



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

Daniel Carvalho de Menezes

**Avaliação da analgesia intraoperatória e pós-operatória em
pacientes submetidos à colecistectomia por
videolaparoscopia sob anestesia geral com indução
anestésica realizada utilizando sufentanil ou fentanil.
Estudo comparativo e randomizado**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Titular Paulo do Nascimento Junior

Botucatu – SP

2024

Daniel Carvalho de Menezes

**Avaliação da analgesia intraoperatória e pós-operatória em
pacientes submetidos à colecistectomia por videolaparoscopia
sob anestesia geral com indução anestésica realizada
utilizando sufentanil ou fentanil. Estudo comparativo e
randomizado**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Titular Paulo do Nascimento Junior

Botucatu – SP

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Menezes, Daniel Carvalho.

Avaliação da analgesia intraoperatória e pós-operatória em pacientes submetidos à colecistectomia por videolaparoscopia sob anestesia geral com indução anestésica realizada utilizando sufentanil ou fentanil. Estudo comparativo e randomizado / Daniel Carvalho Menezes. - Botucatu, 2024

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Paulo do Nascimento Júnior
Capes: 40102130

1. Sufentanil. 2. Anestesia. 3. Analgesia.
4. Remifentanil. 5. Período intraoperatório.

Palavras-chave: Analgesia; Anestesia; Fentanil;
Remifentanil; Sufentanil.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE DANIEL CARVALHO DE MENEZES, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ANESTESIOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 23 dias do mês de fevereiro do ano de 2024, às 09:00 horas, no(a) Sala de Reuniões 05 do Prédio da Administração - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de DANIEL CARVALHO DE MENEZES, intitulada **Avaliação da analgesia intraoperatória e pós-operatória em pacientes submetidos à colecistectomia por videolaparoscopia sob anestesia geral com indução anestésica realizada utilizando sufentanil ou fentanil. Estudo comparativo e randomizado.** A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. PAULO DO NASCIMENTO JUNIOR (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. GUILHERME ANTONIO MOREIRA DE BARROS (Participação Presencial) do(a) Depto. de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. NORMA SUELI PINHEIRO MODOLO (Participação Presencial) do(a) Depto. de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. ERICK FREITAS CURI (Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Cirúrgica / CCS/Vitória - UFES, Profa. Dra. ELIANA CRISTINA MURARI SUDRÊ (Participação Virtual) do(a) Depto. de Anestesiologia / AFECC - Hospital Santa Rita de Cássia. Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. PAULO DO NASCIMENTO JUNIOR



Dedicatória

*Ao meu Pai,
Dr. Jorge Gontran Torres de Menezes,
pela dedicação à Anestesiologia.*

Agradecimento especial

Agradecimento especial ao
Prof. Titular Paulo do Nascimento Junior,
pela orientação durante a Tese do Doutorado em
Anestesiologia e por ter confiado no planejamento e na
execução do nosso Projeto de Pesquisa.

Agradecimentos

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 anestesiológista.

Agradeço à Profa. Dra. Eliana Cristina Murari Sudré pelo incentivo para aderir ao Programa de Pós-graduação da Universidade Estadual Paulista, Unesp, antes mesmo de eu realizar Residência Médica em Botucatu-SP.

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

Agradeço à Neuce Maria Bartoloso Serafim, Enfermeira da Terapia Antálgica e Cuidados Paliativos (TACP), por todo auxílio e dedicação dentro do Serviço no Hospital das Clínicas da FMB/Unesp.

Agradeço aos Professores do Departamento de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu por toda a receptividade e incentivo durante o período de convívio.

Agradeço à Tatiane de Fátima Pineiz Biondo e equipe da Seção Técnica de Pós-graduação da FMB/Unesp pela assistência durante o período da Pós-graduação.

Agradeço à funcionária do Departamento de Anestesiologia da FMB/Unesp, Joana Jacirene Costa Teixeira, pelo auxílio na formatação gráfica dessa Tese.

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

Agradeço às anesthesiologistas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (UFS), em Aracaju - SE, pelo auxílio na coleta de dados para o Projeto de Pesquisa: Virgínia Augusta Cabral Caetano Monteiro, Karla Regina Gonçalves da Rocha e Andréa Pereira Augusto.

Epígrafe

"A educação é a arma mais poderosa que você pode usar para mudar o mundo"

Nelson Mandela

MENEZES, D. C. **Avaliação da analgesia intraoperatória e pós-operatória em pacientes submetidos à colecistectomia por videolaparoscopia sob anestesia geral com indução anestésica realizada utilizando sufentanil ou fentanil. Estudo comparativo e randomizado.** 2024. 70 f. Tese (Doutorado em Anestesiologia) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu-SP, 2024.

Resumo

Introdução: a ocorrência de tolerância aguda e de hiperalgesia induzida por opioides tem sido descrita mesmo com a exposição a doses clínicas habituais de remifentanil durante o período perioperatório. Especula-se que sufentanil e fentanil têm potenciais diferentes para promover redução da dose intraoperatória do remifentanil.

Objetivo: avaliar o benefício, em relação à analgesia intraoperatória e pós-operatória, da utilização de sufentanil, quando comparado ao fentanil, durante a indução anestésica de anestesia geral para cirurgias de colecistectomia por videolaparoscopia.

Método: após análise preliminar com 40 pacientes, determinou-se que 76 pacientes divididos em dois grupos (1:1) seriam necessários para testar a hipótese de que o sufentanil, em comparação com o fentanil, em doses supostamente equipotentes, diminui a necessidade do uso de remifentanil, para complementação analgésica no intraoperatório, em pacientes submetidos à colecistectomia por videolaparoscopia. Os pacientes foram submetidos à anestesia geral venosa total. Após indução com propofol em infusão alvo controlada, os grupos diferiram apenas pelo opioide utilizado na indução da anestesia. Grupo fentanil: fentanil 4 µg/kg e Grupo sufentanil: sufentanil 0,4 µg/kg. De acordo com variações definidas de pressão arterial e frequência cardíaca, foi realizada a infusão contínua de remifentanil. Foram avaliados, também, a intensidade de dor e o consumo de morfina na sala de recuperação pós-anestésica, assim como a ocorrência de náuseas, vômitos, prurido, sonolência e depressão respiratória.

Resultados: as medianas (1º - 3º quartis) da dose de remifentanil (µg/kg/min) nos grupos fentanil e sufentanil foram, respectivamente, 0,072 (0,032 - 0,126) e 0,028 (0 - 0,061), $p = 0,003$. Não existiu diferença, entre os grupos, na intensidade da dor e no consumo de morfina na sala de recuperação pós-anestésica ($p > 0,05$), bem como na incidência dos efeitos adversos (náuseas, vômitos, prurido, sonolência e depressão respiratória) ($p > 0,05$).

Conclusão: em colecistectomias por videolaparoscopia, a indução anestésica com o sufentanil, em comparação com o fentanil, diminui a necessidade de utilização de remifentanil no intraoperatório, mas, no período da sala de recuperação pós-anestésica, não modificou as características da dor pós-operatória e a ocorrência de efeitos adversos.

Palavras-chave: Analgesia; Anestesia; Fentanil; Remifentanil; Sufentanil.

MENEZES, D. C. **Evaluation of intraoperative and postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia with anesthetic induction performed using sufentanil or fentanyl. Comparative and randomized study.** 2024. 70 p. Thesis (PhD in Anesthesiology) - Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP), Botucatu-SP, 2024.

Abstract

Introduction: the occurrence of acute tolerance as well as opioid-induced hyperalgesia has been described even with exposure to usual clinical doses of remifentanyl during the perioperative period. It is speculated that sufentanil and fentanyl have different potential to reduce the intraoperative dose of remifentanyl.

Objective: to evaluate the benefit in relation to intraoperative and postoperative analgesia of the use of sufentanil when compared to fentanyl during anesthetic induction of general anesthesia for laparoscopic cholecystectomy surgeries.

Method: after preliminary analysis with 40 patients, it was determined that 76 patients divided into two groups (1:1) would be necessary to test the hypothesis that sufentanil, in comparison with fentanyl, in presumably equipotent doses, reduces the need for the use of remifentanyl for intraoperative analgesic supplementation in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Patients were undergoing total intravenous general anesthesia. After induction with propofol in a controlled target infusion, the groups differed only by the opioid used to induce anesthesia. Fentanyl group: fentanyl 4 µg/kg and Sufentanil group: sufentanil 0.4 µg/kg. According to defined variations in blood pressure and heart rate, continuous infusion of remifentanyl was performed. Pain intensity and morphine consumption in the post-anesthesia recovery room were also evaluated, as well as the occurrence of nausea, vomiting, pruritus, somnolence, and respiratory depression.

Results: the medians (1st - 3rd quartiles) of the remifentanyl dose (µg/kg/min) in the fentanyl and sufentanil groups were, respectively, 0.072 (0.032 - 0.126) and 0.028 (0 - 0.061), $p = 0.003$. There was no difference between the groups in pain intensity and morphine consumption in the post-anesthesia recovery room ($p > 0.05$), as well as in the incidence of adverse effects (nausea, vomiting, pruritus, somnolence, and respiratory depression) ($p > 0.05$).

Conclusion: in laparoscopic cholecystectomies, anesthetic induction with sufentanil, compared to fentanyl, reduces the need to use remifentanyl intraoperatively, but, during the post-anesthesia recovery room period, it did not change the characteristics of postoperative pain and the occurrence of adverse effects.

Keywords: Analgesia; Anesthesia; Fentanyl; Remifentanyl; Sufentanil.

Lista de Figuras

Figura 1	Dose de remifentanil (μg) por cirurgia nos grupos estudados	34
Figura 2	Dose de remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}$) nos grupos estudados.....	35
Figura 3	Dose de remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) nos grupos estudados.....	36

Lista de Tabelas e Quadro

Tabela 1	Dados demográficos: sexo, idade, peso, tempo de cirurgia e classificação ASA dos pacientes estudados.....	33
Tabela 2	Comparações das doses de remifentanil, em microgramas, utilizadas em cada grupo.....	37
Tabela 3	Intensidade da dor e consumo de morfina, em miligramas, nos grupos estudados.....	38
Quadro 1	Maior dose de remifentanil no intraoperatório e agravamento da dor pós-operatória.....	48

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Hipótese.....	20
2 OBJETIVOS.....	21
2.1 Objetivo primário.....	21
2.2 Objetivos secundários.....	21
3 MÉTODO.....	22
3.1 Tipo de estudo.....	22
3.2 Critérios de inclusão.....	22
3.3 Critérios de não inclusão.....	22
3.4 Critérios de exclusão.....	22
3.5 Protocolo do estudo.....	23
3.5.1 Técnica anestésica e procedimentos.....	23
3.6 Cálculo do tamanho amostral.....	27
3.7 Procedimento de randomização.....	28
3.8 Mascaramento.....	28
3.9 Análise estatística.....	28
4 QUESTÕES ÉTICAS.....	30
5 RESULTADOS.....	32
6 DISCUSSÃO.....	39
7 CONCLUSÕES.....	54
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
9 REFERÊNCIAS.....	57
APÊNDICE	
Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	64
Apêndice 2 – Fichas utilizadas na Coleta dos Dados.....	65
ANEXOS	
Anexo 1 - Termo de Responsabilidade de Utilização De Dados.....	68
Anexo 2 - Pareceres de Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa.....	69
Anexo 3 - Registro da Pesquisa na Rede Nacional de Ensaios Clínicos....	70

1 INTRODUÇÃO

A eficaz analgesia no período intraoperatório é fundamental tanto para propiciar condições cirúrgicas adequadas como para determinar o melhor controle da dor aguda e a consequente menor possibilidade da ocorrência de dor crônica (Bonnet et al., 2007). O remifentanil é o opioide de ação curta mais utilizado em anestesia geral durante cirurgias com considerável tempo de duração (Suhitharan et al., 2018). Todavia, a utilização de maiores doses de remifentanil no período intraoperatório está associada à ocorrência de hiperalgesia e tolerância opioide aguda (Angst et al., 2003; Suhitharan et al., 2018). Dessa forma, diversos estudos procuram demonstrar alternativas para o adequado controle da dor intraoperatória com a utilização das menores doses necessárias de remifentanil (Engelhardt et al., 2008). A ocorrência de tolerância aguda bem como de hiperalgesia induzida por opioides têm sido descritas mesmo com a utilização de doses clínicas habituais de remifentanil durante o período perioperatório (Kim et al., 2015), o que demonstra a importância dos estudos que procuram comprovar técnicas que diminuam a necessidade da utilização de remifentanil no intraoperatório.

