., 1988). É um opioide de alta lipossolubilidade e elevada ligação proteica, mais de 90% do fármaco apresenta-se ligado às proteínas plasmáticas, atravessando rapidamente a barreira hematoencefálica. Sua afinidade pelos receptores opioides é, aproximadamente, 30 vezes maior que a do fentanil. Utilizado na forma injetável (endovenosa, subaracnóidea e peridural), possui extensa metabolização hepática e seus metabólitos são excretados pelo rim (Koyyalagunta et al., 2011). Quando utilizado em infusão contínua no período intraoperatório pode estar associado à sedação residual significativa no pós-operatório (Casati et al., 2000; Gerlach et al., 2002, 2003; Viviani et al., 2004; Lison et al., 2007; Bidgoli et al., 2011; Yang et al., 2012). Estudos procuraram comparar os benefícios em

relação à analgesia pós-operatória e à incidência de efeitos adversos utilizando o remifentanil ou o sufentanil como opioide responsável pela analgesia intraoperatória (De Winter et al., 1999; Brockmann et al., 2000; Casati et al., 2000, 2001; Mouren et al., 2001; Gerlach et al., 2002; Derrode et al., 2003; Gerlach et al., 2003; Lentschener et al., 2003; Damen et al., 2004; Iannuzzi et al., 2004; Bailard et al., 2005; Djian et al., 2006; De Baerdemaeker et al., 2007; Simoni et al., 2008; Doherty et al., 2009). Entretanto, na literatura, a associação dos dois opioides não está bem relatada.

Por sua elevada potência e características farmacocinéticas, o sufentanil pode promover analgesia de forma eficaz (Koyyalagunta et al., 2011), entretanto a sua utilização está associada a um número maior de efeitos adversos no período pós-operatório imediato como aumento do tempo de anestesia, retardo na extubação e sedação (Vianna et al., 2007).

Não se sabe ao certo se o uso prolongado de sufentanil sob infusão leva à tolerância opioide aguda ou à hiperalgesia induzida por opioide. A infusão de sufentanil é outra opção para analgesia intraoperatória, com o potencial de melhor analgesia pós-operatória (Conti et al., 2004; Djian et al., 2006).

A utilização de uma dose única de sufentanil durante indução anestésica seguida da administração de remifentanil sob infusão contínua em anestesia venosa total, corresponde a uma estratégia empírica amplamente utilizada em diversos serviços de anestesiologia como forma de maximizar as vantagens e minimizar as desvantagens de cada opioide isoladamente. Contudo, até o presente momento, esta estratégia não havia sido avaliada por meio de ensaios clínicos randomizados.

Assim sendo, foi proposto o presente ensaio clínico randomizado para avaliar a efetividade e segurança de uma dose única de sufentanil administrada durante a indução da anestesia para o manejo da dor pós-operatória de pacientes submetidos à cirurgia abdominal aberta sob anestesia venosa total com infusão contínua de remifentanil.

2 Objetivos

2.1 Objetivo primário

O objetivo principal da pesquisa foi avaliar a eficácia e segurança da estratégia de indução anestésica com sufentanil, quando do planejamento de anestesia venosa total com remifentanil sob infusão contínua em cirurgias abdominais abertas, para a prevenção da dor pós-operatória. A eficácia analgésica desta estratégia foi avaliada pelo consumo de morfina endovenosa pela técnica de analgesia controlada pelo paciente no período pós-operatório.

2.2 Objetivos secundários

Avaliar possíveis efeitos adversos no período perioperatório e pós-operatório relacionados à administração do sufentanil ou do remifentanil como indutores da anestesia, tais como: alteração no tempo de despertar, duração do procedimento anestésico-cirúrgico, período para extubação oro-traqueal, alterações na frequência cardíaca e pressão arterial, dor, agitação, náusea, vômito, prurido, sonolência, depressão respiratória, assim como o tempo de permanência na Sala de Recuperação Pós-anestésica (SRPA). Objetivou-se avaliar também, o consumo de medicações anestésicas e analgésicas, além dos custos relacionados à anestesia e à analgesia.

3 Pacientes e Método

3.1 Tipo de estudo

Ensaio clínico randomizado.

3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes avaliados como portadores de estado físico ASA 1, 2 e 3, a partir de 18 anos, submetidos à cirurgia abdominal aberta eletiva cujo planejamento anestésico envolvia a anestesia geral endovenosa.

3.3 Critérios de exclusão

Pacientes avaliados como portadores de estado físico ASA 4.

Pacientes submetidos à outra técnica anestésica como raquianestesia, anestesia peridural ou anestesia geral inalatória.

Pacientes com histórico de reações anafiláticas ao uso de tramadol, dipirona, propofol, rocurônio, dexametasona, sufentanil, remifentanil ou morfina.

Pacientes que, no período pré-operatório, relatassem o uso crônico de fármacos que promovam extensiva indução de enzimas do citocromo P450 (carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, tabaco, fenitoína, hypericum perforatum).

Usuários de drogas ilícitas ou alcoolistas.

3.4 Procedimento de randomização

Foi realizado por um programa de randomização baseado na web e da utilização de envelopes opacos, numerados e lacrados.

Os pacientes, os pesquisadores responsáveis pela avaliação da dor pós-operatória

e os pesquisadores responsáveis pela análise estatística não receberam informações sobre o tipo de tratamento anestésico aplicado.

3.5 Tamanho amostral

Tendo em vista uma estimativa de tamanho de efeito de 1,2, valor alfa de 0,05, um poder de 95% e uma razão de alocação de 1:1, calculou-se um tamanho amostral total de 40 pacientes para o estudo.

3.6 Análise estatística

Foi elaborada uma tabela descritiva comparando os pacientes de cada grupo na linha de base em relação à idade, sexo, comorbidades, medicamentos em uso e estado físico. Análise comparativa foi realizada a partir das médias obtidas do consumo de morfina em bomba de Analgesia Controlada pelo Paciente (ACP) modo bolus e da intensidade da dor pós-operatória. A incidência de efeitos adversos foi avaliada comparativamente. Foi utilizada análise estatística univariada através de teste t de Student não pareado, comparando as médias encontradas em situações semelhantes em diferentes pacientes. Os dados de variáveis escalares foram analisados por meio do teste de Mann-Whitney. Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

3.7 Questões Éticas

O presente estudo foi iniciado após autorização do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Botucatu. Todos os pacientes foram esclarecidos sobre a pesquisa, sendo-lhes oferecido o termo de consentimento livre e esclarecido, conforme a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

3.8 Protocolo do estudo

Após jejum de oito horas e obtenção do acesso venoso, na sala de operação foi instalada infusão de solução de Ringer com lactato e administrada dexametasona 10 mg para profilaxia de náusea e vômito pós-operatórios. Os pacientes foram monitorizados com eletrocardioscópio na derivação DII e V5, esfigmomanômetro, índice bispectral (BIS) e oxímetro de pulso. Os pacientes elegíveis foram randomizados para um de dois grupos de tratamento, os quais diferiam exclusivamente quanto à estratégia de analgesia no período intraoperatório:

GRUPO REMIFENTANIL (GR): indução anestésica com remifentanil em infusão contínua (IC) a 0,5 µg/kg/minuto por 5 minutos, seguido de infusão alvo controlada (IAC) de propofol com dose-alvo de 4,0 µg/ml para IOT e manutenção analgésica de demanda com remifentanil IC de 0,1 a 0,3 µg/kg/minuto.

GRUPO SUFENTANIL (GS): indução anestésica com sufentanil 0,5 µg/kg, seguido de infusão alvo controlada (IAC) de propofol com dose-alvo de 4,0 µg/ml para IOT.

PARA AMBOS OS GRUPOS: Atingindo valores de BIS inferiores a 50, os pacientes receberam rocurônio 0,6 mg/kg para facilitar a intubação traqueal. Após a ventilação manual com oxigênio (O₂) a 100%, foi realizada a intubação oro-traqueal, a instalação da capnografia e a passagem de sonda oro-gástrica para escoamento do ar acumulado no estômago durante a ventilação manual. A manutenção anestésica foi realizada com propofol em IAC para manutenção de BIS entre 40 e 50. Os pacientes foram ventilados em sistema de anestesia com reinalação e óxido nitroso (N₂O) em fração inspirada de oxigênio de 0,4. O volume corrente utilizado foi de 10 ml/kg e a frequência respiratória ajustada para manter a pressão expirada de dióxido de carbono (PETCO₂) em torno de 30 mmHg.

No GS, a infusão de Remifentanil iniciou-se na presença de elevação da pressão arterial ou frequência cardíaca em 10% acima dos valores basais com a manutenção do índice bispectral entre 40 e 50. Em ambos os grupos, a dose de infusão de Remifentanil foi ajustada no período intraoperatório de acordo com a variação da pressão arterial média (PAM) e da frequência cardíaca (FC). Quando a PAM ou FC ultrapassou em

10% seu valor basal, a infusão contínua de Remifentanil foi aumentada em 0,1 µg/kg/minuto. Contudo, se a PAM ou FC reduzisse em 10%, a infusão contínua de Remifentanil era diminuída em 0,1 µg/kg/minuto até o retorno aos níveis de PAM e FC propostos.

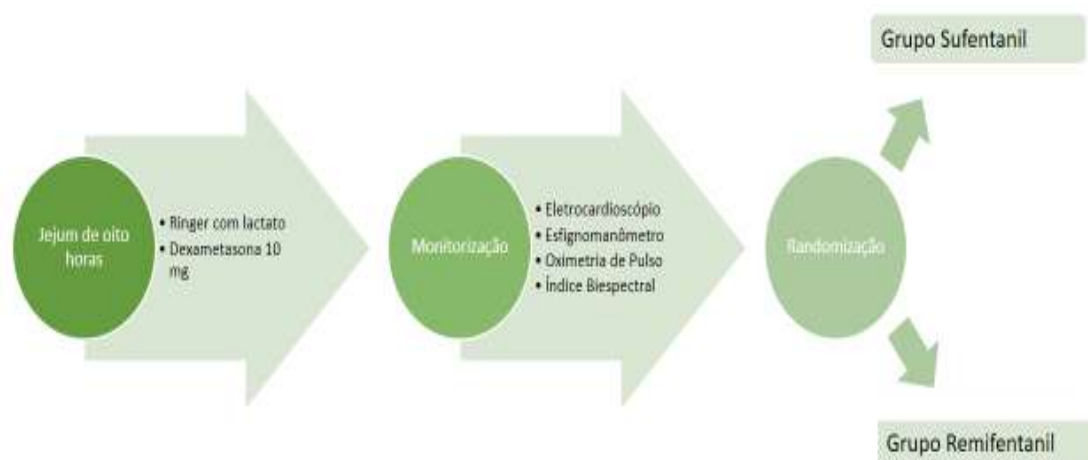
A infusão contínua de Remifentanil foi desligada ao final do procedimento cirúrgico. Todos os pacientes receberam analgesia com 1 g de dipirona e 100 mg de tramadol aproximadamente 30 minutos antes do término da cirurgia. Concluído o procedimento anestésico-cirúrgico, após a reversão do bloqueio neuromuscular com sugamadex por via venosa, realizou-se a extubação traqueal assim que os pacientes recuperaram ventilação espontânea eficiente e a consciência, sendo então encaminhados à Sala de Recuperação Pós-anestésica. Foram registradas as variações da PAM e da frequência cardíaca no intraoperatório, o tempo de despertar (abertura ocular espontânea), a intensidade da dor pós-operatória, além da incidência de náusea, vômito, prurido, agitação, sedação e depressão respiratória no pós-operatório. Os critérios utilizados para depressão respiratória na SRPA foram: SPO2 menor que 90% e/ou frequência respiratória menor que 10 incursões respiratórias por minuto.

