



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

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



ARTIGO CIENTÍFICO

Sufentanil durante a indução da anestesia intravenosa total à base de remifentanil: ensaio clínico randômico



Daniel C. Menezes^a, Edison I.O. Vidal^b, Cesar M. Costa^b, Glenio B. Mizubuti^c, Anthony M.H. Ho^c, Guilherme A.M. Barros^d e Fernanda B. Fukushima^{Id d,*}

^a Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

^b Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Medicina Interna, Botucatu, SP, Brasil

^c Queen's University, Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, Kingston, Canadá

^d Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Anestesiologia, Botucatu, SP, Brasil

Recebido em 9 de setembro de 2018; aceito em 5 de dezembro de 2018

Disponível na Internet em 24 de julho de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Dor aguda;
Dor;
Opioide;
Anestesia intravenosa
total

Resumo

Justificativa: A dor pós-operatória é uma grande preocupação quando o remifentanil é usado para anestesia intravenosa total devido à sua meia-vida ultracurta. Os opioides de ação mais longa, como o sufentanil, têm sido usados durante a indução de anestesia intravenosa total à base de remifentanil como um meio de superar essa deficiência. Porém, a eficácia e segurança de tal estratégia ainda precisam de evidências advindas de ensaios clínicos randômicos. Portanto, objetivamos avaliar a eficácia analgésica e a segurança pós-operatória de uma dose única de sufentanil administrada durante a indução de anestesia intravenosa total à base de remifentanil.

Métodos: Quarenta pacientes eletivamente agendados para cirurgia abdominal aberta foram randomizados para receber anestesia intravenosa total à base de remifentanil, com ou sem uma dose única de sufentanil, após a indução da anestesia. Avaliamos o consumo de morfina no pós-operatório, administrado através de uma bomba de analgesia controlada pelo paciente. Os escores de dor autorrelatados e a ocorrência de náusea, vômito, prurido, agitação, sonolência e depressão respiratória também foram avaliados até dois dias após a cirurgia.

Resultados: A diferença média entre os grupos sufentanil e controle em relação ao consumo de morfina em sala de recuperação pós-anestesia e após 12, 24 e 48 horas da cirurgia foi de -7,2 mg (IC 95%: -12,5 a -2,1, $p < 0,001$), -3,9 mg (IC 95%: -11,9 a 4,7, $p = 0,26$), -0,6 mg (IC 95%: -12,7 a 12,7, $p = 0,80$) e -1,8 mg (IC 95%: -11,6 para 15,6, $p = 0,94$), respectivamente. Não houve diferença significativa tanto nos escores de dor autorrelatados, quanto na incidência de eventos adversos entre os grupos.

* Autor para correspondência.

E-mail: f.fukushima@unesp.br (F.B. Fukushima).

KEYWORDS

Acute pain;
Pain;
Opioid;
Total intravenous
anesthesia

Conclusão: Nossos achados sugerem que a administração de sufentanil durante a indução de anestesia intravenosa total à base de remifentanil está associada à redução do consumo de opioides no pós-operatório imediato.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Sufentanil during anesthetic induction of remifentanil-based total intravenous anesthesia: a randomized controlled trial**Abstract**

Background: Postoperative pain represents an important concern when remifentanil is used for total intravenous anesthesia because of its ultrashort half-life. Longer acting opioids, such as sufentanil, have been used during induction of remifentanil-based total intravenous anesthesia as a means to overcome this shortcoming. However, the effectiveness and safety of such strategy still lacks evidence from randomized clinical trials. Hence, we aimed to assess the postoperative analgesic efficacy and safety of a single dose of sufentanil administered during the induction of remifentanil-based total intravenous anesthesia.

Methods: Forty patients, scheduled for elective open abdominal surgery, were randomized to receive remifentanil-based total intravenous anesthesia with or without a single dose of sufentanil upon induction. We assessed the postoperative morphine consumption administered through a patient-controlled analgesia pump. Self-reported pain scores and the occurrence of nausea, vomiting, pruritus, agitation, somnolence and respiratory depression were also assessed up to 2 days after surgery.