No período intraoperatório, a analgesia tem por objetivo a atenuação das respostas hemodinâmicas e neuroendócrinas relacionadas ao trauma cirúrgico. Os opioides tradicionalmente utilizados com este intuito podem ocasionar efeito opioide residual significativo, retardo no despertar do paciente e na sua recuperação pós-anestésica. (Nora et al., 2001; Argoff, 2014)

A anestesia venosa total é realizada pela associação de fármacos administrados exclusivamente pela via endovenosa a fim de produzir hipnose, analgesia, relaxamento muscular e diminuição de estímulos neuro-humorais. Nesta técnica, a analgesia é frequentemente realizada com a infusão de opioides, tais como fentanil, alfentanil, sufentanil ou remifentanil. A associação do opioide, durante a indução anestésica, ao anestésico hipnótico intravenoso, reduz os efeitos simpático-estimulantes decorrentes da intubação traqueal enquanto, no período transoperatório, promovem a redução da dose do hipnótico utilizado por efeito sinérgico mais acentuado quando o sufentanil é empregado por possuir, dentre os opioides, o maior efeito sedativo. (Vianna et al., 2007)

O remifentanil é frequentemente o opioide de escolha quando a anestesia venosa total é realizada. As propriedades farmacocinéticas únicas do remifentanil proporcionam um rápido início de ação com uma recuperação previsível e rápida independente da duração da infusão (Minto et al., 1997; Scott et al., 2005; Hermanns et al., 2007; Lallo et al., 2009).

A elevada solubilidade lipídica e o baixo grau de ionização do remifentanil ao pH fisiológico permitem a sua transferência rápida a partir do sangue para sítios de ligação no sistema nervoso central, determinando seu rápido início de ação. A meia-vida de eliminação muito curta e a estável meia-vida sensível ao contexto durante infusão contínua refletem a excepcionalmente elevada depuração de remifentanil por esterases plasmáticas e teciduais. No contexto da anestesia venosa total, estas propriedades farmacocinéticas são ideais para satisfazer as necessidades anestésicas com a rápida titulação do remifentanil e

exposição a doses cumulativas relativamente altas, visto que tal utilização dificilmente afeta o tempo de recuperação. (Minto et al., 1997; Scott et al., 2005; Hermanns et al., 2007; Lallo et al., 2009) Enquanto as propriedades farmacocinéticas vantajosas do remifentanil favorecem o seu uso, preocupação significativa existe visto que a utilização desse opioide durante a indução e manutenção da anestesia pode afetar negativamente o controle da dor pós-operatória, especialmente pela ausência de analgesia residual após o término de infusão desse opioide (Scott et al., 2005). A dor pós-operatória após o uso de remifentanil intraoperatório tem sido associada, também, ao desenvolvimento de tolerância aguda e / ou hiperalgesia induzida por opioide (Chia YY et al., 1999; Guignard et al., 2000; Angst et al., 2003; Crawford et al., 2006; Crawford et al., 2006; Engelhardt et al., 2008).

Em estudo clínico, observou-se melhor controle da dor pós-operatória com a utilização do sufentanil em infusão contínua quando comparada à infusão contínua de remifentanil. Nesse estudo, os pacientes do grupo remifentanil apresentaram maior consumo de analgésicos de resgate, maior incidência de náuseas e vômitos e um maior tempo de permanência na sala de recuperação pós-anestésica. (Simoni et al., 2008)

A concentração plasmática de remifentanil diminui em 50-80% dentro de 3 a 15 minutos após interromper sua infusão (Minto et al., 1997; Glass et al., 1999). A eliminação rápida de remifentanil é acompanhada por uma abrupta desproteção analgésica, que pode deixar a dor residual sem oposição, o que

explica o aparecimento de dor moderada a intensa, sendo fenômeno bem documentado (Albrecht et al., 1999).

O sufentanil é um opioide com potência 5 a 10 vezes superior à do fentanil (Jeon et al., 2011; Maciejewski et al., 2012; Kim et al., 2017; Oh et al. 2019; Lee at al., 2020; Yang at al., 2021; Sagir at al., 2022; Chen W et al., 2024). Além de seu efeito sedativo, possui maior capacidade de redução dos estímulos neuro-humorais causados pelo estresse em comparação ao fentanil (Monk et al., 1988; Chen W et al., 2024). É um opioide de elevada lipossolubilidade que atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica, possuindo maior afinidade aos receptores opioides comparado ao fentanil (Lee at al., 2020; Yang at al., 2021; Sagir at al., 2022; Chen W et al., 2024). A afinidade do sufentanil pelos receptores opioides é, aproximadamente, 30 vezes maior do que a do fentanil (Koyyalagunta et al., 2011). Utilizado na forma injetável (endovenosa, subaracnoide e peridural), apresenta elevada ligação proteica, possui extensa metabolização hepática e seus metabólitos são excretados pelo rim (Koyyalagunta et al., 2011; Sagir at al., 2022). Quando utilizado em infusão contínua no período intraoperatório pode estar associado à ocorrência de sedação residual significativa no período pós-operatório (Casati et al., 2000). Estudos já compararam os benefícios em relação à analgesia intraoperatória e pós-operatória utilizando o remifentanil ou o sufentanil, em infusão contínua, como opioide responsável pela analgesia intraoperatória (De Winter et al., 1999; Brockmann et al., 2000; Casati et al., 2000; Casati et al., 2001; Mouren et al., 2001; Gerlach et al., 2002; Gerlach et al., 2003; Derrode et al., 2003; Lentschener

et al., 2003; Damen et al., 2004; Iannuzzi et al., 2004; Djian et al., 2006; De Baerdemaeker et al., 2007; Simoni et al., 2008; Doherty et al., 2009).

A principal preocupação referida, nos estudos, à infusão contínua de sufentanil em comparação à infusão contínua de remifentanil está relacionada ao possível prolongamento no tempo de despertar anestésico (Casati et al., 2000; Gerlach et al., 2002; Gerlach et al., 2003). O principal benefício está relacionado ao melhor controle da dor pós-operatória (Derrode et al., 2003; De Baerdemaeker et al., 2007; Sung et al., 2023). O fentanil, pelas características farmacocinéticas da meia-vida contexto sensível, idealmente, não é utilizado em infusão contínua, no intraoperatório, como principal medicação responsável pela analgesia intraoperatória, pois a utilização dessas doses de fentanil, em infusão contínua, resultaria em tempo de despertar muito prolongado (Nora, 2008).

Flacke *et al.* (1985) compararam fentanil e sufentanil em cirurgias gerais e cirurgias ortopédicas, entretanto esses autores, na época, confrontaram também opioides como morfina e meperidina como responsáveis pela analgesia intraoperatória, opioides que não têm sido mais utilizados com esse objetivo. Nesse estudo, todavia, foi demonstrado um possível benefício do sufentanil em relação ao fentanil nos parâmetros de analgesia intraoperatória (Flacke et al., 1985).

Em estudo realizado comparando dose única na indução anestésica de sufentanil ou fentanil em artroplastia total de quadril em pacientes idosos foi demonstrado que no grupo de pacientes no qual a indução foi realizada com sufentanil houve melhor analgesia residual no pós-operatório imediato, pois a

necessidade de analgésico de resgate foi significativamente mais demorada no grupo sufentanil em comparação ao grupo fentanil (Gauzit et al., 1991).

Em estudo experimental, os efeitos do fentanil, sufentanil e remifentanil no inotropismo e lusitropismo cardíaco foram estudados, não sendo encontradas diferenças significativas entre os grupos e nem alterações importantes nesses parâmetros decorrentes do uso de fentanil, sufentanil ou remifentanil (Hanouz et al., 2001).

Os opioides fentanil e sufentanil foram comparados em cirurgias cardíacas, cirurgia de grande porte com elevado tempo cirúrgico, não sendo encontradas diferenças significativas entre os grupos em nenhum dos parâmetros avaliados: dor pós-operatória, tempos médios de ventilação mecânica, tempo de permanência em unidade de terapia intensiva e internação hospitalar (Engoren et al., 2001).

Entretanto, outro estudo, também em cirurgias cardíacas, concluiu que a administração de altas doses de sufentanil, em comparação ao fentanil, permitiu indução anestésica mais rápida, despertar anestésico mais rápido e extubação orotraqueal mais rápida (Stanford et al., 1986).

Quando os opioides são utilizados em altas doses e em infusão contínua no período intraoperatório, existe maior possibilidade de ocorrência dos fenômenos de hiperalgesia e tolerância aguda, especialmente, quando o remifentanil é o opioide principal administrado visando manutenção da analgesia intraoperatória (Zhao 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 a despeito do aumento da dose de opioide administrado (White et al., 2005; Angst et al., 2006; Koppert et al., 2003).

Já 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 compensada 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 da propagação do estímulo nas vias nociceptivas centrais, aumento da produção, da liberação e diminuição da recaptação 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).

A indução anestésica com opioides de ação analgésica mais duradoura, como sufentanil ou fentanil, pode proporcionar tanto a redução da necessidade da utilização de remifentanil em infusão contínua no período intraoperatório, como determinar a ocorrência de analgesia residual ao final do procedimento anestésico. A analgesia residual potencialmente proporcionada, pelo fentanil ou sufentanil utilizados na indução anestésica, pode reduzir os escores de dor dos pacientes. Além disso, a redução da dose de remifentanil em infusão contínua no intraoperatório pode determinar a menor possibilidade de ocorrência de hiperalgesia ou tolerância relacionadas ao uso de remifentanil (Salengros et al., 2010).

Estudos procuraram comparar a administração de sufentanil ou fentanil em cirurgias de grande porte, especialmente cirurgias cardíacas (Howie et al., 1985; Bovill et al., 1984; Hickey et al., 1984), porém não existem estudos prospectivos e randomizados comparando a administração de sufentanil ou fentanil durante a indução anestésica de cirurgias de médio porte como apendicectomias ou colecistectomias por videolaparoscopia, apesar da administração rotineira desses opioides na indução anestésica desse tipo de cirurgia.

Embasados por estas informações, realizamos ensaio clínico prospectivo, controlado e randomizado visando avaliar o benefício da utilização de sufentanil, comparando com a utilização de fentanil, durante a indução anestésica, em

anestesia geral, para cirurgias de colecistectomia por videolaparoscopia relacionado à possível melhor analgesia intraoperatória que determinaria a menor necessidade de utilização do remifentanil em infusão contínua, para complementação analgésica intraoperatória, resultando em possível melhor analgesia pós-operatória.

1.1 Hipótese

O sufentanil, administrado no momento da indução anestésica, ter a capacidade de reduzir a necessidade da utilização de remifentanil no intraoperatório quando comparado ao fentanil administrado no momento da indução anestésica.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

O objetivo principal da pesquisa foi avaliar a potencial redução na dose necessária de remifentanil quando da utilização de sufentanil, na dose de 0,4 µg/kg, em comparação ao fentanil, na dose de 4 µg/kg, administrados durante a indução anestésica de anestesia geral para realização de colecistectomia por videolaparoscopia.

2.2 Objetivos secundários

Avaliar a analgesia pós-operatória e a possível ocorrência de náuseas, vômitos, prurido, sonolência e depressão respiratória no período pós-operatório quando da administração do sufentanil ou do fentanil como indutores da anestesia.

3 MÉTODO

3.1 Tipo de estudo

Ensaio clínico controlado e randomizado.

Protocolo do CONSORT Statement. (Schulz et al., 2010).

3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes estado físico ASA 1 e 2 (classificação da Sociedade Americana de Anestesiologistas), a partir de 18 anos, submetidos à colecistectomia por videolaparoscopia sob anestesia geral venosa total.

3.3 Critérios de não inclusão

- Pacientes com histórico de reação alérgica a qualquer medicação do protocolo do estudo.
- Pacientes com dor crônica.
- Pacientes com pressão arterial sistêmica não controlada adequadamente antes do dia da cirurgia.
- Pacientes que fizessem uso de medicamentos bloqueadores beta-adrenérgicos.

3.4 Critérios de exclusão

- Cirurgias de colecistectomia que necessitem de conversão para cirurgia convencional aberta.

- Cirurgias que, no intraoperatório, necessitem da realização de outros procedimentos cirúrgicos, além da colecistectomia por videolaparoscopia.

3.5 Protocolo do estudo

Realizado de acordo com o CONSORT Statement. (Schulz et al., 2010)

Todos os pacientes foram esclarecidos sobre a pesquisa, sendo-lhes oferecido o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE 1). Os pacientes foram randomizados para um de dois grupos de tratamento, os quais diferiram, apenas, em relação ao opioide administrado no momento da indução anestésica:

GRUPO FENTANIL: indução anestésica com fentanil na dose de 4 microgramas por quilograma de peso do paciente.

GRUPO SUFENTANIL: indução anestésica com sufentanil na dose de 0,4 microgramas por quilograma de peso do paciente.

3.5.1 Técnica anestésica e procedimentos

O peso real dos pacientes foi utilizado para o cálculo das doses das medicações e soluções administradas.

Após jejum de oito horas, realizado acesso venoso, na sala de operação, sendo instalada infusão de solução de Ringer lactato e mantida infusão de 7 ml/kg/h.

Foi empregada monitorização com eletrocardioscópio nas derivações DII e V5, oxímetro de pulso e esfigmomanômetro com medição da pressão arterial sistêmica de forma não invasiva, automaticamente, a cada 05 minutos. A monitorização do plano anestésico em relação à hipnose foi realizada com índice bispectral (BIS) e a profundidade do bloqueio neuromuscular avaliada com o monitor consagrado de TOF. A temperatura do paciente foi registrada durante todo período intraoperatório com termômetro apropriado alocado na nasofaringe.