As variáveis PAM e FC foram registradas nos seguintes momentos: na chegada à sala de operação, após a indução anestésica, após a intubação oro-traqueal, no início da operação, a cada cinco minutos durante o procedimento cirúrgico, ao fim da cirurgia e ao término da anestesia após a extubação oro-traqueal. Também foram registrados o tempo de cirurgia e o tempo de anestesia, além do consumo total de propofol e de remifentanil no período intraoperatório. A analgesia pós-operatória foi realizada de forma padronizada, pela via endovenosa, com dipirona 1g de 6 em 6 horas e tramadol 100 mg de 6 em 6 horas, sendo associada a bomba endovenosa de analgesia controlada pelo paciente (ACP) contendo morfina 0,4 mg/ml programada para administração de bolus de 01 mg a cada 10 minutos conforme solicitação do paciente. No momento do despertar anestésico, o paciente recebeu uma dose de 3 mg de morfina se apresentasse dor intensa, sendo essa necessidade também utilizada para avaliação comparativa da analgesia pós-operatória entre os grupos. A presença de dor intensa, nesse momento, foi avaliada pelo nível de desconforto demonstrado pelo paciente com adequada padronização dos critérios.

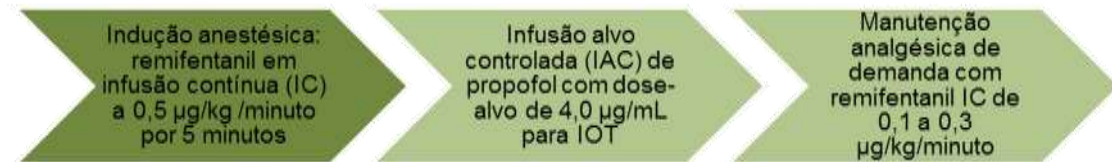
Na SRPA, os pacientes foram inquiridos em relação à dor a cada 15, 30 e 60 minutos após o despertar e no momento da alta dessa unidade. A dor foi avaliada pela escala numérica verbal (ENV), de 11 pontos, sendo zero a ausência de dor e dez a dor máxima. Avaliou-se também a ocorrência de possíveis efeitos adversos como náusea, vômito, prurido, agitação, sonolência e depressão respiratória até o momento da alta da SRPA. Na enfermaria, no primeiro e segundo pós-operatório, os pacientes receberam nova visita para reavaliação quanto à presença de dor e demais sintomas listados previamente. A qualidade da analgesia pós-operatória foi avaliada nos dois grupos com a mensuração do consumo de morfina pelos pacientes na da bomba de ACP endovenosa.

O custo da anestesia, relacionado ao número de ampolas de propofol, remifentanil e sufentanil utilizadas, assim como o custo da analgesia, envolvendo o uso de ampolas de morfina, também foram avaliados comparativamente entre os grupos

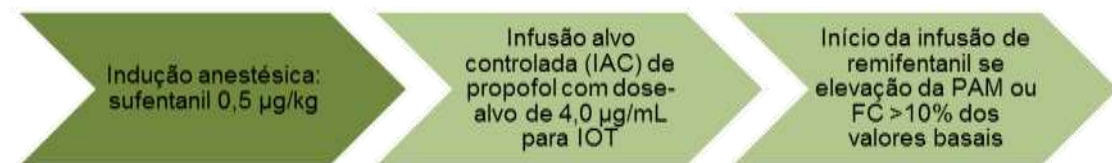
Protocolo do estudo



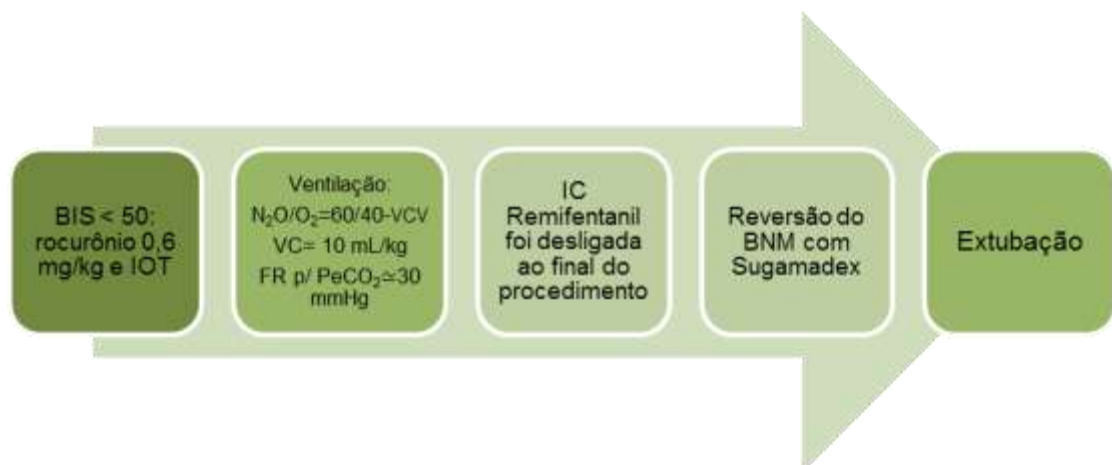
Grupo Remifentanil

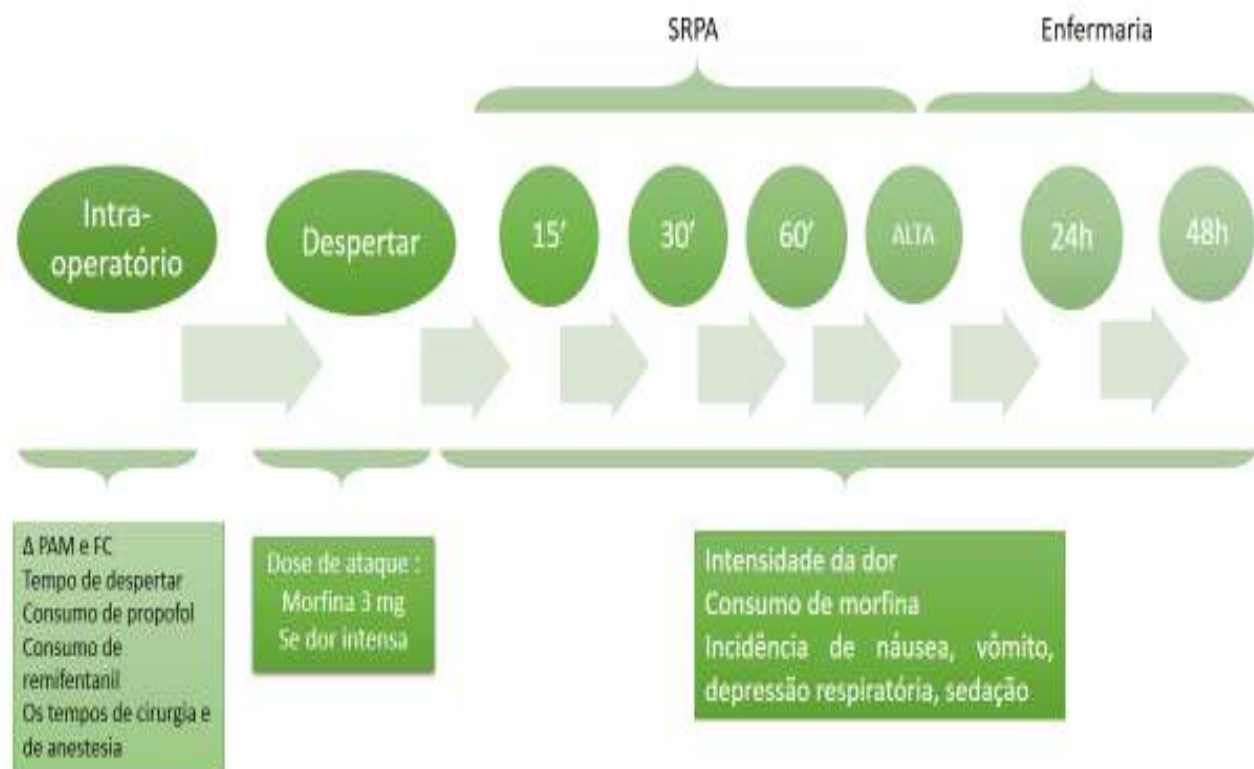


Grupo Sufentanil



Protocolo - geral





ANALGESIA

Dipirona 1 g e tramadol 100 mg > 30 minutos antes do término do procedimento

Ao final do procedimento cirúrgico, o paciente recebeu uma dose de 3 mg de morfina se dor intensa

ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA

Dipirona 1 g de 6 em 6 horas e tramadol 100 mg de 6 em 6 horas

- **ACP - Bolus - 01 mg de morfina. Bloqueio 10 minutos. Sem determinação de limite total.**

4 Resultados

Foram avaliados 217 pacientes, sendo 177 excluídos. Os motivos da exclusão estão listados no quadro abaixo (determinados pacientes apresentaram mais de um critério para exclusão):

Quadro 4 - Pacientes segundo motivo de exclusão do estudo

Motivo da Exclusão	N
Uso álcool/drogas	4
Alergia	4
Idade	1
Uso de medicamentos	4
Outro tipo de anestesia	140
Tabagismo	30

Quarenta pacientes foram incluídos no estudo. A distribuição entre os grupos foi:

Grupo Sufentanil: 21 pacientes

Grupo Remifentanil: 19 pacientes

O processo de randomização dos pacientes foi adequado e as amostras foram homogêneas, visto que não houve diferença com significância estatística de idade, gênero, peso, altura, estado físico e tipo de cirurgias entre os dois grupos estudados (Tabela 1).

Tabela 1 - Características dos pacientes e tipos de cirurgias nos grupos estudados

	GRUPO SUFENTANIL	GRUPO REMIFENTANIL	p
Idade(anos)	52,1	50,4	0,71
♂/♀	5 / 16	3 / 16	0,70
IMC	28,1	27,2	0,50
ASA			0,08
ASA 1	9	14	
ASA 2	11	5	
ASA 3	1	0	
PROCEDIMENTO			0,52
Colecistectomia	4	7	
Histerectomia	13	11	
Gastrectomia	1	1	
Esplenectomia	1	0	
Laparotomia Exploradora	2	0	

Não houve diferença estatística entre os níveis de frequência cardíaca e pressão arterial média durante o período intraoperatório entre os grupos estudados (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 - Frequência cardíaca média (batimentos por minuto) intraoperatória nos grupos e tempos estudados

GRUPO	Tempo (minutos)									
	BASAL	5	10	15	20	30	45	60	FINAL	EXTUBAÇÃO
SUFENTANIL	77	76	74	74	73	72	70	67	68	81
REMIFENTANIL	78	78	79	76	75	74	70	69	67	81

Tabela 3 - Pressão arterial média (mmHg) intraoperatória nos grupos e tempos estudados

GRUPO	Tempo (minutos)									
	BASAL	5	10	15	20	30	45	60	FINAL	EXTUBAÇÃO
SUFENTANIL	97	77	76	74	76	84	81	80	81	96
REMIFENTANIL	98	82	81	79	79	84	79	81	77	94

Não houve diferença com significância estatística em relação ao consumo de propofol e em relação aos tempos de anestesia, cirurgia, extubação e recuperação entre

os grupos estudados. O consumo de remifentanil foi, de forma estatisticamente significativa, menor no grupo em que a indução anestésica foi realizada com sufentanil (Tabela 4).