Results: The mean difference between the sufentanil and control groups regarding morphine consumption in the post-anesthetic care unit and at 12, 24 and 48 h after surgery were -7.2 mg (95%CI: -12.5 to -2.1 , $p < 0.001$), -3.9 mg (95%CI: -11.9 to 4.7 , $p = 0.26$), -0.6 mg (95%CI: -12.7 to 12.7 , $p = 0.80$), and -1.8 mg (95%CI: -11.6 to 15.6 , $p = 0.94$), respectively. Neither self-reported pain nor the incidence of adverse events were significantly different between groups at any time point.

Conclusion: Our findings suggest that the administration of sufentanil during induction of remifentanil-based total intravenous anesthesia is associated with decreased early postoperative opioid consumption.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O remifentanil tem um perfil farmacocinético/dinâmico peculiar, caracterizado por rápido início de ação (1–2 min) com rápido equilíbrio entre o plasma e a biofase^{1,2} e pelo metabolismo extenso por esterases, resulta em uma meia-vida ultracurta (3–10 min) e recuperação rápida mesmo após infusão prolongada. Portanto, sua vantagem clínica mais importante é o despertar rápido, sem efeitos residuais significativos, logo após o término da infusão.² Contudo, devido ao seu rápido metabolismo, os pacientes submetidos à anestesia venosa total (*Total Intravenous Anesthesia* – TIVA) à base de remifentanil podem apresentar dor pós-operatória intensa e, geralmente, requerem outros analgésicos potentes durante e/ou após a cirurgia.^{3,4}

Uma estratégia para superar a falta de analgesia residual do remifentanil envolve a administração de opioides de ação mais longa, como o sufentanil, durante a indução e, às vezes, manutenção da TIVA à base de remifentanil. No entanto, nenhum ensaio clínico randômico prévio

avaliou a eficácia e segurança dessa estratégia. Além disso, há razão para ver essa estratégia com ceticismo porque, embora a meia-vida terminal de sufentanil seja longa (em horas, h) (de 2,4 a 12,8 h),⁵ sua meia-vida sensível ao contexto é curta (cerca de 20 min para as infusões de 1 h).^{6–8} Portanto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia analgésica pós-operatória e a segurança do sufentanil administrado em dose única durante a indução de TIVA à base de remifentanil.

Métodos

Este foi um ensaio clínico controlado, randômico e duplo-cego de fase IV. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local e assinatura em termo de consentimento livre e esclarecido foi obtida de todos os participantes do estudo. O estudo foi registrado antes da inscrição dos pacientes no ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov>) (NCT01777100; principal pesquisadora: Fernanda B. Fukushima; data do registro: 28 de janeiro de 2013). O recrutamento dos pacientes

ocorreu entre 26 de abril de 2013 e 20 de fevereiro de 2015 e os pacientes foram acompanhados por dois dias após a cirurgia. Este manuscrito está em conformidade com a declaração do Consort.⁹ O estudo terminou após o número pré-planejado de pacientes concluir o acompanhamento proposto.

Critérios de inclusão

Pacientes adultos (idade igual ou superior a 18 anos), com estado físico ASA 1–3 (de acordo com a classificação da *American Society of Anesthesiologists* – ASA), submetidos à cirurgia abdominal eletiva a céu-aberto com TIVA planejada.

Critérios de exclusão

Pacientes planejados para outra técnica anestésica diferente de TIVA.

Pacientes com alergia ao tramadol, metamizol, propofol, rocurônio, dexametasona, sufentanil, remifentanil ou morfina.

Autorrelato de uso do grupo de drogas que promovem a indução extensa do citocromo P450 (carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, tabaco, fenitoína ou *Hypericum perforatum*) nos sete dias anteriores à cirurgia.