Foi administrada, via venosa, uma dose de midazolam de 0,03 mg/kg em todos os pacientes, sendo registradas a pressão arterial sistêmica e a frequência cardíaca do paciente, após o efeito do midazolam, para serem os parâmetros fisiológicos utilizados como referência em relação à necessidade de iniciar a infusão de remifentanil no intraoperatório e a titulação da infusão de remifentanil de acordo com o protocolo do estudo.

Após a administração do opioide, conforme o grupo estudado (sufentanil 0,4 µg/kg ou fentanil 4 µg/kg), a indução anestésica foi realizada com lidocaína (sem vasoconstrictor) 1 mg/kg, seguida da infusão alvo controlada de propofol 1% com dose alvo de 4 µg/ml. Após a perda da consciência com índice bispectral inferior a 60, foi administrado rocurônio 0,6 mg/kg, sendo realizada a intubação orotraqueal com monitorização da capnografia. A manutenção da hipnose anestésica intraoperatória foi realizada com infusão de propofol 1%, em infusão alvo controlada, com dose no sítio efetor para manutenção do índice bispectral (BIS) entre 40 e 60. Visando a manutenção do adequado bloqueio neuromuscular, para o procedimento cirúrgico, foi administrada uma dose,

venosa, a cada 60 minutos, de rocurônio equivalente a 30% da dose administrada na indução da anestesia. Os pacientes foram ventilados em sistema de anestesia com reinalação (50% de oxigênio e 50% de ar comprimido). O volume corrente foi de 7 ml/kg e a frequência respiratória de 10 a 12 movimentos respiratórios por minuto ajustada para manter a pressão expirada de dióxido de carbono entre 35 e 40 mmHg. Em ambos os grupos foi iniciada, se necessária, a infusão contínua de remifentanil a 0,1 µg/kg/min na presença de elevação da pressão arterial média ou frequência cardíaca em 20% acima dos valores basais de forma sustentada. Em ambos os grupos, se iniciada, a dose de infusão de remifentanil foi ajustada, no período intraoperatório, de acordo com as variações da pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC). Quando a PAM ou a FC ultrapassava em 20%, o valor da PAM ou FC basal, a infusão contínua de remifentanil era aumentada em 0,1 µg/kg/min. Contudo, se a PAM ou FC reduzisse em 20%, o valor da PAM ou FC basal, a infusão contínua de remifentanil era reduzida em 0,1 µg/kg/min até o retorno da PAM e FC aos níveis propostos. A infusão contínua de remifentanil, se iniciada, era descontinuada ao final da cirurgia.

O estudo comparativo foi realizado através da mensuração da dose total de remifentanil utilizada para complementação analgésica no intraoperatório como principal desfecho.

Nos dois grupos, foram administrados: dexametasona 10 mg venoso e cloridrato de ondasetrona 8 mg venoso na primeira hora da cirurgia. Todos os pacientes, de ambos os grupos, receberam analgesia com 100 mg de

cetoprofeno e 20 mg/kg de dipirona, aproximadamente, 30 minutos antes do término estimado do procedimento. Ao final da cirurgia, foi realizada a infiltração da incisão cirúrgica com levobupivacaína 0,5%. Concluído o procedimento cirúrgico, com o paciente apresentando níveis superficiais de bloqueio neuromuscular de acordo com parâmetros da monitorização com TOF, foi realizada a reversão do bloqueio neuromuscular, por via venosa, com sugamadex 2 mg/kg, sendo realizada a extubação orotraqueal assim que os pacientes recuperaram ventilação espontânea eficiente e a consciência, quando, então, foram encaminhados à sala de recuperação pós-anestésica.

Para cálculos comparativos entre os opioides empregados, foram analisados: a possível necessidade de iniciar a infusão contínua de remifentanil e o consumo total desse opioide, assim como a incidência de dor, náuseas, vômitos, prurido, sonolência ou ocorrência de depressão respiratória na sala de recuperação pós-anestésica. Também foram registrados: o tempo de cirurgia, tempo de anestesia, além do consumo total de propofol e remifentanil (caso utilizado) no período intraoperatório.

A analgesia pós-operatória foi realizada, de forma padronizada, nos dois grupos, com dipirona 1 g de 6 em 6 horas e cetoprofeno 100 mg de 12 em 12 horas. Caso o paciente relatasse dor durante a sua permanência na sala de recuperação pós-anestésica, era administrada morfina 0,03 mg/kg, podendo ser repetida a cada 10 minutos em caso de dor. A morfina era administrada diante de qualquer intensidade de dor relatada pelos pacientes.

Na sala de recuperação pós-anestésica, os pacientes foram, ativamente, inquiridos em relação à dor na chegada nessa unidade, após 15 minutos, 30 minutos e 60 minutos. Além disso, os pacientes eram incentivados a relatar qualquer episódio doloroso durante todo o período em que estivessem na sala de recuperação pós-anestésica. A dor foi avaliada pela escala numérica verbal (ENV), variando de 0 a 10, sendo zero ausência de dor e dez o nível de dor máximo (descrita como insuportável e pior dor que possa existir). A qualidade da analgesia pós-operatória foi avaliada, nos dois grupos, através dos níveis de dor relatados na escala numérica verbal e da mensuração do consumo de morfina pelos pacientes.

3.6 Cálculo do tamanho amostral

O número de pacientes foi determinado após a realização de um Projeto Piloto, com 20 pacientes em cada grupo, contendo a devida autorização do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Sergipe. Após a análise preliminar com os 40 pacientes, foi determinado que 76 pacientes divididos em dois grupos (1:1) seriam necessários para testar a hipótese de que o sufentanil, em comparação ao fentanil, em doses equipotentes, diminui a necessidade do uso de remifentanil, para complementação analgésica no intraoperatório, em pacientes submetidos à colecistectomia por videolaparoscopia.

No Projeto Piloto, a média do consumo de remifentanil por kg por tempo de cirurgia foi de 0,05 µg/kg/min e 0,09 µg/kg/min, respectivamente, para os grupos Sufentanil e Fentanil.

$\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,20$, efeito: redução de 47,5% (D de Cohen=-0,731).

O Projeto completo teve aprovação do CEP via Plataforma Brasil com CAAE: 29267920.7.0000.5546 (ANEXO 2) e aprovação na Plataforma REBEC com ID: RBR-2xg3qct (ANEXO 3). A coleta de dados do estudo foi realizada no período de abril de 2022 a outubro de 2023.

3.7 Procedimento de randomização

Foi realizado procedimento de randomização no site randomization.com. A semente da randomização designada tem a numeração 29194.

3.8 Mascaramento

Os pacientes, os pesquisadores responsáveis pela avaliação da dor pós-operatória e os pesquisadores responsáveis pela análise estatística não receberam informações sobre o opioide administrado na indução da anestesia. O mascaramento não envolveu os anestesistas responsáveis pelo ato anestésico.

3.9 Análise estatística

Foi elaborada uma tabela descritiva comparando os pacientes de cada grupo em relação à idade, gênero, peso, tempo de cirurgia e estado funcional (ASA).

A análise comparativa, entre os grupos, foi realizada através da mensuração do consumo de remifentanil em $\mu\text{g/kg/min}$ utilizando-se o teste de Mann-Whitney.

Análise comparativa foi realizada, utilizando o teste de Mann-Whitney, a partir dos valores obtidos dos seguintes parâmetros numéricos: intensidade da dor pós-operatória e consumo de morfina no pós-operatório.

A incidência de efeitos adversos, quando presentes na sala de recuperação pós-anestésica, foi analisada comparativamente através do teste Exato de Fisher (náuseas, vômitos, prurido, sonolência e depressão respiratória).

Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4 QUESTÕES ÉTICAS

Os pesquisadores estão cientes e assumiram o compromisso de cumprir os termos da Resolução CNS N° 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde e todas as demais resoluções complementares.

Diante disso, os pesquisadores assinaram um Termo de Responsabilidade de Utilização de Dados (ANEXO 1), sendo o documento original entregue em duas vias ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos – UFS assinado pelo pesquisador responsável e por todos os pesquisadores participantes.

O grupo de pesquisa assumiu o compromisso de zelar pela privacidade e pelo sigilo das informações obtidas e utilizadas para o desenvolvimento da pesquisa.

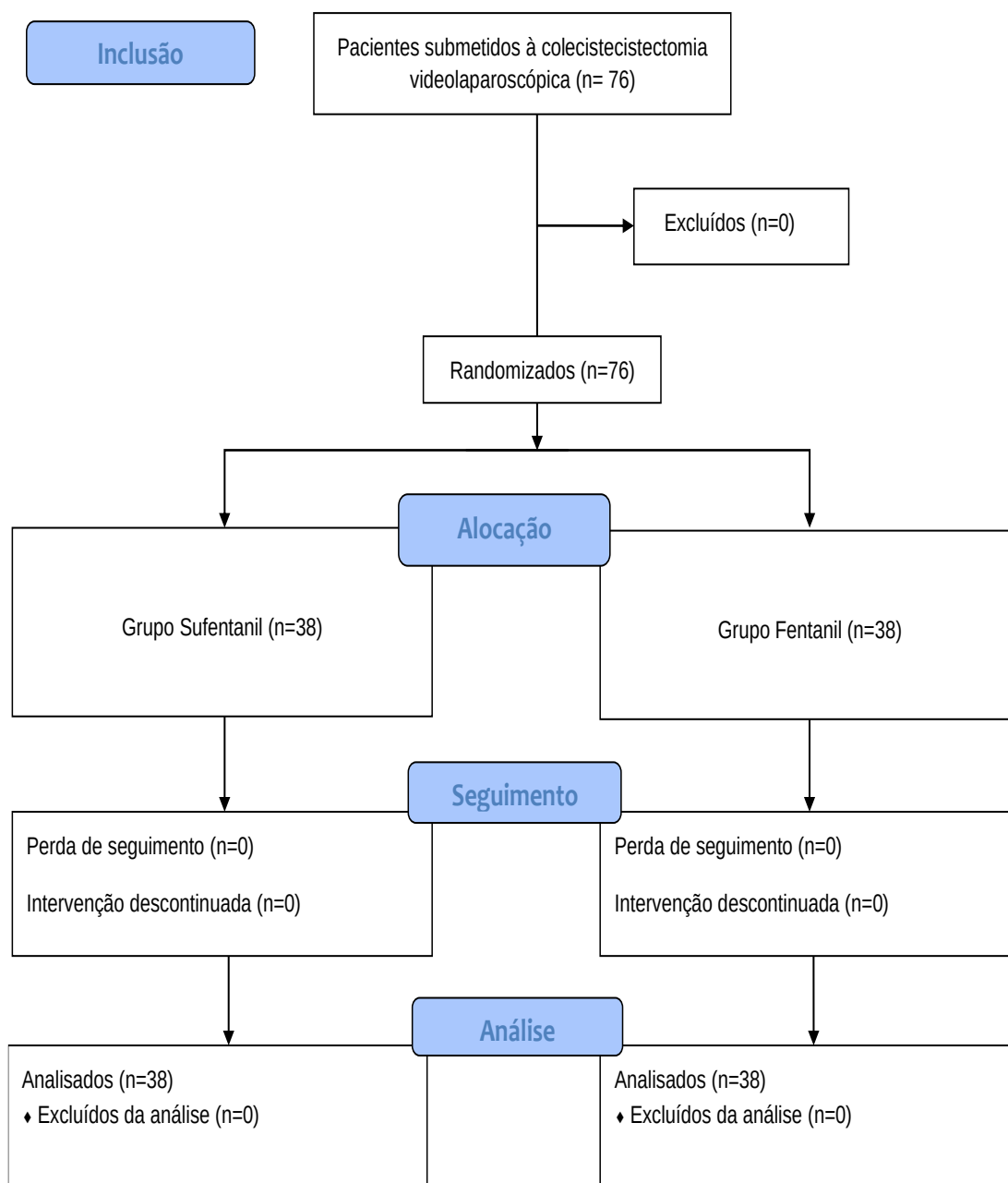
As informações obtidas no desenvolvimento deste trabalho serão utilizadas apenas para atingir os objetivos previstos nesta pesquisa e não serão utilizados para outras pesquisas sem o devido consentimento do CEP.

Os dados obtidos ao final da pesquisa serão arquivados pelos pesquisadores que também serão responsáveis pelo descarte dos materiais e dados depois de vencidos cinco anos do término da pesquisa.

Não há qualquer acordo restritivo à divulgação pública dos resultados. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos através de apresentação em encontros ou periódicos científicos, quer sejam favoráveis ou não, respeitando-se sempre a privacidade e os direitos individuais dos sujeitos da pesquisa.