Tabela 4 - Valores médios, em minutos, da duração da cirurgia, duração da anestesia, tempo de extubação e tempo total na Sala de Recuperação Pós-anestésica (SRPA). Médias do consumo de Propofol (mg), consumo de Remifentanil (μ g), custos da anestesia e custos da analgesia nos grupos estudados

	GRUPO SUFENTANIL	GRUPO REMIFENTANIL	p
Duração da cirurgia	165,5	140,5	0,10
Duração da anestesia	217,4	195,1	0,21
Tempo de extubação	14,7	12,3	0,33
Tempo na SRPA	96,8	101,4	0,66
Consumo de Propofol (mg)	1340,5	1144,3	0,06
Consumo de Remifentanil (μ g)	1733,5	2182,4	0,04
Custo anestesia (R\$)	395,8	364,5	0,26
Custo da analgesia (R\$)	5,8	6,8	0,34
Custo total (R\$)	401,6	371,3	0,28

Não houve diferença com significância estatística na comparação entre os grupos em relação à intensidade da dor relatada pelos pacientes de acordo com a escala numérica verbal (Tabela 5). Os pacientes do grupo Remifentanil, de forma estatisticamente significativa, apresentaram maior necessidade de morfina ao despertar da anestesia (Odds ratio de 0,04) (Tabela 7) e durante a permanência na sala de recuperação pós-anestésica (p valor de 0,02), especialmente às custas do consumo de morfina nos primeiros 15 minutos (Tabela 6). Estar no grupo Sufentanil, representou uma chance 96% menor de necessidade de utilizar a dose de ataque de morfina ao despertar da anestesia (Tabela 7). Nos demais períodos estudados, até 48 horas de pós-operatório, não ocorreu diferença estatística entre o consumo de morfina nos dois grupos (Tabela 6).

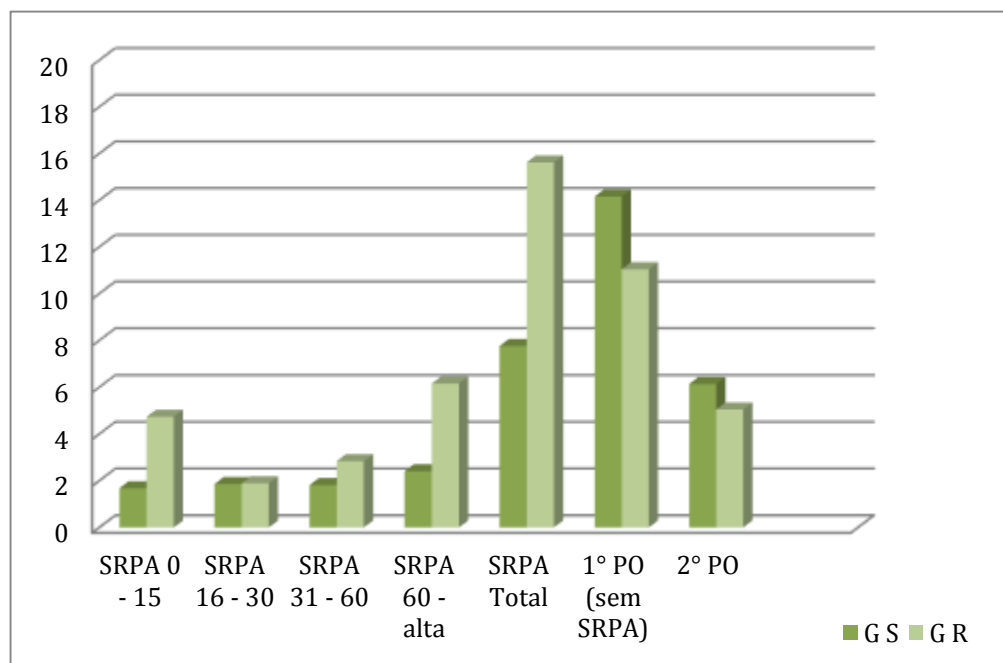
Tabela 5 – Escores de dor (escala numérica verbal) nos grupos e tempos estudados

		GRUPO SUFENTANIL	GRUPO REMIFENTANIL	p
SRPA	15 min	5,5	6,5	0,20
	30 min	4,95	5,74	0,49
	60 min	4,14	5,26	0,29
	Alta	1,77	2,42	0,28
Primeiro pós-operatório		1,59	1,11	0,28
Segundo pós-operatório		1,09	1,16	0,95

Tabela 6 - Média do consumo de morfina (mg) na Sala de Recuperação Pós-anestésica e na enfermaria nos grupos e tempos estudados

		GRUPO SUFENTANIL	GRUPO REMIFENTANIL	p
SRPA	0-15 minutos	1,68	4,74	< 0,01
	16-30 minutos	1,86	1,89	0,96
	31-60 minutos	1,82	2,84	0,20
	60 minutos até a alta	2,41	6,16	0,04
	Consumo total	7,77	15,63	0,02
Primeiro pós-operatório (Incluindo SRPA)		21,55	26,68	0,31
Primeiro pós-operatório		14,16	11,05	0,37
Segundo pós-operatório		6,14	5,05	0,61

Gráfico - Média do consumo de morfina (mg) na Sala de Recuperação Pós-anestésica e na enfermaria nos grupos e tempos estudados



* SRPA 0 - 15 $p < 0,01$
 ** SRPA 60 - alta $p = 0,04$
 *** SRPA Total $p = 0,02$

Tabela 7 – Utilização de dose de ataque de morfina (03 mg) nos grupos estudados

	GRUPO SUFENTANIL	GRUPO REMIFENTANIL	p
Dose de ataque	1	11	< 0,001

Não houve significância estatística em relação a possíveis efeitos adversos na sala de recuperação pós-anestésica e no período pós-operatório relacionados à administração de opioide (Tabelas 8 e 9).

Tabela 8 - Frequência de efeitos adversos na Sala de Recuperação Pós-anestésica (SRPA) nos grupos estudados

	GRUPO SUFENTANIL	GRUPO REMIFENTANIL	P
Náusea	2	5	0,23
Vômito	1	1	1
Prurido	0	1	0,48
Sedação	10	4	0,19
Agitação	7	8	0,75
Depressão respiratória	1	0	0,40

Tabela 9 – Frequência de efeitos adversos após a alta da SRPA nos grupos e tempos estudados

		GRUPO SUFENTANIL	GRUPO REMIFENTANIL	P
Náusea	1º PO	1	3	0,33
	2º PO	0	1	0,48
Vômito	1º PO	2	1	0,66
	2º PO	1	1	1
Prurido	1º PO	1	2	0,60
	2º PO	0	0	1
Sedação	1º PO	0	0	1
	2º PO	0	0	1
Agitação	1º PO	0	0	1
	2º PO	0	0	1
Depressão respiratória	1º PO	0	0	1
	2º PO	0	0	1

5 Discussão

A associação do opioide durante a indução anestésica reduz os efeitos simpáticos estimulantes decorrentes da intubação traqueal. No período transoperatório promove analgesia eficaz e redução da dose do hipnótico utilizado por efeito sinérgico, mais acentuado com o sufentanil devido a sua elevada potência e características farmacocinéticas. Entretanto, a utilização de sufentanil pode promover uma maior incidência de efeitos adversos como aumento do tempo de anestesia, retardo na extubação e sedação pós-operatória. (Viana et al., 2007) No presente estudo, visando minimizar efeitos colaterais, optou-se por utilizar baixas doses do fármaco.

O remifentanil consagrou seu uso na anestesia exatamente por não apresentar efeito residual no pós-operatório (Scott et al., 2005), entretanto a analgesia pós-operatória pode ser prejudicada, por isso a necessidade de avaliar a eficácia e segurança das estratégias analgésicas que podem ser utilizadas em associação à utilização anestésica desse opioide, demonstrando a importância do estudo realizado.

Derrode et al. (2003) examinaram a dor pós-operatória, a requisição total de opioides e o tempo para solicitar analgesia em pacientes submetidos à cirurgia colorretal. Os pacientes foram randomizados para uma infusão alvo controlada intraoperatória de 3-4 horas de remifentanil ou sufentanil (Derrode et al., 2003). A meia vida sensível ao contexto após uma infusão de 3-4 horas é cerca de 3 minutos para o remifentanil e 30 minutos para o sufentanil (Ogura et al., 2013). Os pacientes que receberam remifentanil sofreram níveis de dor duas vezes mais elevados durante as duas primeiras horas após a cirurgia, foi requerido o dobro da quantidade de opioides no pós-operatório e a analgesia de resgate foi solicitada muito mais cedo (Derrode et al., 2003). No nosso estudo, não houve diferença entre os escores de dor relatados pelos pacientes, entretanto aqueles que receberam apenas a infusão de remifentanil no intraoperatório apresentaram uma significativa maior necessidade da administração da dose de ataque de morfina no momento do despertar anestésico e solicitaram uma maior quantidade de morfina pela bomba de ACP na sala de recuperação pós-anestésica.

Esses autores (Derrode et al., 2003) seguiram as recomendações de fornecer um opioide de ação prolongada ao final da cirurgia antes de interromper a infusão de remifentanil (Munoz et al., 2002). Entretanto, nesse contexto específico, essa estratégia não impediu a ocorrência de dor intensa no pós-operatório (Derrode et al., 2003). É importante considerar a desproteção analgésica, pela rápida queda na concentração plasmática de opioide, como uma possível fonte de dor significativa logo após a cirurgia, principalmente se os requisitos de opioides no intraoperatório dos pacientes foram atendidos com remifentanil. McDonnell et al. (2008) não encontraram diferença na necessidade de analgésicos no pós-operatório em cirurgia de escoliose comparando pacientes que receberam apenas remifentanil com aqueles que receberam remifentanil e morfina. Este estudo evidenciou que apenas a administração de morfina ao final do procedimento pode não ser suficiente para o melhor controle da dor pós-operatória quando da utilização de remifentanil durante a cirurgia e outros fenômenos como hiperalgesia e tolerância podem estar envolvidos. Existe, portanto, a necessidade de utilizarem-se outras estratégias analgésicas durante anestésias realizadas com remifentanil e a administração do sufentanil, realizada no presente estudo, pode ser uma opção para o controle da dor pós-operatória, potencializando o poder dos analgésicos administrados no final da cirurgia.

A administração de opioides durante a indução anestésica com potencial benefício no controle da dor pós-operatória, especialmente precedendo infusões de remifentanil no intraoperatório, foi avaliada por Rauf et al. (2005), apesar de não ter sido o objetivo do estudo. Este autor utilizou fentanil, entretanto este trabalho pretendia avaliar hiperalgesia pós-operatória após infusão de remifentanil para cirurgia cardíaca. Os pacientes do grupo em que foi administrado remifentanil apresentaram, de forma estatisticamente significativa, maior consumo de morfina na primeira hora após o despertar. De forma semelhante, no nosso estudo, os pacientes que não receberam sufentanil no momento da indução anestésica apresentaram um maior consumo de morfina na primeira hora após o despertar anestésico. Entretanto, os pacientes do referido estudo foram encaminhados sedados e entubados para a Unidade de Terapia Intensiva, sendo o tempo decorrido entre a indução anestésica e a avaliação da analgesia pós-operatória, após o despertar do paciente, muito mais prolongado do que no nosso estudo.

Determinados estudos examinando hiperalgesia e dor relacionada à desproteção analgésica, decorrente da redução da concentração plasmática do opioide, sugerem que os dois fenômenos podem não ter uma forte correlação (Joly et al., 2005; Richebe et al., 2011). Sob essa perspectiva, intervenções que visam especificamente a proteção em relação à hiperalgesia podem não ter um impacto tão eficaz na gestão da dor pós-operatória. Um exemplo é a administração do antagonista do receptor de NMDA cetamina, no período perioperatório, que afeta preferencialmente a hiperalgesia (Liu et al., 2012). Assim, a utilização de sufentanil realizada no nosso estudo pode ter influenciado a melhor analgesia pós-operatória por mecanismos específicos, possivelmente envolvendo os próprios receptores opioides e aspectos farmacocinéticos relacionados a essa classe de analgésicos.