Consumo habitual de álcool acima de dois drinques por dia para mulheres e quatro drinques por dia para homens.

Uso de drogas ilícitas nos 30 dias anteriores à cirurgia.

Protocolo do estudo

Os pacientes foram convidados a participar do estudo no dia anterior à cirurgia e receberam instruções para o uso da bomba de analgesia controlada pelo paciente (*Patient-Controlled Analgesia* – PCA). Usamos uma sequência aleatória simples gerada por computador para designar os pacientes a um dos dois braços de tratamento. A alocação dos pacientes foi feita por meio de envelopes opacos, lacrados e sequencialmente numerados, pareados com os pacientes de acordo com sua ordem de inclusão no estudo. A coordenadora do estudo (FBF) ficou responsável pela geração da sequência aleatória e por sua ocultação em envelopes opacos numerados. Um assistente da pesquisa ficou responsável pela inscrição dos participantes no dia anterior à cirurgia. Ao chegar ao centro cirúrgico, um assistente da pesquisa alocaria cada paciente de acordo com o próximo envelope lacrado com as informações sobre o grupo para o qual o paciente havia sido designado.

Os pacientes foram randomicamente designados para um dos dois grupos:

Grupo sufentanil: os pacientes receberam indução anestésica com uma dose única de sufentanil ($0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$) por via intravenosa (IV). Cinco minutos após a administração de sufentanil, uma infusão alvocontrolada de propofol foi iniciada com vistas a um índice bispectral (*Bispectral Index* – BIS) entre 40 e 50. Uma infusão de remifentanil ($0,1\text{--}0,3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) foi imediatamente iniciada logo que uma elevação de 10% dos valores basais foi observada na pressão arterial média ou um BIS de 40–50 para frequência cardíaca foi observado.

Grupo controle: os pacientes receberam indução anestésica com infusão contínua de remifentanil ($0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) por 5 min, seguida por uma dose de manutenção de $0,1\text{--}0,3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e infusão alvocontrolada de propofol com vistas a um BIS de 40–50.

Na sala de operação, todos os pacientes receberam infusão de lactato de ringer e 10 mg de dexametasona após a indução anestésica. Quando um BIS ≤ 50 foi alcançado, os pacientes de ambos os grupos receberam rocurônio ($0,6 \text{mg.kg}^{-1}$) para facilitar a intubação traqueal. Os pacientes foram ventilados com uma mistura de $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ e FiO_2 de 0,4. A monitoração dos pacientes foi feita de forma contínua com ECG, pressão arterial não invasiva, BIS e oximetria de pulso. Para ambos os grupos, a taxa de infusão de remifentanil foi ajustada de acordo com as mudanças na pressão arterial média e na frequência cardíaca. Quando um aumento de 10% foi observado na pressão arterial média ou na frequência cardíaca, a infusão de remifentanil foi aumentada em $0,1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Inversamente, quando uma redução de 10% foi observada na pressão arterial média ou na frequência cardíaca, a infusão de remifentanil foi reduzida em $0,1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

A infusão de remifentanil foi interrompida após a conclusão do procedimento cirúrgico nos pacientes de ambos os grupos. Todos os pacientes receberam analgesia IV com metamizol (1 g) e tramadol (100 mg), aproximadamente 30 min antes da conclusão do procedimento. O bloqueio neuromuscular foi revertido com sugamadex para atingir uma sequência de quatro estímulos $>0,9$ e a extubação traqueal foi feita após a abertura dos olhos e na presença de ventilação espontânea.

Todos os pacientes receberam metamizol IV (1 g a cada 6 h) e tramadol (100 mg a cada 6 h), bem como morfina via PCA (dose *bolus* de 1 mg com intervalo de bloqueio de 10 min). Após o despertar da anestesia, todos os pacientes que relataram dor intensa (8–10 na escala de classificação verbal) e/ou apresentaram sinais de dor intensa (p. ex.: agitação, contração facial muscular, gemidos) receberam uma dose de morfina em *bolus* de 3 mg.