O CEP foi comunicado sobre toda a pesquisa emitindo os devidos pareceres de aprovação do CEP em cada etapa (ANEXO 2). Não existiu financiamento por nenhum programa específico destinado à realização de pesquisas científicas. Os medicamentos e equipamentos foram fornecidos pelo hospital como já é rotina para essas cirurgias independentemente da realização da pesquisa científica e os demais gastos complementares para realização do projeto de pesquisa foram viabilizados por financiamento do próprio pesquisador.

5 RESULTADOS

Diagrama de fluxo *CONSORT*

A distribuição dos pacientes por grupo é demonstrada na tabela 1.

A maioria dos participantes é do sexo feminino, com 70 mulheres (92,1%) e 6 homens (7,9%) no total. A mediana da idade é de 42,5 anos, com uma faixa interquartil que vai de 33,75 a 52,25 anos. A mediana de peso é de 70 kg, com uma faixa interquartil que vai de 62 a 87,5 kg. A mediana do tempo de cirurgia foi de 87,5 minutos, com uma faixa interquartil que vai de 75 a 120 minutos. Em relação à classificação ASA, 26 participantes (34,21%) foram classificados como ASA 1, enquanto 50 participantes (65,79%) foram classificados como ASA 2 (Tabela 1).

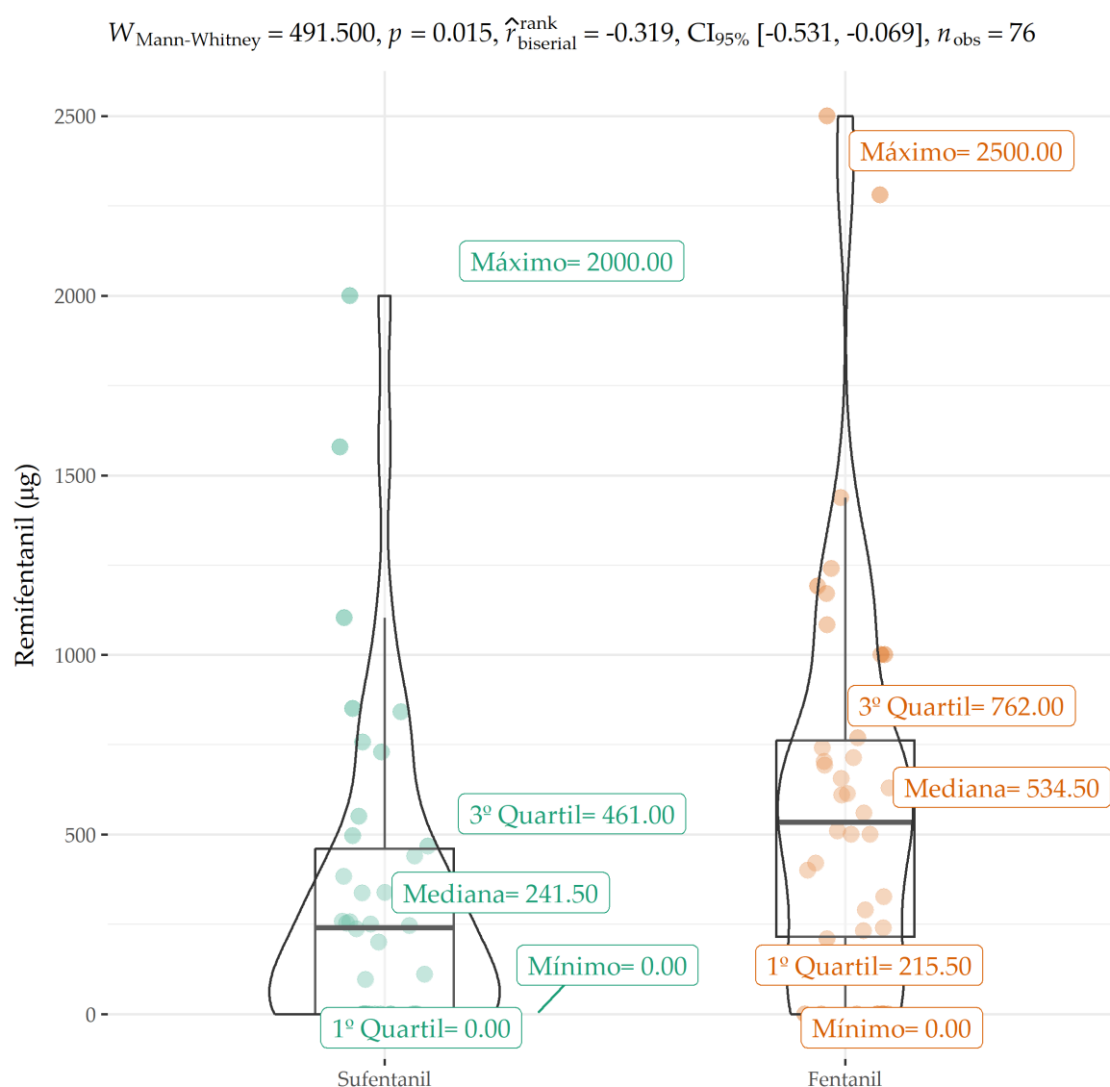
Tabela 1 – Dados demográficos: sexo, idade, peso, tempo de cirurgia e classificação ASA dos pacientes estudados

	Sufentanil (n=38)	Fentanil (n=38)	Total (n=76)
Sexo, n (%)			
Feminino	34 (89,47)	36 (94,74)	70 (92,11)
Masculino	4 (10,53)	2 (5,26)	6 (7,89)
Idade, Média (DP)	40,63 (13,02)	45,58 (12,24)	43,11 (12,8)
Mediana [IIQ]	38,5 [31,50; 46,75]	47 [37; 54]	42,5 [33,75; 52,25]
Peso, Média (DP)	72,13 (15,42)	76,76 (17,38)	74,45 (16,48)
Mediana [IIQ]	70 [60; 84]	71,5 [65,25; 89,75]	70 [62,0; 87,5]
Tempo de Cirurgia, Média (DP)	104,74 (43,43)	101,58 (48,65)	103,16 (45,83)
Mediana [IIQ]	90 [76,25; 118,75]	85 [71,25; 120,00]	87,5 [75; 120]
ASA, n (%)			
1	16 (42,11)	10 (26,32)	26 (34,21)
2	22 (57,89)	28 (73,68)	50 (65,79)

Legenda: DP – Desvio Padrão. IIQ – Intervalo Interquartil.

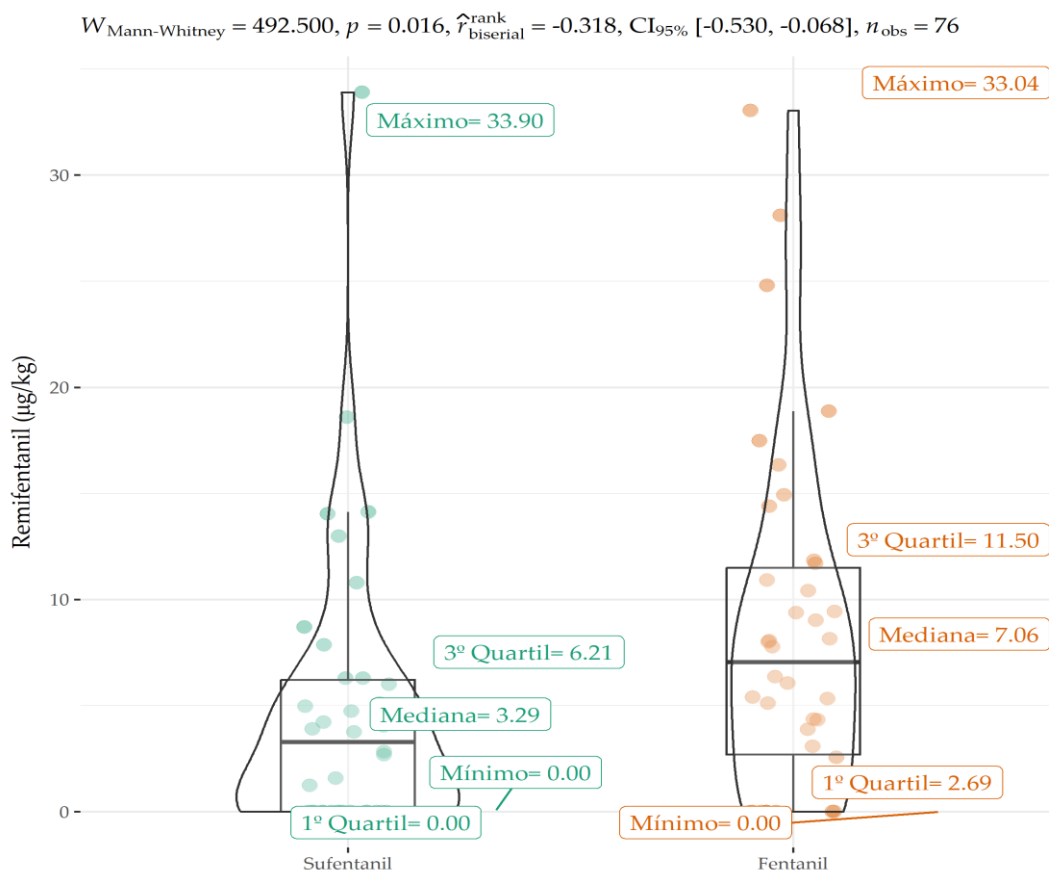
O uso médio de remifentanil por cirurgia foi maior no grupo Fentanil 610,97 µg em comparação ao grupo Sufentanil 336,31 µg (valor-p de 0,015 no Teste de Mann-Whitney e com tamanho de efeito de -0,32). As medianas do uso de remifentanil também diferem, com 534,5 µg no grupo Fentanil [215,5;762,0] e 241,5 µg no grupo Sufentanil [0;461] (Figura 1, Tabela 2).

Figura 1 - Dose de Remifentanil (µg) por cirurgia nos grupos estudados



Em relação à dose de remifentanil (μg) por peso por cirurgia, podemos observar diferença entre os grupos Fentanil e Sufentanil. O grupo Fentanil apresentou uma média de uso de remifentanil de $8,39 \mu\text{g/kg}$ e o grupo Sufentanil uma média de uso de remifentanil de $4,81 \mu\text{g/kg}$. O valor-p associado a essa diferença foi de 0,015. O tamanho do efeito (E) de -0,32. A mediana também reflete essa diferença, com o grupo Fentanil apresentando uma mediana de uso de remifentanil por peso mais alta (mediana = 7,06) em comparação com o grupo Sufentanil (mediana = 3,29). O intervalo interquartil mostra que os dados no grupo Fentanil são mais dispersos variando de 2,69 a 11,50, enquanto no grupo Sufentanil o intervalo interquartil varia de 0 a 6,21 (Figura 2, Tabela 2).

Figura 2 - Dose de Remifentanil ($\mu\text{g/kg}$) nos grupos estudados



Em relação à dose de remifentanil (μg) por peso e por minuto de cirurgia, o grupo Fentanil demonstrou uma média mais alta (média = 0,082) em comparação com o grupo Sufentanil (média = 0,04). O valor-p associado a essa diferença foi de 0,003. O tamanho do efeito (E) de -0,40. A mediana do uso de remifentanil por peso por minuto também foi mais alta no grupo Fentanil (mediana = 0,072) em comparação com o grupo Sufentanil (mediana = 0,028). O intervalo interquartil no grupo Fentanil variou de 0,032 a 0,126, enquanto no grupo Sufentanil variou de 0 a 0,061 (Figura 3, Tabela 2).