A desproteção analgésica imediata deve ser a primeira consideração em pacientes que receberam remifentail como opioide único ou principal durante a cirurgia e relataram aparecimento de dor moderada a forte no pós-operatório. É importante ressaltar que a ausência de níveis de opioides adequados para analgesia pode ocorrer apesar da transição de remifentanil para um opioide de ação mais prolongada no final da cirurgia. (Albrecht et al., 1999; Derrode et al., 2003) Dessa forma, estabelecemos analgesia pós-operatória horária padronizada para os dois grupos de estudo e foi realizada associação da bomba endovenosa de ACP com morfina no modo bolus de demanda. A resolução da dor após a administração de opioides adicionais reforça a hipótese da ausência de analgesia residual. Todos os pacientes do presente estudo solicitaram doses de resgate de morfina na bomba de ACP.

Estudo de Guignard et al. (2000) demonstrou aumento na intensidade de dor pós-operatória e no consumo de morfina, tanto na SRPA como nas primeiras 24 horas do pós-operatório, no grupo de pacientes que recebeu doses mais elevadas de remifentanil no intraoperatório. Os pacientes foram submetidos a cirurgias abdominais e a infusão de remifentanil foi realizada por aproximadamente 04 horas com doses comparativas de 0,1 µg/kg/minuto x 0,3 µg/kg/minuto. Os autores sugeriram que a dose mais elevada de remifentanil poderia estar associada ao desenvolvimento de hiperalgesia e tolerância. (Guignard et al., 2000) No presente estudo, a intensidade de dor relatada pelos pacientes não foi diferente de forma estatisticamente significativa entre os grupos, entretanto os pacientes que receberam doses mais elevadas de infusão

de remifentanil apresentaram maior necessidade da dose de ataque de morfina ao despertar da anestesia e um maior consumo de morfina na SRPA, especialmente nos primeiros 15 minutos. No presente estudo, o uso do sufentanil em baixas doses durante a indução anestésica levou a um menor consumo de remifentanil perioperatório, o que pode ter influenciado o consumo de morfina, assim como observado por Guignard.

Doses relativamente altas de resgate podem ser necessárias em pacientes que fazem uso de opioides de forma crônica (Carroll et al., 2004; Chapman CR et al., 2011). Esses pacientes não estavam presentes nos grupos estudados. Outro aspecto a ser considerado está relacionado ao hipnótico utilizado durante a anestesia. Shin et al. (2010) demonstraram que a infusão de propofol esteve relacionada à prevenção de hiperalgesia de acordo com a infusão de doses mais elevadas de remifentanil (Shin et al., 2010). No nosso estudo, a infusão de propofol pode então ter influenciado a potencial magnitude da dor.

A gestão da dor de pacientes expostos a uma dose elevada de remifentanil intraoperatório é um dilema, pois não é claro se esses pacientes podem ter desenvolvido a tolerância aguda, a hiperalgesia induzida por opioide ou ambos. As próprias relações neuroanatômicas e fisiopatológicas entre os fenômenos de tolerância ao uso de opioides e hiperalgesia induzida pelo uso dos opioides é tema de discussão na literatura (Richebe et al., 2012). Os resultados de diversos estudos sugerem que uma dose total de remifentanil intraoperatório de cerca de 40 µg/kg pode agravar a hiperalgesia pós-operatória e, desse modo, aumentar a incidência de dor persistente após a cirurgia (Salengros et al., 2010). No presente estudo, a dose média total de remifentanil foi inferior a 40 µg/kg nos dois grupos estudados e a média da dose total intraoperatória no grupo Remifentanil foi de 30,89 µg/kg. Estas doses podem ter contribuído na efetividade das técnicas analgésicas utilizadas.

Entretanto, Lahtinen et al. (2008), estudando o fenômeno da hiperalgesia em cirurgia cardíaca, não observaram tolerância após a infusão contínua de remifentanil em dose fixa superior a uma média de 50 µg/kg em pacientes que receberam sufentanil (2 µg/kg) no momento da indução anestésica e doses adicionais de 50 µg conforme necessidade analgésica. Essa dose de sufentanil administrada no momento da indução anestésica pode ter sido determinante para o não desenvolvimento de tolerância opioide

aguda no grupo que recebeu remifentanil e fornece evidências do potencial benefício do uso do sufentanil na indução anestésica. Esse fenômeno pode ter ocorrido no nosso estudo, inclusive, porque a dose necessária de remifentanil para desenvolver tolerância aguda e/ou hiperalgesia ainda não está bem estabelecida na literatura, embora existam maiores relatos de ocorrência com doses superiores à 40 µg/kg.

A prevenção da hiperalgesia induzida por opioide pode ser de grande importância clínica, pois demonstra reduzir a incidência de dor persistente após a cirurgia (Eisenach et al., 2006). A técnica anestésica intraoperatória é determinante na probabilidade de ocorrência dos fenômenos de hiperalgesia, tolerância e desproteção analgésica. Em nosso estudo, outro tipo de anestesia foi motivo de exclusão de 140 pacientes do protocolo em especial devido às preocupações concernentes à utilização de remifentanil e controle da dor pós-operatória. Esse fato demonstra a necessidade de aprimorar as técnicas anestésicas que utilizam remifentanil como opioide principal para a analgesia intraoperatória. No presente estudo, a associação de opioides determinou, como esperado, um menor consumo de remifentanil utilizando-se baixas doses de sufentanil, o que pode ter benefícios em relação à possibilidade de hiperalgesia e tolerância pós-operatória relacionada à dose total de cada opioide isoladamente.

Em estudo, Jensen et al. (2007) avaliaram um regime de anestesia multimodal que incluiu a associação do sufentanil venoso em dose única à infusão venosa de remifentanil como opioides no intraoperatório. Entretanto, nesse artigo, não existiu comparação com grupo controle e o sufentanil foi administrado no período final da cirurgia, sendo evidenciada melhor analgesia pós-operatória com essa metodologia (Jensen et al., 2007). No nosso estudo, os resultados foram satisfatórios com a administração do sufentanil apenas no momento da indução anestésica.

Son et al. (2014) realizaram a comparação com grupo controle. Foi avaliada a infusão alvo controlada de sufentanil 0,15 ng/mL desde o final de cirurgias ginecológicas até a extubação traqueal em pacientes que haviam recebido infusão contínua de remifentanil. Foi demonstrada uma melhor analgesia, de forma estatisticamente significativa, pela comparação da intensidade da dor pós-operatória até 24 horas desde a admissão na SRPA. Esses autores propuseram que a melhor analgesia poderia estar relacionada a uma menor incidência de hiperalgesia. (Son et al., 2014) Não

houve elevação da incidência de efeitos adversos possivelmente relacionados ao sufentanil, assim como no nosso estudo.

No nosso estudo, o grupo que utilizou sufentanil na indução anestésica apresentou um menor consumo de morfina na SRPA diante da própria solicitação consciente do paciente, demonstrando um controle analgésico mais eficaz no período. Outra evidência importante foi a significativa menor necessidade de administrar a dose de ataque de morfina, pois esses pacientes tiveram um despertar da anestesia com menor incidência de dor intensa. Fato semelhante foi reproduzido no trabalho de Tirault et al. (2006). Os pacientes do grupo que recebeu uma dose maior de remifentanil (8 ng/mL x 3 ng/mL) apresentaram uma significativa maior necessidade de administração de morfina após o despertar anestésico e extubação traqueal para que a intensidade da dor estivesse em níveis inferiores a 3 de acordo com a escala numérica verbal. Apenas após essa estabilização da intensidade de dor inicial, foi instalada a bomba de ACP. A dose inicialmente utilizada no referido estudo foi de 3 mg, semelhante à nossa dose de ataque de morfina.

O benefício relacionado ao uso do sufentanil também foi evidenciado em outros estudos que compararam a infusão contínua de sufentanil com a infusão contínua de remifentanil (Derrode et al., 2003; Djian et al., 2006; De Baerdemaeker et al., 2007; Martorano et al., 2008; Simoni et al., 2008; Bidgoli et al., 2011). Entretanto, determinados estudos avaliando a infusão contínua intraoperatória de sufentanil demonstraram um tempo mais elevado para o despertar anestésico e extubação, devido ao potencial sedativo e meia vida desse opioide, em comparação à infusão contínua de remifentanil (Casati et al., 2000; Gerlach et al., 2002, 2003; Viviani et al., 2004; Lison et al., 2007; Bidgoli et al., 2011; Yang et al., 2012). Todavia, determinados trabalhos não evidenciaram esses efeitos adversos relacionados ao sufentanil em infusão contínua (Latham et al., 2000; Derrode et al., 2003; Lentschener et al., 2003; Djian et al., 2006; Bilotta et al., 2007; De Baerdemaeker et al., 2007; Martorano et al., 2008; Necib et al., 2014). No presente estudo, o sufentanil foi utilizado apenas na indução anestésica em baixas doses (0,5 µg/kg), não sendo observada diferença em relação a possíveis efeitos adversos como náuseas, vômitos, agitação, sedação, prurido ou depressão respiratória. Também não foi observada diferença no tempo de anestesia e no tempo de despertar do paciente com abertura ocular espontânea. Os gastos, de forma generalizada, também não

diferiram entre os grupos.

O principal mecanismo responsável pelo observado menor consumo de morfina no pós-operatório imediato não pode ser definido especificamente nesse estudo, já que um maior número de pacientes em cada grupo seria necessário para avaliação dos mecanismos de tolerância e hiperalgesia. O presente estudo objetivou avaliar a qualidade da analgesia pós-operatória. Outros estudos são necessários para determinar se a melhor analgesia pós-operatória relacionada ao uso de sufentanil na indução anestésica de anestesia venosa total com remifentanil em infusão contínua estaria relacionada à diminuição da hiperalgesia induzida por opioide, à redução da ocorrência de tolerância ou, simplesmente, a uma menor intensidade de dor relacionada à analgesia residual.

Todos os procedimentos apresentaram duração superior a noventa minutos e a duração média da anestesia foi superior a três horas nos dois grupos, fatos que podem diminuir a relevância de uma possível analgesia residual, relacionada à indução com sufentanil, ser a principal responsável pelo menor consumo de morfina no pós-operatório imediato. O mecanismo responsável pela hiperalgesia induzida por opioide ainda é incerto e novas evidências indicam poder estar relacionado com a rápida ausência de níveis séricos de acordo com a farmacocinética de cada opioide. Outros possíveis mecanismos não estão relacionados aos receptores opioides propriamente ditos, mas ao processo de sensibilização central (dinorfina e outros opioides endógenos), mecanismos neuroimunológicos (ativação da microglia), relacionados à neurotransmissão (glutamato e sistema GABA) e metabólitos de morfina (especialmente morfina 3-glicuronídeo). (Hayhust et al., 2015; Kim et al., 2015)

Artigo de Drdla et al. (2009) refere que a imediata retirada de agonistas dos receptores mu-opioides, relacionada com a interrupção da infusão de remifentanil, induz a potenciação de longo prazo (LTP) nas sinapses em vias neurológicas da dor (Drdla et al., 2009). A administração de sufentanil pode ter impedido a ocorrência desse fenômeno no nosso estudo.