Avaliação basal

Comparamos os pacientes no início do estudo em relação a idade, sexo, índice de massa corporal, estado físico ASA, tipo e duração do procedimento cirúrgico.

Desfechos

Registramos os valores da pressão arterial média e da frequência cardíaca dos pacientes nos seguintes momentos: na fase basal; após a indução da anestesia; após a intubação traqueal; no início da operação e, posteriormente, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 e 60 min após a incisão cirúrgica inicial; após a conclusão da cirurgia e imediatamente após a extubação traqueal. Também registramos a duração da anestesia e o intervalo de tempo entre a conclusão do procedimento cirúrgico e o despertar (abertura espontânea dos olhos) em minutos.

Também avaliamos os pacientes aos 15, 30 e 60 min na Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA), na alta da SRPA

e nas manhãs do primeiro e segundo dias de pós-operatório para os seguintes desfechos:

Consumo de morfina

Escala de avaliação verbal da dor de 0–10 (0 = ausência de dor e 10 = pior dor imaginável).

Ocorrência de náusea, vômito, prurido, sedação, agitação e depressão respiratória.

A depressão respiratória foi definida como menos de 10 movimentos respiratórios por minuto. Usamos a Escala de Sedação de Ramsay para avaliar a sedação e a agitação.¹⁰ O desfecho primário pré-especificado foi o consumo de morfina 24 h após a cirurgia.

Quando os pacientes receberam um *bolus* de 3 mg de morfina após o despertar da anestesia, essa dose foi considerada no consumo total de morfina a partir de 0 a 15 min na SRPA.

Ceguidade

Os pacientes, os avaliadores dos resultados e o pesquisador responsável pelas análises estatísticas eram cegos para a alocação dos pacientes nos diferentes grupos de tratamento.

Análise estatística

Apresentamos um resumo da estatística descritiva expressa em números totais e porcentagens para as proporções, médias e desvios-padrão para os dados contínuos. Usamos diferenças padronizadas para avaliar os desequilíbrios entre as características iniciais dos dois grupos. Examinamos visualmente os histogramas das variáveis ordinais e contínuas para verificar se a distribuição dos dados era normal. Como nenhuma dessas distribuições era normal, usamos uma análise autossustentável (*bootstrap*) não paramétrica, com base no método corretor do viés acelerado (*Bias-corrected and accelerated*), para calcular os intervalos de confiança e os valores de *p* para as diferenças médias entre os grupos de tratamento referentes ao consumo de morfina e escores de dor no pós-operatório mediante a geração de 10.000 réplicas dos dados.^{11,12} Calculamos as razões de risco com intervalos de confiança de 95% para as comparações da incidência de eventos adversos relacionados aos opioides.¹³ Todas as análises foram feitas com base na intenção de tratar. Adotamos um valor de 0,05 para a significância estatística. Usamos o programa R versão 3.3.2¹⁴ para as análises estatísticas. Dentro do programa R, usamos o *package wBoot* versão 1.0.3 (<https://CRAN.R-project.org/package=wBoot>) para as análises *bootstrap* descritas acima.

Tamanho da amostra

Calculamos um tamanho para a amostra de 40 indivíduos, com base em uma diferença estimada no consumo de morfina de 10 mg em 24 h após a cirurgia, um desvio-padrão de 9 mg e um valor alfa de 0,05 para a significância estatística em um teste *t* bicaudal com 80% de potência.¹⁵

Desvios do protocolo

Todos os pacientes que se queixaram ou apresentaram sinais de dor intensa ao despertar da anestesia receberam um *bolus* de 3 mg de morfina IV. Essa dose não fazia parte de nosso protocolo original e foi instituída porque, quando fizemos o teste-piloto do protocolo, alguns pacientes relataram dor intensa que não foi adequadamente aliviada pela dose planejada de 1 mg via PCA. Os pacientes do teste piloto não foram incluídos nas análises finais.