Figura 3 - Dose de Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) nos grupos estudados

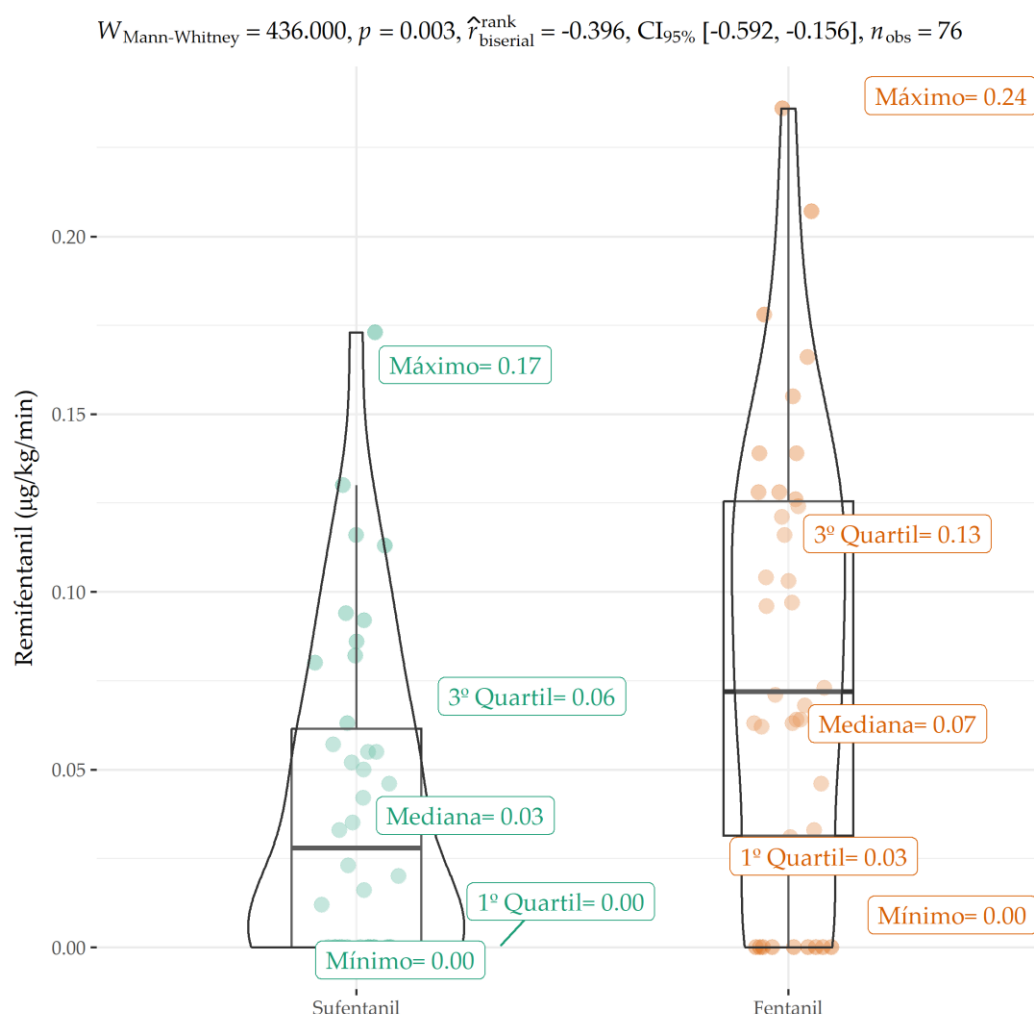


Tabela 2 - Comparações das doses de remifentanil, em microgramas, utilizadas em cada grupo

	Sufentanil (n=38)	Fentanil (n=38)	Total (n=76)	valor-p	E
Remifentanil, Média (DP)	336,31 (456,8)	610,97 (587,82)	473,64 (540,85)	0,015 ^M	-0,32 ^R
<i>Mediana [IIQ]</i>	241,5 [0; 461]	534,5 [215,5; 762,0]	331,5 [0,00; 705,75]		
Remifentanil por peso, Média (DP)	4,81 (6,82)	8,39 (8,09)	6,6 (7,65)	0,015 ^M	-0,32 ^R
<i>Mediana [IIQ]</i>	3,29 [0; 6,21]	7,06 [2,69; 11,50]	4,54 [0; 9,38]		
Remifentanil por peso por minuto, Média (DP)	0,04 (0,045)	0,082 (0,064)	0,061 (0,059)	0,003 ^M	-0,40 ^R
<i>Mediana [IIQ]</i>	0,028 [0; 0,061]	0,072 [0,032; 0,126]	0,055 [0; 0,103]		

Legenda: E – Tamanho de Efeito. DP – Desvio Padrão. M – Teste de *Mann-Whitney*. R – Correlação *Rank-Biserial*. IIQ – Intervalo Interquartil.

No grupo Sufentanil, a dor inicial teve média 0,61 (DP: 2,1). A dor em 15 minutos teve média de 0,82 (DP: 1,98). A dor em 30 minutos teve média de 0,82 (DP: 1,74). A dor em 60 minutos teve média de 0,13 (DP: 0,58). No grupo Fentanil, a dor inicial teve média de 1,24 (DP: 2,68). A dor em 15 minutos teve média de 1,37 (DP: 2,38). A dor em 30 minutos teve média de 0,82 (DP: 1,59). A dor em 60 minutos teve média de 0,11 (DP: 0,45). Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação a essas variáveis (Tabela 3).

Em relação ao uso de morfina, no grupo Sufentanil a média foi de 1,04 miligramas (DP: 1,93) e no grupo Fentanil a média foi de 1,85 miligramas (DP: 2,77). Não foi encontrada uma diferença significativa entre os grupos (Tabela 3).

No grupo Sufentanil, 2 pacientes apresentaram náuseas, 1 vômitos, nenhum com prurido ou depressão respiratória e 3 sedados após 30 minutos. No grupo Fentanil, 5 pacientes apresentaram náuseas, 2 vômitos, nenhum com prurido ou depressão respiratória e 9 sedados após 30 minutos. O paciente foi considerado sedado se após 30 minutos, na sala de recuperação pós-

anestésica, ainda não tivesse atingido o valor 2 na escala de Aldrete e kroulik. Além da baixa incidência, não houve diferença com significância estatística entre os grupos em relação a algum desses efeitos adversos relacionados ao uso de opioides (Tabela 3).

Tabela 3 - Intensidade da dor e consumo de morfina, em miligramas, nos grupos estudados

	Sufentanil (n=38)	Fentanil (n=38)	Total (n=76)	valor-p	E
Dor Inicial, Média (DP)	0,61 (2,1)	1,24 (2,68)	0,92 (2,41)	0,212 ^M	-0,10 ^R
<i>Mediana [IIQ]</i>	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]		
Dor em 15 minutos, Média (DP)	0,82 (1,98)	1,37 (2,38)	1,09 (2,19)	0,271 ^M	-0,10 ^R
<i>Mediana [IIQ]</i>	0 [0; 0]	0 [0; 3]	0 [0; 0]		
Dor em 30 minutos, Média (DP)	0,82 (1,74)	0,82 (1,59)	0,82 (1,65)	0,847 ^M	-0,02 ^R
<i>Mediana [IIQ]</i>	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]		
Dor em 60 minutos, Média (DP)	0,13 (0,58)	0,11 (0,45)	0,12 (0,52)	0,979 ^M	<0,01 ^R
<i>Mediana [IIQ]</i>	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]		
Morfina Total em mg, Média (DP)	1,04 (1,93)	1,85 (2,77)	1,44 (2,4)	0,200 ^M	-0,14 ^R
<i>Mediana [IIQ]</i>	0 [0; 1,5]	0 [0; 3,62]	0 [0; 2,5]		
Náuseas, n (%)	2 (5,26)	5 (13,16)	7 (9,21)	0,428 ^F	-0,28 ^H
Vômitos, n (%)	1 (2,63)	2 (5,26)	3 (3,95)	1,000 ^F	-0,14 ^H
Prurido, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	*	**
Depressão Respiratória, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	*	**
Sedação, n (%)	3 (7,89)	9 (23,68)	12 (15,79)	0,116 ^F	-0,45 ^H

Escores de Dor de acordo com a escala numérica verbal de 0 a 10.

Legenda: E – Tamanho de Efeito. F – Teste Exato de Fisher. H – Tamanho de Efeito h de Cohen. DP – Desvio Padrão. M – Teste de Mann-Whitney. R – Correlação Rank-Biserial. IIQ – Intervalo Interquartil. *Testes de Hipótese não puderam ser calculados devido à ausência de casos. **Tamanhos de efeito não puderam ser calculados devido à ausência de casos.

6 DISCUSSÃO

No nosso estudo, a dose de remifentanil (μg) por peso e por minuto de cirurgia foi maior no grupo Fentanil em comparação ao grupo Sufentanil (valor- $p = 0,003$). A intensidade da dor e o consumo de morfina foram baixos nos dois grupos sem diferença com significância estatística, entretanto o tamanho amostral não foi calculado com esse objetivo. A incidência de efeitos adversos foi baixa nos dois grupos (náuseas, vômitos, prurido, sonolência e depressão respiratória) sem diferença com significância estatística, sendo que tamanho amostral não foi calculado com o objetivo de comparar essa incidência.

O tamanho amostral do nosso estudo foi calculado para, possivelmente, demonstrar diferença, com significância estatística, entre os dois grupos relacionada à utilização de remifentanil no período intraoperatório.

O início e a titulação da dose de remifentanil no intraoperatório foi guiada por protocolo bem definido em relação às variações sustentadas de pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca com manutenção do índice bispectral no intervalo consagrado considerado ideal para realização de anestésias gerais (40 a 60) e o bloqueio neuromuscular foi mantido no plano profundo de acordo com a monitorização com TOF. Os parâmetros de pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca ainda são os mais utilizados para avaliar, indiretamente, a analgesia intraoperatória. Visando uma melhor avaliação da nocicepção no período intraoperatório, foi desenvolvido o monitor Conox® que, de acordo com o parâmetro denominado qNOX, tem a capacidade de determinar a probabilidade de o paciente responder a um estímulo nocivo quando sob efeito

das medicações analgésicas no intraoperatório em pacientes submetidos a anestésias gerais. Todavia, o monitor Conox® e o parâmetro qNOX ainda não estão disponíveis para a prática clínica na maioria dos hospitais do Brasil.

O remifentanil é usado amplamente nas anestésias gerais por não apresentar efeito residual logo após o término da infusão, determinando, especialmente, um despertar do paciente de forma mais rápida ao final da cirurgia (Scott et al., 2005). Entretanto, além da analgesia pós-operatória poder ser prejudicada pela ausência de efeito analgésico desse opioide no pós-operatório, existe uma grande preocupação, na literatura, em buscar estratégias anestésicas visando diminuir a utilização de remifentanil no intraoperatório, visto que fenômenos de hiperalgesia e tolerância opioide estão relacionados à maior dose de remifentanil administrada (Engelhardt et al., 2008). Sendo assim, existe a necessidade de avaliar a eficácia e segurança das estratégias analgésicas que podem ser utilizadas em associação à utilização anestésica de remifentanil, demonstrando a importância do estudo realizado.

Postulou-se que quando opioides de ação curta, tais como o remifentanil, são utilizados em concentrações clinicamente relevantes, ocorre “up regulation” do receptor 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). Dessa forma, a utilização, na indução anestésica, de opioides com maior duração de ação, como sufentanil e fentanil, pode contribuir para diminuição da ocorrência dos fenômenos de hiperalgesia e tolerância, especialmente o sufentanil que determinou, no nosso

estudo, uma menor necessidade de utilização de remifentanil para complementação analgésica no intraoperatório.

Estudos 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). Dessa forma, os fatores que levem à diminuição da dose de remifentanil no intraoperatório, inclusive a utilização de doses tradicionais de outros opioides na indução anestésica, podem, por consequência, contribuir para diminuir a potencial ocorrência de tolerância aguda e hiperalgesia no pós-operatório.

Estudo examinou a dor pós-operatória, a requisição total de opioides e o tempo para solicitar analgesia em pacientes submetidos à cirurgia colorretal, sendo os pacientes randomizados para uma infusão alvo controlada intraoperatória de 3-4 horas de remifentanil ou sufentanil. 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) A meia-vida sensível ao contexto após uma infusão de 3 a 4 horas é cerca de 3 minutos para o remifentanil e 30 minutos

para o sufentanil (Ogura et al., 2013). Outros autores forneceram, como recomendado, um opioide de ação prolongada ao final da cirurgia pela administração de dose padronizada, de acordo com o peso do paciente, de morfina via intravenosa, antes de interromper a infusão de remifentanil. Entretanto, nesse contexto específico, essa estratégia não impediu as consequências negativas da desproteção analgésica abrupta (Munoz et al., 2002). É importante considerar a desproteção analgésica abrupta como uma possível fonte de dor significativa logo após a cirurgia se os requisitos de opioides no intraoperatório dos pacientes foram atendidos principalmente com remifentanil. Dessa forma, a utilização de um opioide de maior duração de ação, seja o sufentanil ou o fentanil, no momento da indução anestésica, como realizado no nosso estudo, pode trazer benefício pela presença de analgesia residual na sala de recuperação pós-anestésica.

Estudo de McDonnell *et al.* (2008) não encontrou diferenças na necessidade de analgésicos no período pós-operatório comparando pacientes que receberam apenas remifentanil com aqueles que receberam remifentanil e morfina durante a anestesia. Estes autores concluíram que a dose de morfina não impediu hiperalgesia induzida por remifentanil. Dessa forma, a utilização de sufentanil, no momento da indução anestésica, levando a menor necessidade de utilização de remifentanil, pode promover condições mais adequadas para o controle da dor no pós-operatório, sendo objetivo do nosso estudo.

O mecanismo responsável pela hiperalgesia induzida por opioide ainda é incerto e novas evidências indicam poder estar relacionado, também, 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., 2016; Kim et al., 2015). Existe a referência 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; Edwards et al., 2014). Nesse aspecto, tanto a administração do sufentanil como a administração do fentanil, no momento da indução anestésica, podem ter impedido a ocorrência desse fenômeno no nosso estudo.

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" quando despertam da anestesia. (Hayhust et al., 2016) Dessa forma, a menor necessidade de infusão contínua de remifentanil, no grupo com indução anestésica realizada com sufentanil, pode determinar a menor possibilidade de ocorrência de hiperalgesia.