Edwards e Chen (2014) relatam que interrompida a infusão prolongada de opioides com curta meia-vida, diante da enzima adenilato ciclase sensibilizada determinando elevação dos níveis de AMPc, ocorreria facilitação do impulso nervoso

nas sinapses das vias dolorosas gerando a LTP. Esse processo poderia ser a base da hiperalgesia induzida por opioide. (Edwards e Chen, 2014)

Teoria experimental sobre a hiperalgesia induzida por opioide envolve uma estimulação pró-nociceptiva após infusões de altas doses de opioides. Segundo essa perspectiva, após a administração do opioide, o efeito central antinociceptivo da droga exógena sofre oposição por uma resposta endógena pró-nociceptiva. Presume-se que os mecanismos subjacentes à atividade biológica pró-nociceptiva seja responsável pela hiperalgesia induzida por opioide. A resposta pró-nociceptiva estaria inicialmente reduzida devido à analgesia após a administração de um opioide, mas aumentaria quando doses repetidas do opioide são administradas. Assim, inicialmente, ocorre analgesia em resposta à administração de opioides, mas o aumento de dor será desenvolvido com a repetição de doses. Portanto, se os pacientes, durante anestesia geral, recebem doses elevadas de um opioide, seja por injeções repetidas ou infusão contínua, é possível que eles já tenham começado a desenvolver um aumento da resposta "pró-nociceptiva" no momento em que despertam da anestesia. (Hayhust et al., 2016)

No presente estudo, o sufentanil, quando utilizado no momento da indução anestésica em anestesia venosa total com remifentanil em infusão contínua, demonstrou benefícios em relação à analgesia intraoperatória e no controle da dor notadamente nos primeiros minutos após o despertar do paciente, sem aumento na incidência de possíveis efeitos adversos relacionados ao uso de opioides. Evidências respaldadas pela literatura (Vieira et al., 2004; Koyyalagunta et al., 2011). Deve-se ressaltar, entretanto, a necessidade de realizar analgesia pós-operatória adequada independentemente dos benefícios relacionados à indução da anestesia venosa total com sufentanil, tendo em vista que os pacientes avaliados necessitaram de analgesia suplementar.

6 Conclusões

No presente estudo, a administração de uma dose única de sufentanil durante a indução da anestesia venosa total em pacientes submetidos à cirurgia abdominal aberta eletiva realizada com remifentanil em infusão contínua demonstrou eficácia analgésica no pós-operatório imediato, pela redução da necessidade de analgésico de resgate durante o despertar do paciente e permanência na sala de recuperação pós-anestésica, e segurança para o manejo da dor pós-operatória, pois não elevou a incidência de efeitos adversos.

7 Referências

Albrecht S, Fechner J, Geisslinger G, Maass AB, Upadhyaya B, Moecke H et al. Postoperative pain control following remifentanil-based anaesthesia for major abdominal surgery. *Anaesthesia*. 2000;55:315-22.

Albrecht S, Schuttler J, Yarmush J. Postoperative pain management after intraoperative remifentanil. *Anesth Analg*. 1999;89:40-5.

Angst MS, Chu LF, Clark JD. Overview on clinical features of opioid-induced hyperalgesia. In: Mao J, editor. *Opioid-Induced Hyperalgesia*. New York: Informa Healthcare; 2010. p. 21-37.

Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006;104:570-87.

Angst MS, Koppert W, Pahl I, Clark DJ, Schmelz M. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain*, 2003;106:49-57.

Argoff CE. Recent management advances in acute postoperative pain. *Pain Pract*. 2014;14(5):477-87.

Bailard C, Cohen Y, Le Toumelin P, Karoubi P, Hoang P, Ait Kaci F et al. Remifentanil-midazolam compared to sufentanil-midazolam for ICU long-term sedation. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2005;24:480-6.

Bailey PL, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. In: Miller DM, editor. *Anesthesia*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 291-387.

Barreveld A, Witte J, Chahal H, Durieux ME, Strichartz G. Preventive analgesia by local anesthetics: the reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs. *Anesth Analg*. 2013;116:1141-61.

Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst*. 2006;25;(1):CD004603.

Bidgoli J, Delesalle S, De Hert SG, Reiles E, Van der Linden PJ. A randomised trial comparing sufentanil versus remifentanil for laparoscopic gastropasty in the morbidly obese patient. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(2):120-4.

- Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, Favaro R, Araimo F, Pinto G et al. Early postoperative cognitive recovery after remifentanil-propofol or sufentanil-propofol anaesthesia for supratentorial craniotomy: a randomized trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2007;24(2):122-7.
- Bonnet F, Marret E. Postoperative pain management and outcome after surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21:99-107.
- Brockmann C, Raasch W, Bastian C. Endocrine stress parameters during TIVA with remifentanil or sufentanil. *AINS - Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. 2000;35:685-91.
- Carroll IR, Angst MS, Clark JD. Management of perioperative pain in patients chronically consuming opioids. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29:576-91.
- Casati A, Albertin A, Fanelli G, Deni F, Berti M, Danelli G et al. A comparison of remifentanil and sufentanil as adjuvants during sevoflurane anesthesia with epidural analgesia for upper abdominal surgery: effects on postoperative recovery and respiratory function. *Anesth Analg*. 2000;91:1269-73.
- Casati A, Fanelli G, Albertin A, Deni F, Danelli G, Grifoni F et al. Small doses of remifentanil or sufentanil for blunting cardiovascular changes induced by tracheal intubation: a double-blind comparison. *Eur J Anaesthesiol*. 2001;18:108-12.
- Chapman CR, Davis J, Donaldson GW, Naylor J, Winchester D. Postoperative pain trajectories in chronic pain patients undergoing surgery: the effects of chronic opioid pharmacotherapy on acute pain. *J Pain*. 2011;12:1240-6.
- Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth*. 1999;46:872-7.
- Collett BJ. Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br J Anaesth*. 1998;81:58-68.
- Conti G, Arcangeli A, Antonelli M, Cavaliere F, Costa R, Simeoni F et al. Sedation with sufentanil in patients receiving pressure support ventilation has no effects on respiration: a pilot study. *Can J Anaesth*. 2004;51:494-9.
- Cooper DW, Lindsay SL, Ryall DM, Kokri MS, Eldabe SS, Lear GA. Does intrathecal fentanyl produce acute cross-tolerance to i.v. morphine? *Br J Anaesth*. 1997;78:311-3.
- Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, Guerrero ME, Mur M. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanil-based anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2001;87:866-9.
- Crawford MW, Galton S, Naser B. Postoperative morphine consumption in children with sickle-cell disease. *Paediatr Anaesth*. 2006;16:152-7.

- Crawford MW, Hickey C, Zaarour C, Howard A, Naser B. Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanyl for pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg*. 2006;102:1662-7.
- Damen SL, Nieuwenhuijs VB, Joosten W, Houweling PL, Clevers G J. The Effects of Remifentanyl and Sufentanil on the Quality of Recovery After Day Case Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Blinded Trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2004;14(2):87-92.
- De Baerdemaeker L E C, Jacobs S, Pattyn P, Mortier E P, Struys M M R F. Influence of intraoperative opioid on postoperative pain and pulmonary function after laparoscopic gastric banding: remifentanyl TCI versus sufentanil TCI in morbid obesity†. *Br J Anaesth*. 2007;99(3):404-11.
- De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: Is there a place for ketamine? *Pain*. 2001;92:373-80.
- De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. The short-lasting analgesia and long-term antihyperalgesic effect of intrathecal clonidine in patients undergoing colonic surgery. *Anesth Analg*. 2005;101:566-72.
- De Winter G, Guerrero S, Mouren S, Baillard C, Bertrand M, Coriat P. Hemodynamic stability during remifentanyl or sufentanil anaesthesia in patients undergoing carotid endarterectomy. *B J Anaesth*. 1999;82(Suppl. 1): 46-7.
- Derrode N, Lebrun F, Levron JC, Chauvin M, Debaene B. Influence of peroperative opioid on postoperative pain after major abdominal surgery: Sufentanil TCI versus remifentanyl TCI. A randomized, controlled study. *Br J Anaesth*. 2003;91:842-9.
- Djian MC, Blanchet B, Pesce F, Sermet A, Disdet M, Vazquez V et al. Comparison of the time to extubation after use of remifentanyl or sufentanil in combination with propofol as anesthesia in adults undergoing nonemergency intracranial surgery: a prospective, randomized, double-blind trial. *Clin Ther*. 2006;28:560-8.
- Doherty T M, Voepel-Lewis T, Christensen R E, Malviya S. Postoperative opioid usage in children receiving Remifentanyl versus Sufentanil. *Acute Pain*. 2009;11:107-11.
- Drdla R, Gassner M, Gingl E, Sandkühler J. Induction of Synaptic Long-Term Potentiation After Opioid Withdrawal. *Science*. 2009;325:207-10.
- Edwards DA, Chen L. The Evidence for Opioid-Induced Hyperalgesia Today. *Austin Anesth Analg*. 2014;2(4):1024-35.
- Eisenach JC. Preventing chronic pain after surgery: Who, how, and when? *Reg Anesth Pain Med*. 2006;31:1-3.

Engelhardt T, Zaarour C, Naser B, Pehora C, de Ruiter J, Howard A et al. Intraoperative low-dose ketamine does not prevent a remifentanyl-induced increase in morphine requirement after pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg*. 2008;107:1170-5.

Fechner J, Ihmsen H, Schüttler J, Jeleazcov C. The impact of intra-operative sufentanil dosing on post-operative pain, hyperalgesia and morphine consumption after cardiac surgery. *Eur J Pain*. 2013;17:562-70.

Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112:991-1004.

Gerlach K, Uhlig T, Huppe M, Kraatz E, Saager L, Schmitz A et al. Remifentanyl-Clonidine-Propofol versus Sufentanil-Propofol Anesthesia for Coronary Artery Bypass Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002;16(6):703-8.

Gerlach K, Uhlig T, Huppe M, Nowak G, Schmitz A, Saager L et al. Remifentanyl-propofol versus sufentanil-propofol anaesthesia for supratentorial craniotomy: a randomized trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20:813-20.

Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg*. 1999;89:7-14.

Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000;93:409-17.

Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia: A Clinical Reality. *Anesthesiology*. 2016;124(2):483-8.

Hermanns H, Lipfert P, Meier S, Jetzek-Zader M, Krauspe R, Stevens MF. Cortical somatosensory-evoked potentials during spine surgery in patients with neuromuscular and idiopathic scoliosis under propofol-remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2007;98:362-5.

Iannuzzi E, Iannuzzi M, Cirillo V, Viola G, Parisi R, Cerulli A et al. Peri-intubation cardiovascular response during low dose remifentanyl or sufentanil administration in association with propofol TCI. A double blind comparison. *Minerva Anesthesiol*. 2004;70:109-15.

Jensen K, Kehlet H, Lund C M. Post-operative recovery profile after laparoscopic cholecystectomy: a prospective, observational study of a multimodal anaesthetic regime. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51:464-71.

Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005;103:147-55.

Kim SH, Lee MH, Seo H, Lee IG, Hong JY, Hwang JH. Intraoperative infusion of 0.6-0.9 microg/kg/min remifentanil induces acute tolerance in young children after laparoscopic ureteroneocystostomy. *Anesthesiology*. 2013;118:337-43.

Kim SH, Stoicea N, Soghomonyan S, Bergese SD. Remifentanil-acute opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: a systematic review. *Am J Ther*. 2015;22(3):e62-74.

Kissin I, Brown PT, Bradley Jr. Magnitude of acute tolerance to opioids is not related to their potency. *Anesthesiology*. 1991;75:813-16.

Kochs E, Côté D, Deruyck L, Rauhala V, Puig M, Polati E et al. Postoperative pain management and recovery after remifentanil-based anaesthesia with isoflurane or propofol for major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2000;84:169-73.

Koppert W, Angst M, Alsheimer M, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J et al. Naloxone provokes similar pain facilitation as observed after short-term infusion of remifentanil in humans. *Pain*. 2003;106:91-9.