Resultados

Havia 21 pacientes no grupo sufentanil e 19 no grupo controle. A [figura 1](#) mostra o fluxograma dos participantes em cada fase do estudo. Na fase basal do estudo, não houve diferença clinicamente significativa entre os grupos em relação a idade, sexo, índice de massa corporal, estado físico ASA, tipo e duração dos procedimentos cirúrgicos ([tabela 1](#)).

A duração da anestesia foi semelhante entre os grupos sufentanil (206 min, DP=58 min) e controle (195 min, DP=52 min), com uma diferença média de 11 min (IC 95% –21,8 a 45,8; *p*=0,53). O tempo até o despertar e o tempo total na SRPA também foram semelhantes entre os grupos, com diferenças médias de 0,2 min (IC 95% –4,1 a 4,4; *p*=0,70) e –5,4 min (IC 95% –25,7 a 12,9; *p*=0,50), respectivamente. O número de horas entre o fim da cirurgia e a avaliação dos desfechos pelo pesquisador no 1º e 2º dias de pós-operatório também foi semelhante entre os grupos, com uma diferença média de 1,4 h (IC 95% –0,8 a 6,3; *p*=0,74) e 1,6 h (IC 95% –0,6 a 6,6; *p*=0,68), respectivamente. Durante o período intraoperatório não houve diferenças clínicas ou estatísticas entre os grupos quanto à pressão arterial média e frequência cardíaca ([fig. 2](#)).

Enquanto 11 (58%) dos 19 pacientes do grupo controle sentiram dor intensa na chegada à SRPA e precisaram de *bolus* de 3 mg de morfina, apenas três (14%) dos 21 pacientes do grupo sufentanil sentiram dor semelhante (RR=0,25, IC 95% 0,08–0,75; *p*=0,007). A [tabela 2](#) mostra o consumo de morfina no pós-operatório em diferentes momentos e a [tabela 3](#) descreve as avaliações da dor pós-operatória. A [tabela 4](#) mostra a frequência de náusea, vômito, prurido, sedação, agitação e depressão respiratória após a cirurgia. Todos os níveis de sedação na SRPA foram leves, corresponderam ao nível 3 de Ramsay (isto é, os pacientes respondiam apenas a comandos).

Discussão

O principal achado do presente estudo é que uma única dose baixa de sufentanil durante a indução da TIVA à base de remifentanil diminui de modo significativo o consumo de morfina (média de 7,2 mg) durante o período pós-operatório imediato, mas não 12, 24 e 48 h após a cirurgia, comparado à TIVA à base apenas de remifentanil. Esse efeito representa uma melhor analgesia e foi mais pronunciado durante os primeiros 15 min após a admissão na SRPA. Esse achado pode parecer contraintuitivo, considerando a meia-vida sensível ao contexto de sufentanil (20 min) para infusões de 1 h.⁵ De fato, um estudo farmacocinético ante-