Estão sendo utilizadas na anestesia e avaliadas na literatura várias medicações adjuvantes, administradas via endovenosa no intraoperatório, como sulfato de magnésio, agonistas alfa 2 adrenérgicos, bloqueadores beta-adrenérgicos, lidocaína sem vasoconstrictor em infusão contínua e cetamina, justamente, com o intuito de diminuir a necessidade da administração de remifentanil no intraoperatório, além de proporcionar uma melhor analgesia pós-operatória. Todavia, após análises de publicações, foi demonstrado que não existe indicação das medicações adjuvantes citadas em cirurgias de médio porte como colecistectomia por videolaparoscopia (Barazanchi et al., 2018). Dessa forma, a demonstração que opioides utilizados tradicionalmente para indução anestésica desse tipo de cirurgia, como sufentanil e fentanil, podem levar à diminuição do uso intraoperatório de remifentanil, tem significativa importância e a análise comparativa entre esses dois opioides, realizada no nosso estudo, demonstrou que a utilização de sufentanil tem um maior potencial para possibilitar o uso de menores doses de remifentanil como complementação analgésica no intraoperatório.

O uso de anestésicos locais no espaço peridural e os bloqueios de nervos periféricos, também, demonstraram não ter indicação como técnica analgésica associada à anestesia geral em cirurgias de colecistectomia por videolaparoscopia (Barazanchi et al., 2018). Nesse contexto, a observação do nosso estudo que o sufentanil utilizado no momento da indução anestésica, em comparação com o fentanil, tem uma maior capacidade de reduzir a necessidade de utilização de remifentanil para complementação analgésica intraoperatória, em cirurgias de médio porte como colecistectomias por videolaparoscopia, tem importância significativa. Uma das explicações farmacocinéticas para os achados do estudo pode ser o fato do sufentanil ter afinidade pelos receptores opioides maior do que a do fentanil (Koyyalagunta et al., 2011).

Buscando avaliação de outras medicações analgésicas utilizadas no período intraoperatório, encontramos a descrição da metadona com potencial benefício. Por ter longa duração, seu uso vem sendo difundido no tratamento da dor pós-operatória, principalmente nas cirurgias de grande porte. Administrada em dosagens de 0,2 a 0,3 mg/kg, a duração da analgesia varia de 24 a 36h. A metadona tem elevada afinidade pelos receptores μ opioide e apresenta ação antagonista nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Pode ser administrada por via oral, venosa ou parenteral. O uso de metadona é relacionado ao aumento do intervalo QT e arritmias malignas, devendo ocorrer vigilância especial quando administrada no período intraoperatório, pois outras medicações utilizadas na anestesia podem contribuir para ocorrência desse efeito adverso. (Soares et al., 2016)

Foi demonstrado benefício, com o uso de metadona no período intraoperatório, na analgesia pós-operatória de cirurgias cardíacas e procedimentos cirúrgicos em coluna vertebral, os quais apresentam tempo cirúrgico elevado (Gottschalk A et. al, 2011; Kharasch et al., 2011; Carvalho et al., 2018). Alguns estudos sinalizam benefício, em relação à analgesia pós-operatória, do uso de metadona no período intraoperatório em cirurgias de médio porte por videolaparoscopia como colecistectomias, possivelmente, sem aumento de efeitos adversos (Simoni RF et al., 2009; Kharasch et al. 2011). Todavia, o nosso estudo demonstrou que os pacientes, submetidos à cirurgia de colecistectomia por videolaparoscopia, não apresentaram nível de dor significativo e nem consumo elevado de opioides na sala de recuperação anestésica quando utilizado o sufentanil no momento da indução anestésica em associação à administração de analgésicos como dipirona e anti-inflamatórios, sendo realizado o procedimento de infiltração dos portais cirúrgicos com levobupivacaína 0,5%.

Estudo recente demonstrou possível benefício, em relação a determinados aspectos da analgesia no pós-operatório imediato, relacionado ao uso das medicações analgésicas adjuvantes dexmedetomidina, sulfato de magnésio, lidocaína e metadona no intraoperatório quando comparado à indução anestésica realizada com sufentanil em cirurgias bariátricas por videolaparoscopia (Silva et al., 2022). Todavia, as cirurgias bariátricas, habitualmente, têm um tempo cirúrgico mais elevado em relação às cirurgias de colecistectomia por videolaparoscopia. O estudo foi retrospectivo com número muito diferente de pacientes no grupo em que a indução anestésica foi realizada

com sufentanil e manutenção da analgesia complementar com infusão contínua de remifentanil, sendo que o tempo cirúrgico nesse grupo foi significativamente maior na comparação com o grupo em que a anestesia foi realizada com a utilização das medicações analgésicas adjuvantes citadas. Além disso, o estudo demonstrou que no grupo em que foram utilizadas as medicações analgésicas adjuvantes dexmedetomidina, magnésio, lidocaína e metadona, ocorreu maiores níveis de hipotensão arterial sistêmica indesejada, no período intraoperatório, de forma estatisticamente significativa, sendo esse aspecto destacado na conclusão do artigo publicado.

Os resultados de uma série de estudos indicam que o uso intraoperatório de diferentes doses de remifentanil pode influenciar no controle da dor no pós-operatório (Guignard et al., 2000; Joly et al., 2005; Salengros et al., 2010; Shin et al., 2010; Kim et al., 2013) (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). Esses aspectos demonstram a importância da observação, do nosso estudo, que a dose de remifentanil no intraoperatório pode ser reduzida quando a indução anestésica é realizada com sufentanil em comparação a doses equipotentes de fentanil.

Quadro 1 - Maior dose de remifentanil no intraoperatório e agravamento da dor pós-operatória

Autor (ano)	Opioide (via)	Dose	Resultado (momento avaliado)
<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). Hiperalgisia, alodínia
<i>Salengros et al., 2010</i>	Remifentanil (venoso)	(0,19 µg/kg/min) X (0,06 µg/kg/min)	Elevação da hiperalgisia 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>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)

A observação do nosso estudo tem um significado ainda mais importante pelo fato da ocorrência dos fenômenos de tolerância aguda e hiperalgisia induzida por opioide estar descrita mesmo com a exposição a doses clínicas habituais de remifentanil durante o período intraoperatório (Kim et al., 2015), tendo uma maior possibilidade de ocorrência relacionada à maior dose de remifentanil utilizada (Richebe et al., 2011; van Gulik et al., 2012).

Os fenômenos de hiperalgisia e tolerância não são comuns, o que leva à necessidade de um número muito grande de pacientes para análises comparativas, além disso, a comprovação da ocorrência envolve aspectos especiais para demonstração científica, por isso não existiu uma avaliação direta

da ocorrência dos fenômenos no nosso estudo. Todavia, diante da ocorrência de hiperalgesia relacionada ao uso de remifentanil, a dor experimentada pelos pacientes é extremamente desagradável e a analgesia no pós-operatório muito difícil de ser realizada de forma eficaz, levando a prejuízos de saúde aos pacientes, aumento dos gastos hospitalares e aumentando a possibilidade da ocorrência de dor crônica com um quadro de dor aguda não tratado de forma adequada. Dessa forma, estratégias que possibilitem a prevenção da ocorrência de hiperalgesia relacionada ao remifentanil, com a utilização das menores doses possíveis desse opioide no intraoperatório, têm importância destacada.

Outro aspecto de fundamental importância está no fato descrito que a utilização intraoperatória de remifentanil não proporciona analgesia no pós-operatório. Em cirurgias torácicas, abdominais ou ortopédicas, a analgesia com analgésicos simples como dipirona associada a anti-inflamatórios não hormonais, frequentemente, não assegura despertar sem dor, o que torna necessária a administração conjunta de opioide, a realização de bloqueios regionais ou a infiltração local de anestésico antes do final da cirurgia (Albrecht et al, 2000; Kochs et al, 2000). Nesse contexto, a analgesia residual proporcionada tanto pelo sufentanil como pelo fentanil, utilizados no momento da indução anestésica, pode ter uma importância significativa no adequado controle da dor pós-operatória.

No nosso estudo, possíveis efeitos adversos (náuseas, vômitos, prurido, sonolência e depressão respiratória) não tiveram ocorrência significativa em nenhum dos dois grupos. A ocorrência de náuseas e vômitos é um evento

potencialmente esperado em virtude da própria cirurgia de colecistectomia por videolaparoscopia (Andrews et al., 1992; Kenny et al., 1994; Gan et al., 2020), o fato de ter sido realizada anestesia venosa total com propofol em infusão alvo controlada e a administração de dois antieméticos no intraoperatório, provavelmente, contribuiu para a menor incidência de náuseas e vômitos nos dois grupos.

A intensidade da dor pós-operatória, no período da sala de recuperação pós-anestésica, não demonstrou diferença entre os grupos com a maior parte dos pacientes relatando baixos níveis de intensidade dolorosa ou mesmo relatando ausência de dor na sala de recuperação pós-anestésica. Esse fato foi observado em decorrência de termos administrado cetoprofeno e dipirona para todos os pacientes, além de ter sido realizado o procedimento analgésico de infiltração com anestésico local dos portais cirúrgicos que é técnica analgésica indicada para esse tipo de cirurgia (Barazanchi et al., 2018). Outro aspecto de importância está no fato de tanto o sufentanil como o fentanil, administrados no momento da indução anestésica, propiciarem analgesia residual ao término de cirurgias de médio porte como colecistectomias por videolaparoscopia.

A necessidade de administração de morfina na sala de recuperação pós-anestésica, também, não demonstrou diferença com significância estatística pelos motivos relatados que determinaram a não ocorrência de dor importante no período da sala de recuperação pós-anestésica, principalmente em virtude da realização da infiltração dos portais cirúrgicos com o anestésico local levobupivacaína 0,5%.

O tamanho amostral do nosso estudo foi calculado com o objetivo de demonstrar possível diferença com significância estatística em relação à utilização de remifentanil no intraoperatório, sendo demonstrada uma menor necessidade de remifentanil no grupo com a indução anestésica realizada com sufentanil. Na literatura, existe referência que o sufentanil seria de 5 a 10 vezes mais potente do que o fentanil (Lee et al., 2020; Yang et al., 2021; Sagir et al., 2022; Chen W et al., 2024). No nosso estudo, foi utilizado o princípio de que o sufentanil seria 10 vezes mais potente do que o fentanil para o cálculo da equipotência das doses. Dessa forma, mesmo diante da possibilidade do sufentanil não ter a potência dez vezes superior à do fentanil, o que determinaria uma maior dose de sufentanil na indução anestésica para comparação equipotente com o fentanil, foi demonstrada uma redução da necessidade da administração de remifentanil para complementação analgésica no intraoperatório.

Nesse contexto, podemos inferir que a administração de uma maior dose de sufentanil na indução anestésica pode determinar a necessidade de utilização de doses ainda menores de remifentanil no intraoperatório. Essa maior dose de sufentanil pode ser necessária para uma melhor avaliação em termos de equipotência com o fentanil, visto que a literatura descreve uma potência 5 a 10 vezes superior do sufentanil em relação ao fentanil. Essa possibilidade de dose mais elevada de sufentanil na indução anestésica está de acordo com os valores demonstrados na literatura (Sagir et al., 2022).

Outro aspecto, está relacionado ao fato de não ter sido observada diferença nos parâmetros de analgesia pós-operatória na sala de recuperação pós-anestésica e na necessidade de administração de morfina. Além desse resultado ter sido influenciado pelos pacientes terem apresentado baixos níveis de dor nos dois grupos, por termos administrado todas as medicações analgésicas indicadas para esse tipo de cirurgia e termos realizado a infiltração dos portais cirúrgicos com levobupivacaína 0,5%, uma possível maior dose de sufentanil, em relação à dose administrada no nosso estudo, pode determinar, também, uma melhor analgesia no pós-operatório imediato. Destacando que o número de pacientes do nosso estudo não foi calculado com esse objetivo.

Os pontos fortes do nosso estudo estão relacionados à titulação de infusão do remifentanil de acordo com protocolo objetivo e bem estabelecido de variações sustentadas da pressão arterial média e frequência cardíaca, com os anestesiológicos seguindo esse protocolo.

Como limitação, os anestesiológicos, durante o intraoperatório, sabiam se o opioide utilizado no momento da indução anestésica havia sido o fentanil ou o sufentanil. Os anestesiológicos sabiam qual tinha sido o opioide administrado, no momento da indução anestésica, como uma medida de segurança.

Os responsáveis pela avaliação da dor pós-operatória e avaliação dos eventos adversos na sala de recuperação pós-anestésica não sabiam qual havia sido o opioide utilizado na indução anestésica. Porém, o número de pacientes calculado, através do Projeto Piloto, não objetivou detectar diferenças significativas em relação à dor pós-operatória e em relação à ocorrência de

eventos adversos na sala de recuperação pós-anestésica.