Koyyalagunta D. Opioid Analgesics. In: Waldman SD. *Pain Management*. 2th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 890-912.

Lahtinen P, Kokki H, Hynynen M. Remifentanil infusion does not induce opioid tolerance after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22(2):225-9.

Latham P, Zarate E, White PF, Bossard R, Shi C, Morse LS et al. Fast-track cardiac anesthesia: a comparison of remifentanil plus intrathecal morphine with sufentanil in a desflurane-based anesthetic. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2000 Dec;14(6):645-51.

Lallo A, Billard V, Bourgain JL. A comparison of propofol and remifentanil target-controlled infusions to facilitate fiber optic nasotracheal intubation. *Anesth Analg*. 2009;108:852-7.

Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology*. 2005;103:813-20.

Lee LH, Irwin MG, Lui SK. Intraoperative remifentanil infusion does not increase postoperative opioid consumption compared with 70% nitrous oxide. *Anesthesiology*. 2005;102:398-402.

Lentschener C, Ghimouz A, Bonnichon P, Pepion C, Gomola A, Ozier Y. Remifentanil-propofol versus Sufentanil-propofol: optimal combinations in clinical anesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003;47: 84-9.

Lison S, Schill M, Conzen P. Fast-track cardiac anesthesia: efficacy and safety of remifentanil versus sufentanil. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;21(1):35-40.

Liu Y, Zheng Y, Gu X, Ma Z. The efficacy of NMDA receptor antagonists for preventing remifentanil-induced increase in postoperative pain and analgesic requirement: A metaanalysis. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:653-67.

Martins CEC, Albuquerque MAC, Simoni RF. Remifentanil. In: Bagatini A, Carraretto AR, Vianna PTG, editores. *Curso de Educação à Distância em Anestesiologia*. 1ª Ed. São Paulo: Segmento Farma; 2007. p. 125-142.

Martorano PP, Aloj F, Baietta S, Fiorelli A, Munari M, Paccagnella F et al. Sufentanil-propofol vs remifentanil-propofol during total intravenous anesthesia for neurosurgery. A multicentre study. *Minerva Anesthesiol.* 2008;74(6):233-43.

McDonnell C, Zaarour C, Hull R, Thalayasingam P, Pehora C, Ahier J et al. Pre-treatment with morphine does not prevent the development of remifentanil-induced hyperalgesia. *Can J Anaesth.* 2008;55:813-8.

Merskey H, Bogduk N. International Association for the Study of Pain. editors. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 2a ed. Seattle: IASP Press; 1994. 222p.

Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology.* 1997;86:10-23.

Monk JP, Beresford R, Ward A. Sufentanil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs.* 1988;36:286-313.

Mouren S, De Winter G, Guerrero SP, Baillard C, Bertrand M, Coriat P. The continuous recording of blood pressure in patients undergoing carotid surgery under remifentanil versus sufentanil analgesia. *Anesth Analg.* 2001;93:1402-9.

Munoz HR, Guerrero ME, Brandes V. Effect of timing of morphine administration during remifentanil-based anaesthesia on early recovery from anaesthesia and postoperative pain. *Br J Anaesth.* 2002;88:814-8.

- Necib S, Tubach F, Peuch C, LeBihan E, Samain E, Mantz J et al. Recovery from anesthesia after craniotomy for supratentorial tumors: comparison of propofol-remifentanil and sevoflurane-sufentanil (the PROMIFLUNIL trial). *J Neurosurg Anesthesiol*. 2014;26(1):37-44.
- Nora FS, Fortis EAF. Remifentanil: por que precisamos de outro opióide? *Rev Bras Anestesiol*. 2001;51:146-59.
- Ogura T, Egan T. Opioid agonists and antagonists. In: Hemmings HC, Egan TD, editors. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Application*. Philadelphia, Pa, USA: Elsevier; 2013. p. 253-271.
- Rauf K, Vohra A, Fernandez-Jimenez P, O'Keeffe N, Forrest M. Remifentanil infusion in association with fentanyl-propofol anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery: Effects on morphine requirement and postoperative analgesia. *Br J Anaesth*. 2005;95:611-5.
- Richebe P, Cahana A, Rivat C. Tolerance and opioid-induced hyperalgesia. Is a divorce imminent? *Pain*. 2012;153:1547-8.
- Richebe P, Pouquet O, Jelacic S, Mehta S, Calderon J, Picard W et al. Target-controlled dosing of remifentanil during cardiac surgery reduces postoperative hyperalgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25:917-25.
- Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, Faraoni D, Marsala C, Barvais L et al. Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: Low-dose remifentanil plus presurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanil with postsurgical epidural analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24:608-16.
- Schmidt PC, Ruchelli G, Mackey SC, Carroll IR. Perioperative gabapentinoids: Choice of agent, dose, timing and effects on chronic postsurgical pain. *Anesthesiology*. 2013;119:1215-21.
- Schraag S, Checketts MR, Kenny GNC. Lack of rapid development of opioid tolerance during alfentanil and remifentanil infusions for postoperative pain. *Anesth Analg*. 1999;89:753-7.
- Scott LJ, Perry CM. Remifentanil: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs*. 2005;65:1793-823.
- Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. *Anesthesiology*. 1991;74:53-63.

- Shin SW, Cho AR, Lee HJ, Kim HJ, Byeon GJ, Yoon JW et al. Maintenance anaesthetics during remifentanil-based anaesthesia might affect postoperative pain control after breast cancer surgery. *Br J Anaesth*. 2010;105:661-7.
- Simoni RF. Continuous infusion of remifentanil versus sufentanil in videolaparoscopic surgeries. A comparative study. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008;58(3):193-201.
- Son I, Oh CS, Choi JW, Kim SH. The Effect of Sufentanil Administration on Remifentanil-Based Anaesthesia during Laparoscopic Gynaecological Surgery: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Scientific World Journal*. 2014;2014:701329.
- Tirault M, Derrode N, Clevenot D, Rolland D, Fletcher D, Debaene B. The effect of nefopam on morphine overconsumption induced by large-dose remifentanil during propofol anesthesia for major abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2006;102:110-7.
- van Gulik L, Ahlers SJ, van de Garde EM, Bruins P, van Boven WJ, Tibboel D et al. Remifentanil during cardiac surgery is associated with chronic thoracic pain 1 yr after sternotomy. *Br J Anaesth*. 2012;109:616-22.
- Vianna PTG. Anestesia Venosa Total. In: Cangiani LM, Posso IP, Potério GMB, Nogueira CS, editors. *Tratado de Anestesiologia SAESP*. 6ª ed. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 1115-1123.
- Vianna PTG. Novos opióides e Opções de Uso. In: Yamashita AM, Takaoka F, editors. *Atualização em Anestesiologia SAESP*. 5ª Ed. São Paulo: Office Editora; 2000. p.72-83.
- Vieira RLR, Cruz JRS. Remifentanil na Prática Clínica. *Rev Bras Anesthesiol*. 2004;54(1):114-28.
- Viviand X, Garnier F. Opioid anesthetics (sufentanil and remifentanil) in neuro-anaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004;23(4):383-8.
- Warfield CA, Kahn CH. Acute pain management. Programs in U.S. hospitals and experiences and attitudes among U.S. adults. *Anesthesiology*. 1995;83(5):1090-4.
- White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg*. 2005;101:5-22.
- Yang XY, Xu X, Wu XM. A comparison of remifentanil versus sufentanil with target-controlled infusion in combined inhalation anesthesia for surgical patients: effects on hemodynamics and postoperative recovery. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2011;91(12):828-31.
- Yeom JH, Kim KH, Chon MS, Byun J, Cho SY. Remifentanil used as adjuvant in general anesthesia for spinal fusion does not exhibit acute opioid tolerance. *Korean J*

Anesthesiol. 2012;63:103-7.

Zhao M, Joo DT. Enhancement of spinal N-methyl- D-aspartame receptor functions by remifentanyl action at delta-opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance. Anesthesiology. 2008;109:308-17.

ANEXO 1 - Manuscrito da Pesquisa Submetido à publicação na Revista PAIN

Use of sufentanil during anesthetic induction on remifentanil total intravenous anesthesia

ABSTRACT

Introduction: Post-operative pain represents a major concern when remifentanil is used for Total Intravenous Anesthesia (TIVA) because of the very short half-life of this medication and possible mechanisms of hyperalgesia and tolerance. Longer acting opioids – such as sufentanil – have been used during induction of remifentanil-based TIVA as a means to overcome this shortcoming. However, the effectiveness of the strategy still lacks evidence from randomized clinical trials. **Objective:** We conducted a randomized clinical trial to assess the postoperative analgesic efficacy and safety of a single dose of sufentanil administered during the induction of remifentanil-based TIVA.

Methods: Forty patients scheduled for elective open abdominal surgery were randomized to receive remifentanil-based TIVA with or without the administration of a single dose of sufentanil during anesthesia induction. We assessed postoperative pain intensity, morphine consumption and the occurrence of complications such as nausea, vomiting, pruritus, agitation, somnolence and respiratory depression up to 48 hours after surgery.

Results: Patients in the sufentanil group required less morphine during their time in the Post-Anesthetic Care Unit (PACU) (mean total morphine consumption of 7,77 mg versus 15,63 mg, $P=0,02$). Differences in pain scores during the whole study period and morphine consumption after discharge from PACU were not statistically significant. The frequency of adverse effects did not vary between the groups. **Conclusion.** The administration of sufentanil during anesthetic induction of remifentanil-based TIVA continuous infusion showed superior postoperative analgesic efficacy in the period until discharge from PACU and did not increase the incidence of adverse effects.

Key words: analgesia; intravenous anesthesia; postoperative pain; sufentanil; remifentanil.

Introduction

The appropriate management of postoperative pain represents a clinical challenge with several important implications for patients and the healthcare system. Effective postoperative analgesia is associated with shortened length of hospitalization, fewer complications, lower mortality rates and a decreased incidence of persistent pain after surgery [9]. Despite its importance, there is evidence that the prevention and management of postoperative pain is often suboptimal [5].

Opioids are the cornerstone of systemic analgesia of moderate to severe pain in the perioperative period [9]. The variability in pharmacodynamics and pharmacokinetic properties of the available opioids determines both their efficacy and the incidence of adverse effects among patients [5,9]. Residual effects may occur in the awakening and recovery among traditionally used opioids [5].

Remifentanil is a phenylpiperidine selective mu opioid agonist with a unique pharmacokinetic profile. It is metabolized by non-specific esterases (carboxylesterases) available in plasma and different tissues. Remifentanil is fast acting (1 to 2 minutes) and reaches rapid equilibrium between the plasma and the biophase. [21,35] Recovery is rapid, even after prolonged infusion, because of its short half-life of 3 to 10 minutes regardless of the duration of infusion. Because of those features, Remifentanil provides a fast awakening in the postoperative period without significant residual effects soon after its infusion is interrupted. [21] As a result of its pharmacokinetic short half-life profile, patients undergoing Remifentanil-based Total Intravenous Anesthesia (RBTIVA) may experience severe pain in the post anesthetic period and the use of potent analgesics is usually required before stopping the infusion of Remifentanil [1,16]. In addition, the use of Remifentanil for postoperative analgesia is not recommended as this technique is related to a high risk of respiratory depression [10].

Longer acting opioids – such as sufentanil – have been used during induction of remifentanil-based TIVA as a means to overcome the shortcomings described.