O número de pacientes foi calculado para comparar o consumo de remifentanil no intraoperatório entre os dois grupos, pois, comprovadamente na literatura, o fenômeno de hiperalgesia, relacionado ao uso de remifentanil, tem maior chance de ocorrência quanto maior for o uso de remifentanil no intraoperatório. Todavia, como o fenômeno de hiperalgesia tem uma incidência baixa, seria necessário um número de pacientes muito grande para comparação da ocorrência do fenômeno de hiperalgesia entre os grupos, por isso a avaliação da ocorrência de hiperalgesia não foi um objetivo direto do nosso estudo. Além disso, para comprovação de hiperalgesia para fins de trabalho científico, existem critérios de comprovação que não são baseados, apenas, na observação clínica do fenômeno.

7 CONCLUSÕES

Em colecistectomias por videolaparoscopia, a indução anestésica com o sufentanil, em comparação com o fentanil, diminui a necessidade de utilização de remifentanil no intraoperatório.

Em colecistectomias por videolaparoscopia, a indução anestésica com o sufentanil, em comparação com o fentanil, não modificou a intensidade da dor pós-operatória na sala de recuperação pós-anestésica e não modificou a frequência da ocorrência de efeitos adversos no período da sala de recuperação pós-anestésica (náuseas, vômitos, prurido, sonolência e depressão respiratória).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O nosso estudo comparou as doses de sufentanil e fentanil administradas no momento da indução anestésica considerando que, para utilização de doses equipotentes, o sufentanil seria 10 vezes mais potente do que o fentanil. Na literatura, existe a descrição que o sufentanil seria de 5 a 10 vezes mais potente do que o fentanil (Lee et al., 2020; Yang et al., 2021; Sagir et al., 2022; Chen W et al., 2024). Mesmo considerando a maior diferença de potência, descrita na literatura, entre esses opioides para o cálculo das doses, o que pode ter determinado uma menor dose de sufentanil em termos de equipotência quando comparado ao fentanil, o sufentanil determinou benefício na analgesia intraoperatória com menor necessidade de utilização de remifentanil para complementação analgésica no intraoperatório.

Dessa forma, podemos considerar que se utilizarmos uma maior dose de sufentanil para, possivelmente, realmente, existir uma utilização de dose equipotente em relação ao fentanil, esse benefício observado na analgesia intraoperatória, com menor dose necessária de remifentanil para complementação analgésica, pode ser ainda maior. Essa maior dose de sufentanil, também, está de acordo com as doses descritas na literatura e utilizadas na prática clínica (Shafer et al., 1991; Sagir et al., 2022).

Uma maior dose de sufentanil na indução anestésica pode vir a demonstrar diferenças significativas na dor pós-operatória e consumo de morfina na sala de recuperação pós-anestésica. No nosso estudo, existiu uma tendência a menores valores desses dois parâmetros no grupo Sufentanil, porém sem

apresentar diferença com significância estatística. Além disso, o tamanho amostral do nosso estudo não foi calculado com esse objetivo e sim com o objetivo de comparar as doses necessárias de remifentanil no período intraoperatório de acordo com a titulação de infusão seguindo o mesmo protocolo bem definido nos dois grupos.

Outra característica que podemos levar em consideração é a diferença na meia-vida contexto sensível desses dois opioides. O sufentanil apresenta uma meia-vida contexto sensível que permite, se necessário, a administração de doses adicionais desse opioide no intraoperatório sem o prolongamento no tempo de despertar anestésico que acontece quando doses adicionais de fentanil são administradas no intraoperatório pela meia-vida contexto sensível desfavorável do fentanil relacionada a um despertar anestésico prolongado (Albuquerque et al., 2018).

9 REFERÊNCIAS

- Albuquerque MAC, Orosz JEB, Bagatini A. Farmacologia da anestesia venosa. In Magalhães E, Gôveia CS, Moreira LG. Farmacologia Aplicada à Anestesia. 1ª Ed. São Paulo: Fontanele; 2018. p. 269-90.
- 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 Abr;55(4):315-22.
- Albrecht S, Schuttler J, Yarmush J. Postoperative pain management after intraoperative remifentanil. *Anesth Analg*. 1999;89(4):40-5.
- Andrews PL. Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 1992;69(1):2-19.
- Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006;104(3):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(1-2):49-57.
- Argoff CE. Recent management advances in acute postoperative pain. *Pain Pract*. 2014 Jun;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(5):480-6.
- Barazanchi AWH, MacFater WS, Rahiri JL, Tutone S, Hill AG, Joshi GP. Evidence-based management of pain after laparoscopic cholecystectomy: a PROSPECT review update. *Br J Anaesth*. 2018 Oct;121(4):787-803.
- Bonnet F, Marret E. Postoperative pain management and outcome after surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007 Mar;21(1):99-107.
- Bovill JG, Warren PJ, Schuller JL, van Wezel HB, Hoeneveld MH. Comparison of fentanyl, sufentanil, and alfentanil anesthesia in patients undergoing valvular heart surgery. *Anesth Analg*. 1984 Dec;63(12):1081-6.
- Brockmann C, Raasch W, Bastian C. Endocrine stress parameters during TIVA with remifentanil or sufentanil. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2000 Nov;35(11):685-91.
- Carvalho AC, Sebold FJG, Calegari PMG, Oliveira BH, Schuelter-Trevisol F. Comparison of postoperative analgesia with methadone versus morphine in cardiac surgery. *Braz J Anesthesiol*. 2018 Mar-Apr;68(2):122-127.

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 Nov;91(5):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 Feb;18(2):108-12.

Chen W, Guoyang H, Yu H, Xu Y. Comparisons of fentanyl and sufentanil on recovery time after inguinal hernia repair in children: a randomized clinical trial. *BMC Surg*. 2024 Feb;24(1):55.

Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth*. 1999 Sep;46(9):872-7.

Collett BJ. Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br J Anaesth*. 1998 Jul;81(1):58-68.

Crawford MW, Galton S, Naser B. Postoperative morphine consumption in children with sickle-cell disease. *Paediatr Anaesth*. 2006 Feb;16(2):152-7.

Crawford MW, Hickey C, Zaarour C, Howard A, Naser B. Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanil for pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg*. 2006 Jun;102(6):1662-7.

Damen S L, Nieuwenhuijs VB, Joosten W, Houweling P L, Clevers GJ. The Effects of Remifentanil and Sufentanil on the Quality of Recovery After Day Case Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Blinded Trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2004 Apr;14(2):87-92.

De Baerdemaeker LEC, Jacobs S, Pattyn P, Mortier EP, Struys MMRF. Influence of intraoperative opioid on postoperative pain and pulmonary function after laparoscopic gastric banding: remifentanil TCI versus sufentanil TCI in morbid obesity†. *Br J Anaesth*. 2007 Sep;99(3):404-11.

De Winter G, Guerrero S, Mouren S, Baillard C, Bertrand M, Coriat P. Hemodynamic stability during remifentanil or sufentanil anaesthesia in patients undergoing carotid endarterectomy. *Br J Anaesth*. 1999;82(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 remifentanil TCI. A randomized, controlled study. *Br J Anaesth*. 2003 Dec;91(6):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 remifentanil or sufentanil in combination with propofol as anesthesia in adults undergoing nonemergency intracranial surgery: a prospective, randomized, double-blind trial. *Clin Ther*. 2006 Apr;28(4):560-8.

- Doherty TM, Voepel-Lewis T, Christensen RE, Malviya S. Postoperative opioid usage in children receiving Remifentanil versus Sufentanil. *Acute Pain*. 2009;11(3-4):107-11.
- Drdla R, Gassner M, Gingl E, Sandkühler J. Induction of Synaptic Long-Term Potentiation After Opioid Withdrawal. *Science*. 2009 Jul;10:207-10.
- Edwards DA, Chen L. The Evidence for Opioid-Induced Hyperalgesia Today. *Austin J Anesthesia and Analgesia*. 2014;2(4):1024.
- Engelhardt T, Zaarour C, Naser B, Pehora C, de Ruiter J, Howard A, et al. Intraoperative low-dose ketamine does not prevent a remifentanil-induced increase in morphine requirement after pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg*. 2008 Oct;107(4):1170-5.
- Engoren M, Luther G, Fenn-Buderer N. A comparison of fentanyl, sufentanil, and remifentanil for fast-track cardiac anesthesia. *Anesth Analg*. 2001 Oct;93(4):859-64.
- Flacke JW, Bloor BC, Kripke BJ, Flacke WE, Warneck CM, Van Etten AP, et al. Comparison of morphine, meperidine, fentanyl, and sufentanil in balanced anesthesia: a doubleblind study. *Anesth Analg*. 1985 Sep;64(9):897-910.
- Gan TJ, Belani KG, Bergese S, Chung F, Diemunsch P, Habib AS, et al. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg*. 2020 Aug;131(2):411-48.
- Gauzit R, Marty J, Couderc E, Bouyet I, Flaisler B, Desmonts JM. Comparison of sufentanil and fentanyl to supplement N₂O-halothane anesthesia for total hip arthroplasty in elderly patients. *Anesth Analg*. 1991 Jun;72(6):756-60.
- Gerlach K, Uhlig T, Huppe M, Kraatz E, Saager L, Schmitz A, et al. Remifentanil-clonidine-propofol versus sufentanil-propofol anesthesia for coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002 Dec;16(6):703-8.
- Gerlach K, Uhlig T, Huppe M, Nowak G, Schmitz A, Saager L, et al. Remifentanil-propofol versus sufentanil-propofol anaesthesia for supratentorial craniotomy: a randomized trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2003 Oct;20(10):813-20.
- Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg*. 1999 Oct;89(4):7.
- Gottschalk A, Durieux ME, Nemergut EC. Intraoperative methadone improves postoperative pain control in patients undergoing complex spinal surgery. *Anesth Analg*. 2011;112:218-23.
- Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000 Aug;93(2):409-17.
- Hanouz JL, Yvon A, Guesne G, Eustratiades C, Babatasi G, Rouet R, et al. The In vitro effects of remifentanil, sufentanil, fentanyl, and alfentanil on isolated human right atria. *Anesth Analg*. 2001 Sep;93(3):543-9.

Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia: A Clinical Reality. *Anesthesiology*. 2016 Feb;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-remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2007 Mar;98(3):362-5.

Hickey PR, Hansen DD. Fentanyl- and sufentanil-oxygen-pancuronium anesthesia for cardiac surgery in infants. *Anesth Analg*. 1984 Feb;63(2):117-24.

Howie MB, Mcsweeney TD, Lingam RP, Maschke SP. A comparison of fentanyl-O₂ and sufentanil-O₂ for cardiac anesthesia. *Anesth Analg*. 1985 Sep;64(9):877-87.

Iannuzzi E, Iannuzzi M, Cirillo V, Viola G, Parisi R, Cerulli A, et al. Peri-intubation cardiovascular response during low dose remifentanil or sufentanil administration in association with propofol TCI. A double blind comparison. *Minerva Anestesiol*. 2004 Mar;70(3):109-15.

Jeon HR, Chae WS, Lee SJ, Lee JH, Cho SH, Kim SH, et al. A comparison of sufentanil and fentanyl for patient-controlled epidural analgesia in arthroplasty. *Korean J Anesthesiol*. 2011;60:41-46.

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 Jul;103(1):147-55.

Kenny GN. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1994 Jan;49:6-10.

Kharasch ED. Intraoperative methadone: rediscovery, reappraisal, and reinvigoration? *Anesth Analg*. 2011;112:13-6.

Kim DK, Yoon SH, Kim JY, Oh CH, Jung JK, Kim J. Comparison of the Effects of Sufentanil and Fentanyl Intravenous Patient Controlled Analgesia after Lumbar Fusion. *J Korean Neurosurg Soc*. 2017;60:54-9.

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 Feb;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 May-Jun;22(3):62-74.

Kochs E, Cote 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 Feb;84(2):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 Nov;106(1-2):91-9.

Koyyalagunta D, Waldman SD. Opioid Analgesics. In Waldman SD. Pain Management. 2nd Ed. Texas (USA): Elsevier; 2011. p. 890-912.

Lallo A, Billard V, Bourgain JL. A comparison of propofol and remifentanil target-controlled infusions to facilitate fiber optic nasotracheal intubation. *Anesth Analg*. 2009 Mar;108(3):852-7.

Lee HM, Kil HK, Koo BN, Song MS, Park JH. Comparison of sufentanil- and fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic nephrectomy: a prospective, double-blind, randomized-controlled Trial. *Int J Med Sci*. 2020;17(2):207-13.

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 Jan;47(1):84-9.

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 Jun;78(6):653-67.

Maciejewski D. Sufentanil in anaesthesiology and intensive therapy. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2012;44:35-4.

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

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 Dec;55(12):813-8.

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 Jan;86(1):10-23.

Monk JP, Beresford R, Ward A. Sufentanil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*. 1988 Sep;36(3):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 Dec;93(6):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 Jun;88(6):814-8.

Nora FS. Total intravenous anesthesia as a target-controlled infusion: an evolutive analysis. *Braz J Anesthesiol*. 2008;58(2):179-92.

Nora FS, Fortis EAF. Remifentanil: por que precisamos de outro opioide? *Rev Bras Anesthesiol*. 2001 mar-abr;51(2):146-59.