Sufentanil is a potent opioid with 5 to 10 times the potency of fentanyl [7]. In addition to its sedative effect, it presents a higher ability to reduce the neurohormonal stimuli caused by surgical stress [32]. It is an opioid with high lipid solubility and high protein binding (more than 90% of the drug is presented bound to plasma proteins) and rapidly diffuses across the blood-brain barrier. Its affinity for opioid receptors is

approximately 30 times greater than fentanyl. Used as injections (intravenous, intrathecal and epidural), sufentanil has extensive hepatic metabolism and its metabolites are excreted by the kidney. [29] Sufentanil can be associated with sedation in the postoperative period when used in continuous infusion in the intraoperative [8,11,19,20,31].

Those pharmacologic features of sufentanil favor its use during induction of RBTIVA as a means of decreasing postoperative pain. However, the efficacy and safety of the strategy has not been examined previously in a clinical trial. Therefore, the present study aimed to examine the efficacy and safety of the administration of a single dose of Sufentanil during the induction of RBTIVA in patients undergoing elective open abdominal surgical procedures.

Patients and method

This study was a Phase IV randomized double blind controlled clinical trial conducted at Botucatu Medical School, São Paulo, Brazil. The study was approved by the local Institutional Review Board and was at ClinicalTrials.gov under NCT01777100. Written informed consent was obtained from all patients.

Clinical trial registration number: (NCT01777100).

Inclusion criteria

Adult patients (≥ 18 yr-old) with physical status ASA 1, 2 or 3 undergoing elective open abdominal surgery with preplanned total intravenous general anesthesia were eligible to participate in this study.

Exclusion criteria

We adopted the following exclusion criteria:

- Patients with ASA physical status 4.
- Patients whose preplanned anesthetic technique was not total intravenous anesthesia.
- Patients with a history of anaphylactic reactions to the use of tramadol, dipyrone, propofol, rocuronium, dexamethasone, sufentanil, remifentanil or morphine.

- Patients that reported use of drugs that promote extensive induction of cytochrome P450 (carbamazepine, phenobarbital, rifampin, tobacco, phenytoin, Hypericum perforatum) in the preoperative period.
- Users of illicit drugs or alcohol were also excluded.

Study protocol

Patients were invited to participate in the study the day prior to surgery. The functioning of the patient-controlled analgesia (PCA) pump was also explained to the patients on the day before surgery. Randomization was performed through a web based randomization program. Opaque and sealed continuously numbered envelopes were used. Investigators were instructed to open the envelope corresponding to the number that patient received according to the order of his inclusion in the study.

Given the estimate of effect size of 1.2, an alpha value of 0.05 for statistical significance, an allocation ratio of 1:1 and a power of 95% we calculated a total sample size of 40 patients for the study.

All patients received Ringer Lactate infusion after a venous access was available and 10 mg of dexamethasone was administered in the operating room before induction of anesthesia for the prevention of postoperative nausea and vomiting. Patients were monitored with ECG, non-invasive arterial pressures, bispectral index (BIS) and pulse oximetry.

Patients were randomized into one of two groups:

- Sufentanil group (SG): anesthesia induction with a single dose of sufentanil 0,5 µg/kg. Five minutes after the administration of sufentanil, a propofol target controlled infusion aiming at a value of BIS between 40 and 50 was started. Remifentanil infusion from 0.1 to 0.3 µg/kg/minute was started immediately after a 10% elevation in mean arterial pressure or heart rate was observed with the value of BIS in the range of 40 to 50. The rate of remifentanil infusion was adjusted according to changes in mean arterial pressure and heart rate.
- Control group: anesthesia induction with remifentanil continuous infusion 0.5 µg/kg/minute for 5 minutes followed by maintenance with remifentanil from 0.1 to 0.3 µg/kg/minute and propofol target controlled infusion aiming at a value of

BIS between 40 and 50. The rate of remifentanil infusion was adjusted according to changes in mean arterial pressure and heart rate.

In both groups: with a rise of 10% in blood arterial pressure or heart rate the infusion of remifentanil was increased by 0,1 µg/kg/minute and with a reduction of 10% in blood arterial pressure and heart rate the infusion of remifentanil was decreased by 0,1 µg/kg/minute.

After reaching values of BIS below 50, patients of both groups received rocuronium 0.6 mg/kg to facilitate tracheal intubation. Patients were ventilated in a rebreathing anesthesia system with nitrous oxide (N₂O) in an inspired oxygen fraction of 0.4. The continuous infusion of remifentanil was turned off once the surgical procedure was concluded. All patients received analgesia with 1 g of dipyrone and 100 mg of tramadol approximately 30 minutes before the end of the procedure. The reverse of neuromuscular blockade was performed with sugammadex intravenously and tracheal extubation was performed when patients recovered spontaneous ventilation and efficient awareness.

Postoperative analgesia was performed in a standardized manner with 1g of dipyrone every 6 hours and 100 mg of tramadol every 6 hours associated with intravenous patient controlled analgesia (PCA) with morphine. After awakening from anesthesia, patients received an intravenous (IV) dose of 3 mg of morphine if they reported severe pain. This need was also used for comparative evaluation of postoperative analgesia between groups.

We compared the following variables between the Sufentanil and Control groups:

- Mean arterial pressure and heart rate during the intraoperative period.
Those variables were recorded at the following time points: early in the operating room after induction of anesthesia, after tracheal intubation, at the beginning of the operation, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 and 60 minutes after the beginning of the surgical procedure, at the end of surgery and at the end of anesthesia after tracheal extubation.
- The interval of time in minutes from the end of anesthesia to awakening (spontaneous eye opening)
- Duration of surgery in minutes

- Duration of anesthesia
- Consumption of anesthetics
- Postoperative consumption of morphine by patient controlled analgesia (PCA) in the following periods of time in PACU: in the first 15 minutes, from 16 to 30 minutes, from 31 to 60 minutes, from 60 minutes to discharge from PACU. Morphine consumption was also assessed from the end of surgery to 24 hours (h) and from 24 hours to 48 hours after surgery.
- 11 point verbal rating scale of pain (from 0 to 10) in the following periods of time: in the PACU at 15 minutes, 30 minutes, 60 minutes and at discharge from PACU. The same scale was applied 24 hours and 48 hours after the end of surgery.
- The incidence of the following possible complications: nausea, vomiting, pruritus, sedation, agitation and the occurrence of respiratory depression in the postoperative period were also examined in PACU, 24 hours and 48 hours after the procedure.

Patients, researchers responsible for the assessment of symptoms and consumption of morphine as well as the researcher responsible for the statistical analysis were blind concerning the allocation of patients to the different treatment groups.

Statistical Analysis

A descriptive table was developed comparing the patients in each group at baseline with respect to age, sex, comorbidities, medications in use and physical state. Comparative analysis was performed from the average obtained from morphine consumption in the Patient Controlled Analgesia pump (PCA) bolus mode and intensity of postoperative pain. The incidence of adverse events was assessed comparatively. A student unpaired t-test was used to compare the averages found in similar situations in different patients. The data scalar variables were analyzed using the Mann-Whitney test. P values < 0,05 were considered statistically significant.

Results

Between April 30 2013 and November 18 2014, 217 patients were screened for eligibility to participate in the study. One hundred and seventy seven patients were excluded because of the following reasons: use alcohol or illicit drugs (n = 4), allergy (n=4), age below 18 years (n=1), use of medications inducing extensive cytochrome P450 metabolism (n =4), another kind of anesthesia other than total intravenous anesthesia (n=140), and tobacco use (n=30). Some patients presented more than one criterion for exclusion. Twenty-one (21) patients were randomized to the Sufentanil group and nineteen (19) patients were randomized to the Control group.

Table 1 shows the baseline characteristics of patients regarding age, sex, body mass index, ASA physical status and types of surgical procedures performed according to treatment groups.

Table 2 demonstrates the mean values for duration of surgery and anesthesia, time to tracheal extubation, total time in the Post-anesthetic Care Unit (PACU), propofol consumption (mg), remifentanil consumption (μ g), costs of anesthesia and costs of analgesia in the groups studied.

Table 1 – Patient baseline characteristics and types of surgical procedures performed according to treatment groups

	SUFENTANIL GROUP	CONTROL GROUP	P
AGE (years)	52,1	50,4	0,71
MALE/FEMALE	5 / 16	3 / 16	0,70
BODY MASS INDEX	28,1	27,2	0,50
ASA			0,08
ASA 1	9	14	
ASA 2	11	5	
ASA 3	1	0	
SURGICAL PROCEDURE			0,52
Colecystectomy	4	7	
Histectomy	13	11	
Gastrectomy	1	1	
Esplenectomy	1	0	
Exploratory laparotomy	2	0	

Table 2 – Mean values for duration of surgery and anesthesia; time to tracheal extubation and total time in the Post-anesthetic Care Unit; Propofol consumption (mg); Remifentanil consumption (μg); costs of anesthesia and costs of analgesia in the groups studied

	SUFENTANIL GROUP	CONTROL GROUP	P
Duration of surgery (minutes)	165,5	140,5	0,10
Duration of anesthesia (minutes)	217,4	195,1	0,21
Time to tracheal extubation (minutes)	14,7	12,3	0,33
Time of post-anesthetic recovery (minutes)	96,8	101,4	0,66
Propofol consumption (mg)	1340,5	1144,3	0,06
Remifentanil consumption (μg)	1733,5	2182,4	0,04
Cost of anesthesia (R\$)	395,8	364,5	0,26
Cost of analgesia (R\$)	5,8	6,8	0,34
Total cost (R\$)	401,6	371,3	0,28

The differences regarding pain scores measured by the verbal pain scale between the two treatment groups did not reach statistical significance during the whole study period (Table 3). Nevertheless, the consumption of morphine, which is another relevant and more objective measurement of pain, was significantly lower in the Sufentanil group than in the Control group during the patient's stay in the PACU (Table 4) and most notably during the first 15 minutes in this unit. Patients in the control group had greater need for morphine when awakening from anesthesia in a statistically significant way (Table 5). In the remaining moments and intervals of time up to 48 hours after surgery there was no significant statistical difference between the amounts of morphine consumption between the two groups (Table 4).

There was no statistically significant difference in relation to possible adverse effects during the first 48 hours after surgery related to the administration of opioids. (Tables 6 and 7) With regard to in-hospital expenditures involving the use of medications for anesthesia and analgesia, there was no statistically significant difference between the two groups (Table 2).

Table 3 – Median Pain scores (verbal rating scale) in the groups studied

	SUFENTANIL GROUP	CONTROL GROUP	P
15 minutes	5,5	6,5	0,20
30 minutes	4,95	5,74	0,49
60 minutes	4,14	5,26	0,29
At discharge from PACU	1,77	2,42	0,28
24 hours after discharge from PACU	1,59	1,11	0,28
48 hours after discharge from PACU	1,09	1,16	0,95

Table 4 – Mean Morphine consumption (mg) in the Post-anesthetic Care Unit and at the infirmary in groups and times studied

	SUFENTANIL GROUP	CONTROL GROUP	P
0-15 minutes in PACU	1,68	4,74	< 0,01
16-30 minutes	1,86	1,89	0,96
31-60 minutes	1,82	2,84	0,20
60 minutes to discharge from PACU	2,41	6,16	0,04
Total consumption in PACU	7,77	15,63	0,02
First 24 hours after surgery (includes time in PACU and at infirmary)	21,55	26,68	0,31
24 hours after PACU discharge	14,16	11,05	0,37
25 to 48 hours after PACU discharge	6,14	5,05	0,61

Table 5 - Use of morphine attack dose (03 mg) in the groups studied

	SUFENTANIL GROUP	CONTROL GROUP	P
Attack dose	1	11	< 0,001

Table 6 - Frequency of side effects in the Post-anesthetic Care Unit in the groups studied

	SUFENTANIL GROUP	CONTROL GROUP	P
Nausea	2	5	0,23
Vomiting	1	1	1
Pruritus	0	1	0,48
Sedation	10	4	0,19
Agitation	7	8	0,75
Respiratory depression	1	0	0,40

Table 7 - Frequency of side effects after discharge from the Post-anesthetic Care Unit in the groups studied

	SUFENTANIL GROUP	CONTROL GROUP	P
(Nausea)			
24 hours	1	3	0,33
48 hours	0	1	0,48
(Vomiting)			
24 hours	2	1	0,66
48 hours	1	1	1
(Pruritus)			
24 hours	1	2	0,60
48 hours	0	0	1
(Sedation)			
24 hours	0	0	1
48 hours	0	0	1
(Agitation)			
24 hours	0	0	1
48 hours	0	0	1
(Respiratory depression)			
24 hours	0	0	1
48 hours	0	0	1

Discussion

Despite the development of new analgesic medications, nerve blocks techniques or incorporation of new technology, the effective management of acute pain remains a great challenge. Every drug or technique will present issues regarding its side-effect profile or safety. There is still no “perfect analgesic” [9].