Ogura T, Egan T. Opioid agonists and antagonists. In: Hemmings HC, Egan TD. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Application*, Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 253-271.

Oh SK, Lee IO, Lim BG, Jeong H, Kim YS, Ji SG, Park JS. Comparison of the Analgesic Effect of Sufentanil versus Fentanyl in Intravenous Patient-Controlled Analgesia after Total Laparoscopic Hysterectomy: A Randomized, Double-blind, Prospective Study. *Int J Med Sci*. 2019 Sep 20;16(11):1439-46.

Richebe P, Pouquet O, Jelacic S, Mehta S, Calderon J, Picard W et al. Target-controlled dosing of remifentanyl during cardiac surgery reduces postoperative hyperalgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011 Dec;25(6):917-25.

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

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 remifentanyl plus presurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanyl with postsurgical epidural analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010 Aug;24(4):608-16.

Sanford TJ Jr, Smith NT, Dec-silver H, Harrison WK. A comparison of morphine, fentanyl, and sufentanil anesthesia for cardiac surgery: induction, emergence, and extubation. *Anesth Analg*. 1986 Mar;65(3):259-66.

Sagir AE-HT, Raduka J, Budiansky A, Soliman A, Visos N, Maurtua MA. Sufentanil: Pharmacology and current applications in clinical practice. *J Pharmacol Clin Toxicol*. 2022;10:6.

Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials*. 2010 Mar;24(11):32.

Scott LJ, Perry CM. Remifentanyl: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs*. 2005;65(13):1793-823.

Shin SW, Cho AR, Lee HJ, Kim HJ, Byeon GJ, Yoon JW et al. Maintenance anaesthetics during remifentanyl-based anaesthesia might affect postoperative pain control after breast cancer surgery. *Br J Anaesth*. 2010 Nov;105(5):661-7.

Silva LMD, Ho AMH, Oliveira DR, Abib ACV, Silveira SQ, Aranha AB, et al. Comparison of three intraoperative analgesic strategies in laparoscopic bariatric surgery: a retrospective study of immediate postoperative outcomes. *Braz J Anesthesiol*. 2022 Sep-Oct;72(5):560-66.

Soares RS, de Carvalho LTE, Tavares AL. Metadona no tratamento da dor pós-operatória. *Rev Med Minas Gerais*. 2016; 26 (7):34-7.

RF Simoni, AMSA Pereira, RS Borega, DCP Simões. Continuous infusion of remifentanyl versus sufentanil in videolaparoscopic surgeries. A comparative study. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008;58(3):193-201.

Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AMSA, Abreu MP, Cangiani LH, Zemi G. Effectiveness of the use of methadone and clonidine for intraoperative control of immediate postoperative pain after remifentanil. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009;59:421-30.

Suhitharan T, Subramani S, Win MTM, Sulaiman WB, Johar NB, Chi OB. Effect of remifentanil on the recovery profile after head and neck surgeries: A prospective study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2018 Jul-Sep;34(3):307-313.

Sung TY, Jee YS, Cho SA, Huh I, Lee SJ, Cho CK. Comparison of the effects of intraoperative remifentanil and sufentanil infusion on postoperative pain management in robotic gynecological surgery: a retrospective cohort study. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2023 Oct;18(4):376-381.

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 Oct;109(4):616-22.

Vianna PTG. Anestesia Venosa Total. In Cangiani LM, Posso IP, Potério GMB, Nogueira CS. *Tratado de Anestesiologia* 6ª Ed. SAESP; 2007. p. 1115-1123.

White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg*. 2005 Nov;101(5):5-S22.

Yang Li, Bijia Song, Zhen Li, Jingjie Wan, Man Luo, Wenxin Wei, Junchao Zhu. Comparison of the Effects of Sufentanil and Fentanyl on Postoperative Sleep Quality of Children Undergoing Tonsillectomy and Adenotomy: A Randomized Controlled Trial. *Nature and Science of Sleep*. 2021;13:821-28.

Zhao M, Joo DT. Enhancement of spinal N-methyl- D-aspartame receptor functions by remifentanil action at delta-opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance. *Anesthesiology*. 2008 Aug;109(2):308-17.

Apêndice 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AVALIAÇÃO DA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA EM PACIENTES SUBMETIDOS À COLECISTECTOMIA POR VIDEOLAPAROSCOPIA SOB ANESTESIA GERAL COM INDUÇÃO ANESTÉSICA REALIZADA UTILIZANDO SUFENTANIL OU FENTANIL. ESTUDO CLÍNICO COMPARATIVO, PROSPECTIVO E RANDOMIZADO.

Eu, _____, R.G: _____, declaro, por meio deste termo, que recebi o convite e concordei em participar da pesquisa intitulada acima desenvolvida no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe e pelo Departamento de Anestesiologia da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Fui informado(a) pelo pesquisador _____ que poderei contactar / consultar os responsáveis pelo estudo a qualquer momento que julgar necessário.

Afirmo que aceitei participar por minha própria vontade, sem receber qualquer incentivo financeiro e com a finalidade exclusiva de colaborar para o sucesso da pesquisa. Fui informado(a) dos objetivos estritamente acadêmicos do estudo, que, em linhas gerais, é o de avaliar o benefício da utilização de um tipo de analgésico no início do ato anestésico no controle da dor após a cirurgia. Compreendi que ao aceitar participar desta pesquisa não será realizada nenhuma modificação no tratamento usual proposto pelos médicos responsáveis pelo meu cuidado. Entendi que a participação na pesquisa implicará no questionamento, durante o período pós-operatório, sobre qualidade de analgesia recebida e da ocorrência de possíveis efeitos adversos relacionados ao uso da medicação analgésica que será a mim administrado(a). Fui informado(a) de que não será realizada nenhuma coleta de exames além daqueles já solicitados, rotineiramente, por meus médicos.

Fui assegurado(a) de que todas as informações que vier a fornecer a esta pesquisa serão tratadas de modo confidencial e que o acesso e a análise dos dados coletados se farão apenas pela equipe envolvida no estudo.

Estou ciente de que, caso eu tenha dúvida ou sinta prejudicado(a), poderei contatar o pesquisador responsável ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe.

O pesquisador desta pesquisa ofertou, para mim, uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Paciente: _____

Nome do responsável pelo paciente: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

TESTEMUNHAS (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

Aracaju, ____ de _____ de ____

Apêndice 2 - FICHAS UTILIZADAS NA COLETA DE DADOS

NOME:		DATA DE NASCIMENTO:
PESO:	ALTURA:	ENFERMARIA:
SEXO: () MASCULINO () FEMININO		LEITO:
Registro HU:		Cirurgia:
Estado Físico (ASA):		Data do preenchimento desta ficha:

PACIENTE PREENCHEU TODOS OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- ☐ Sim
☐ Não

NÃO PREENCHEU NENHUM CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

- ☐ Sim
☐ Não

EM CASO DE RESPOSTA AFIRMATIVA PARA AS 2 PERGUNTAS ANTERIORES, OFERECER TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Paciente concordou com TCLE

- ☐ Sim
☐ Não

Etiqueta do paciente

Ficha da Sala de Cirurgia

**PREENCHER SOMENTE PARA OS PACIENTES INCLUÍDOS
NO ESTUDO**

Número do paciente	Número do envelope
--------------------	--------------------

GRUPO DE TRATAMENTO SORTEADO:

☐ GF: GRUPO FENTANIL

☐ GS: GRUPO SUFENTANIL

Data: ____/____/____

Início da Anestesia: ____:____	Fim da Anestesia: ____:____
Início da Cirurgia: ____:____	Fim da Cirurgia: ____:____
Consumo de Propofol:	Consumo de Remifentanil (se necessário):
Abertura ocular espontânea: ____:____	Admissão na SRPA: ____:____

Complicações durante a cirurgia:

Responsável pelo preenchimento: _____

Anexo 1 - TERMO DE RESPONSABILIDADE DE UTILIZAÇÃO DE DADOS

Ao

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe - UFS

Nós, pesquisadores responsáveis pela pesquisa intitulada **AVALIAÇÃO DA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA EM PACIENTES SUBMETIDOS À COLECISTECTOMIA POR VIDEOLAPAROSCOPIA SOB ANESTESIA GERAL COM INDUÇÃO ANESTÉSICA REALIZADA UTILIZANDO SUFENTANIL OU FENTANIL. ESTUDO CLÍNICO COMPARATIVO, PROSPECTIVO E RANDOMIZADO**, declaramos que:

Estamos cientes e assumimos o compromisso de cumprir os termos da Resolução CNS Nº 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde / Ministério da Saúde e todas as demais resoluções complementares.

Assumimos o compromisso de zelar pela privacidade e pelo sigilo das informações obtidas e utilizadas para o desenvolvimento da pesquisa.

As informações obtidas no desenvolvimento deste trabalho serão utilizadas apenas para se atingir os objetivos previstos nesta pesquisa e não serão utilizadas para outras pesquisas sem o devido consentimento do referido Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Os dados obtidos ao final da pesquisa serão arquivados pelos pesquisadores que também serão responsáveis pelo descarte dos materiais e dados depois de vencidos cinco anos do término da pesquisa.

Não há qualquer acordo restritivo à divulgação pública dos resultados. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos através de apresentação em encontros ou periódicos científicos, quer sejam favoráveis ou não, respeitando-se sempre a privacidade e os direitos individuais dos sujeitos da pesquisa.

O CEP será comunicado da suspensão ou do encerramento da pesquisa por meio de relatório apresentado anualmente ou na ocasião da suspensão ou do encerramento da pesquisa com a devida justificativa.

Aracaju, __ de _____ de 20__.

Anexo 2 - PARECERES DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

1) APROVAÇÃO DO CEP EM 06 DE NOVEMBRO DE 2020 (período da pandemia)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 4.383.278
CAAE: 29267920.7.0000.5546

Título da Pesquisa: Avaliação da analgesia pós-operatória em pacientes submetidos à colecistectomia por videolaparoscopia sob anestesia geral com indução anestésica realizada utilizando sufentanil ou fentanil. Estudo clínico comparativo, prospectivo e randomizado.

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES – EBSEH

Versão: 3

Pesquisador: DANIEL CARVALHO DE MENEZES

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

2) APROVAÇÃO DO CEP EM 15 DE MARÇO DE 2022 (Projeto Piloto)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 5.291.435
CAAE: 29267920.7.0000.5546

Título da Pesquisa: Avaliação da analgesia pós-operatória em pacientes submetidos à colecistectomia por videolaparoscopia sob anestesia geral com indução anestésica realizada utilizando sufentanil ou fentanil. Estudo clínico comparativo, prospectivo e randomizado.

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES – EBSEH

Versão: 4

Pesquisador: DANIEL CARVALHO DE MENEZES

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

3) APROVAÇÃO DO CEP EM 10 DE MAIO DE 2023 (Complemento do Projeto)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 6.050.544
CAAE: 29267920.7.0000.5546

Título da Pesquisa: Avaliação da analgesia pós-operatória em pacientes submetidos à colecistectomia por videolaparoscopia sob anestesia geral com indução anestésica realizada utilizando sufentanil ou fentanil. Estudo clínico comparativo, prospectivo e randomizado.

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES – EBSEH

Versão: 5

Pesquisador: DANIEL CARVALHO DE MENEZES

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Anexo 3 - REGISTRO DA PESQUISA NA REDE NACIONAL DE ENSAIOS CLÍNICOS

O Projeto teve aprovação na Plataforma ReBEC com ID RBR-2xg3qct.

BRASIL

[Ir para o conteúdo \[1\]](#) [Ir para o menu \[2\]](#) [Habilitar alto contraste \[3\]](#)

ReBEC

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

Visualizador

Submissão

Sumário

Panel Inicial

Nova submissão

Ajudar

Sumário

Identificação

Anexos

Patrocinadores

Condições de saúde

Intervenção

Recrutamento

Desenho do Estudo

Desfechos

Contatos

Resumos dos Resultados

Termo de Compartilhamento

Título

Status

Modificações da última versão

Avaliação da Redução da Dor após cirurgia em pacientes submetidos a Cirurgia por Vídeo de Retirada da Vesícula Biliar sob Anestesia Geral com Início da Anestesia utilizando Sufentanil ou Fentanil, estudo clínico comparativo, prospectivo e randomizado

approved

PASSO	NOME	STATUS	ALTERADO
1	Identificação	Completo	
2	Anexos	Completo	
3	Patrocinadores	Completo	
4	Condições de Saúde	Completo	
5	Intervenção	Completo	
6	Recrutamento	Completo	
7	Desenho de Estudo	Completo	
8	Desfechos	Completo	
9	Contatos	Completo	
10	Resumos de Resultados	Completo	
11	Termo de Compartilhamento	Completo	

Total de Ensaios Clínicos: 13738.

Existem 6645 ensaios clínicos registrados.

Existem 3801 ensaios clínicos recrutando.

Existem 219 ensaios clínicos em análise.

Existem 4876 ensaios clínicos em rascunho.

cadastre um novo usuário

notícias

sobre

ajuda

contato

equipe

links úteis

glossário