Other important adverse effects associated with the use of RBTIVA include opioid-induced hyperalgesia and acute opioid tolerance. Opioid-induced hyperalgesia (OIH) is characterized by an increase in pain intensity and distribution after the administration of opioids. The association of propofol to RBTIVA was related to having a protective effect on acute opioid tolerance. [27] Morbidity experimental studies observed mechanical hyperalgesia after 30 to 90 minutes of infusion of Remifentanyl. They showed that the area of cutaneous hyperalgesia increased 1.4 to 2.2 times when compared to pre-existing measurements. The magnitude of this effect was directly related to the duration of infusion and the dose of Remifentanyl. [4,28] The mechanism responsible for OIH is still unclear and for some authors it might be related to opioid withdrawal. Other possible mechanisms are unrelated to opioid receptors, but to the central sensitization process (dynorphin and other endogenous opioids related), neuroimmune mechanism (microglia activation), related neurotransmitters (glutamate and GABA system) and morphine metabolites (specially M3G). [23,25]

Acute opioid tolerance (AOT) is characterized by an acute increased need for opioid for analgesia [13,22,23,25]. Its pathophysiological mechanism is still unclear as with opioid-induced hyperalgesia and they have some intersections [25,6,18].

While the development of acute tolerance and / or opioid-induced hyperalgesia may underlie the worsening of pain in the immediate postoperative period, available evidence suggests that intraoperative exposure to high doses of opioids is required to induce the phenomena [2].

The management of pain in patients exposed to high intraoperative doses of remifentanyl is a dilemma because it is not clear whether these patients may have developed acute tolerance, opioid induced hyperalgesia or both. Even the neuroanatomical and pathophysiological relations between the phenomena of tolerance to opioids and hyperalgesia induced by opioids are unclear [33].

It has been suggested that the acute tolerance and / or opioid-induced hyperalgesia may happen after exposure to all mu opioid receptor agonists [3], but that it is more marked with Remifentanyl than with other opioids [30]. Studies observed that this event was related to high doses of opioids [12,14,15,17,22,24,26,34,36,37].

The use of relatively high doses of remifentanyl was associated with a relative risk of 4.2 of chronic post-thoracotomy pain (p 0.009) one year after surgery and an odds ratio of 8,93 of chronic thoracic pain one year after sternotomy, dose dependent [34,37].

In the present study, the association of opioids has determined lower consumption of remifentanyl by using low doses of sufentanyl at anesthetic induction. The group receiving sufentanyl during anesthetic induction presented lower morphine consumption in the immediate postoperative period, extending the t_{1/2} elimination of this opioid, demonstrating some preventive effect and a more effective analgesia.

All procedures had a duration of greater than ninety minutes and the mean duration of anesthesia was superior to three hours in both group, which could decrease the magnitude of a possible residual analgesia of sufentanyl to be responsible to lower morphine consumption in the Post-anesthetic Care Unit.

Among the groups studied there was no difference regarding possible side effects related to opioids, such as nausea, vomiting, agitation, sedation, pruritus or respiratory depression. There was also no difference in the duration of anesthesia, nor in the patient's awakening time with spontaneous eye opening.

Regarding the costs of anesthetic and analgesic procedures, there was no statistically significant difference between groups. The additional use of sufentanyl did not significantly increase medical expenses but was associated with a lower intraoperative remifentanyl consumption and a lower postoperative morphine consumption.

In this study, the administration of sufentanyl during anesthetic induction in total intravenous anesthesia with remifentanyl demonstrated benefits in intraoperative and postoperative analgesia, especially in the first minutes after awakening, with no increase in the incidence of possible adverse effects related to opioid use. However, the use of remifentanyl implies the need for adequate postoperative analgesia regardless of the benefits of sufentanyl in the induction of total intravenous anesthesia.

Acknowledgments

Funding

FAPESP (Research Support Foundation of São Paulo)

Process number 2012/18170-7 Period: 2012 – 2014

São Paulo State University (UNESP), Brazil

No conflicts of interest

References

- [1] Albrecht S, Fechner J, Geisslinger G, Maass AB, Upadhyaya B, Moecke H, Haigh C, Schüttler J. Postoperative pain control following remifentanil – based anaesthesia for major abdominal surgery. *Anaesthesia* 2000;55:315-22.
- [2] Angst MS, Chu LF, Tingle MS, Shafer SL, Clark JD, Drover DR. No evidence for the development of acute tolerance to analgesic, respiratory depressant and sedative opioid effects in humans. *Pain* 2009;142:17-26.
- [3] Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104:570-87.
- [4] Angst MS, Koppert W, Pahl I, Clark DJ, Schmelz M. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain* 2003;106:49-57.
- [5] Argoff CE. Recent management advances in acute postoperative pain. *Pain Pract* 2014;14(5):477-87.
- [6] Arout CA, Edens E, Petrakis IL, Sofuoglu M. Targeting Opioid-Induced Hyperalgesia in Clinical Treatment: Neurobiological Considerations. *CNS Drugs* 2015;29(6):465-86.
- [7] Bailey PL, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. In: Miller DM editor. *Anesthesia*, fourth Edition. New York: Churchill Livingstone,; 1994. pp. 291-387.
- [8] Bidgoli J, Delesalle S, De Hert SG, Reiles E, Van der Linden PJ. A randomised trial comparing sufentanil versus remifentanil for laparoscopic gastropasty in the morbidly obese patient. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28(2):120-4.

- [9] Bonnet F, Marret E. Postoperative pain management and outcome after surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21:99-107.
- [10] Bowdle TA, Camporesi EM, Maysick L, Hogue CW Jr, Miguel RV, Pitts M, Streisand JB. A multicenter evaluation of remifentanyl for early postoperative analgesia. *Anesth Analg* 1996;83:1292-97.
- [11] Casati A, Albertin A, Fanelli G, Deni F, Berti M, Danelli G et al. A comparison of remifentanyl and sufentanyl as adjuvants during sevoflurane anesthesia with epidural analgesia for upper abdominal surgery: effects on postoperative recovery and respiratory function. *Anesth Analg* 2000;91:1269-73.
- [12] Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth* 1999;46:872-77.
- [13] Collett BJ. Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br J Anaesth* 1998;81:58-68.
- [14] Cooper DW, Lindsay SL, Ryall DM, Kokri MS, Eldabe SS, Lear GA. Does intrathecal fentanyl produce acute cross-tolerance to i.v. morphine? *Br J Anaesth* 1997;78:311-13.
- [15] Crawford MW, Hickey C, Zaarour C, Howard A, Naser B. Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanyl for pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2006;102:1662-67.
- [16] Derrode N, Lebrun F, Levron J-C, Chauvin M, Debaene B. Influence of peroperative opioid on postoperative pain after major abdominal surgery: sufentanyl TCI versus remifentanyl TCI. A randomized, controlled study. *Br J Anaesth* 2003 Dec;91(6):842-9.

- [17] Fechner J, Ihmsen H, Schüttler J, Jelezov C. The impact of intra-operative sufentanil dosing on post-operative pain, hyperalgesia and morphine consumption after cardiac surgery. *Eur J Pain* 2013;17:562-7.
- [18] Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014;112(6):991-1004.
- [19] Gerlach K, Uhlig T, Huppe M, Kraatz E, Saager L, Schmitz A, Dörge V, Schmucker P. Remifentanil-Clonidine-Propofol versus Sufentanil-Propofol Anesthesia for Coronary Artery Bypass Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16(6):703-8.
- [20] Gerlach K, Uhlig T, Huppe M, Nowak G, Schmitz A, Saager L, Grasteit A, Schmucker P. Remifentanil-propofol versus sufentanil-propofol anaesthesia for supratentorial craniotomy: a randomized trial. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:813-20.
- [21] Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 1999;89(4S):7-14.
- [22] Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000;93:409-17.
- [23] Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia: A Clinical Reality. *Anesthesiology* 2016;124(2):483-88.
- [24] Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, Chauvin M. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005;103:147-55.
- [25] Kim SH, Stoicea N, Soghomonyan S, Bergese SD. Remifentanil-acute opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: a systematic review. *Am J Ther* 2015;22(3):e62-74.

- [26] Kim SH, Lee MH, Seo H, Lee IG, Hong JY, Hwang JH. Intraoperative infusion of 0.6-0.9 µg/kg/min remifentanyl induces acute tolerance in young children after laparoscopic ureteroneocystostomy. *Anesthesiology* 2013;118:337-43.
- [27] Kochs E, Côté D, Deruyck L, Rauhala V, Puig M, Polati E, Verbist J, Upadhyaya B, Haigh C. Postoperative pain management and recovery after remifentanyl – based anaesthesia with isoflurane or propofol for major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2000;84:169-73.
- [28] Koppert W, Angst M, Alsheimer M, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J, Schmelz M. Naloxone provokes similar pain facilitation as observed after short-term infusion of remifentanyl in humans. *Pain* 2003;106:91-99.
- [29] Koyyalagunta D. Opioid Analgesics. In: Waldman SD editor. *Pain Management*. Second Edition. Philadelphia: Elsevier,; 2011. pp. 890-912.
- [30] Liu Y, Zheng Y, Gu X, Ma Z. The efficacy of NMDA receptor antagonists for preventing remifentanyl-induced increase in postoperative pain and analgesic requirement: A metaanalysis. *Minerva Anesthesiol* 2012;78:653-67.
- [31] Lison S, Schill M, Conzen P. Fast-track cardiac anesthesia: efficacy and safety of remifentanyl versus sufentanyl. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21(1):35-40.
- [32] Monk JP, Beresford R, Ward A. Sufentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1988;36:286-313.
- [33] Richebe P, Cahana A, Rivat C. Tolerance and opioid-induced hyperalgesia. Is a divorce imminent? *Pain* 2012;153:1547-48.
- [34] Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, Faraoni D, Marsala C, Barvais L, Cappello M, Engelman E. Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: Low-dose remifentanyl plus presurgical epidural

analgesia is preferable to high-dose remifentanil with postsurgical epidural analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:608-16.

[35] Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991;74:53-63.

[36] Shin SW, Cho AR, Lee HJ, Kim HJ, Byeon GJ, Yoon JW, Kim KH, Kwon JY. Maintenance anaesthetics during remifentanil-based anaesthesia might affect postoperative pain control after breast cancer surgery. *Br J Anaesth*, 2010;105:661-7.

[37] van Gulik L, Ahlers SJ, van de Garde EM, Bruins P, van Boven WJ, Tibboel D, van Dongen EP, Knibbe CA. Remifentanil during cardiac surgery is associated with chronic thoracic pain 1 yr after sternotomy. *Br J Anaesth* 2012;109:616-22.