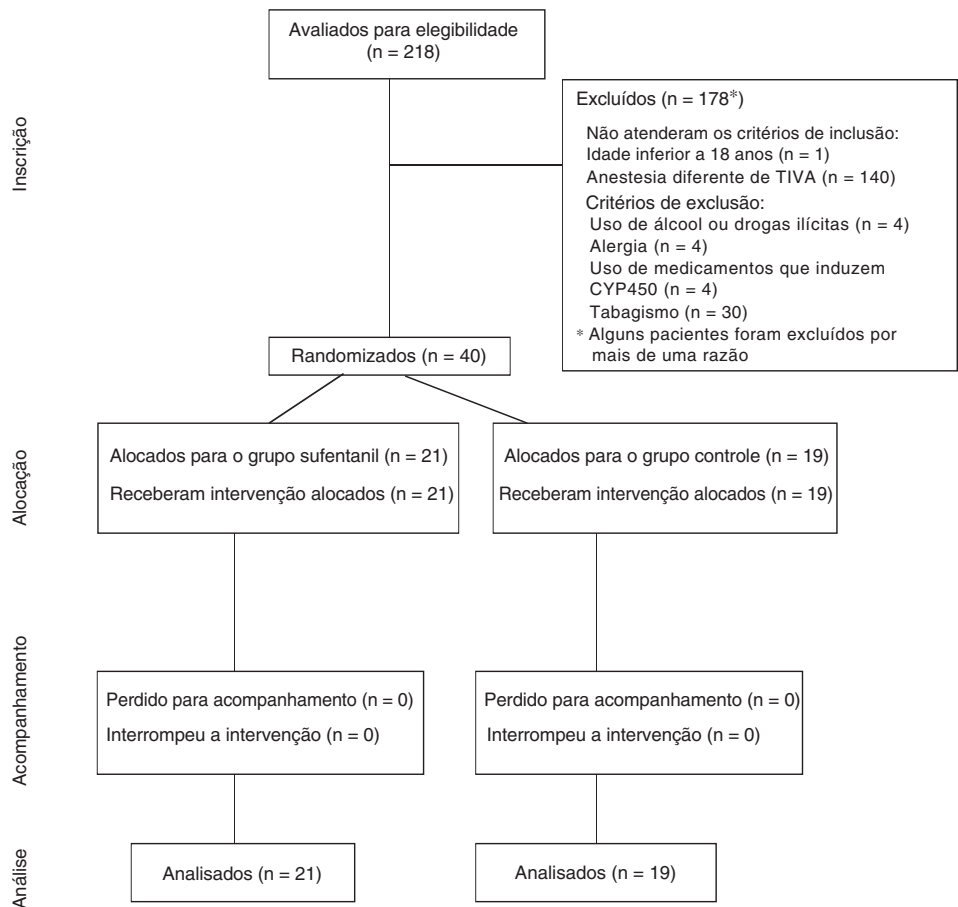


Figura 1 Fluxograma dos participantes em cada etapa do estudo.

Tabela 1 Características basais e tipos de procedimentos cirúrgicos feitos de acordo com o grupo de tratamento			
Características basais	Grupo sufentanil	Grupo controle	Diferença padronizada
Idade (anos) ^a	52,2 (10,1)	52,0 (16,4)	0,04
Mulheres ^b	16 (76,2%)	16 (84,2%)	0,20
Índice de massa corporal ^a	28,1 (5,3)	26,8 (2,5)	0,05
ASA ^b			0,72
ASA 1	10 (47,6%)	15 (78,9%)	
ASA 2	10 (47,6%)	4 (21,1%)	
ASA 3	1 (4,8%)	0	
Procedimentos cirúrgicos ^b			0,67
Colecistectomia	4 (19,0%)	7 (36,8%)	
Histerectomia	13 (61,9%)	11 (57,9%)	
Gastrectomia	1 (4,8%)	1 (5,3%)	
Esplenectomia	1 (4,8%)	0 (0%)	
Laparotomia exploratória	2 (9,5%)	0 (0%)	
Tempo cirúrgico ^a (min)	157,4 (53,1)	140,5 (41,1)	0,07

^a Dados expressos em média (desvio-padrão).
^b Dados expressos em número absoluto (%).
ASA, classificação do estado físico da American Society of Anesthesiologists.

rrior que avaliou as concentrações plasmáticas de sufentanil em pacientes cirúrgicos após um único *bolus* de 5 µg.kg⁻¹, descobriu que sua concentração caiu 98% após 30 minutos da administração.⁶ Porém, nossos resultados são consistentes

com a longa meia-vida de eliminação terminal do sufentanil, que varia de 2,7 a 12,8h,⁶⁻⁸ e com a descoberta de que a concentração sérica mínima efetiva de sufentanil para analgesia varia muito entre os pacientes, mas geralmente fica

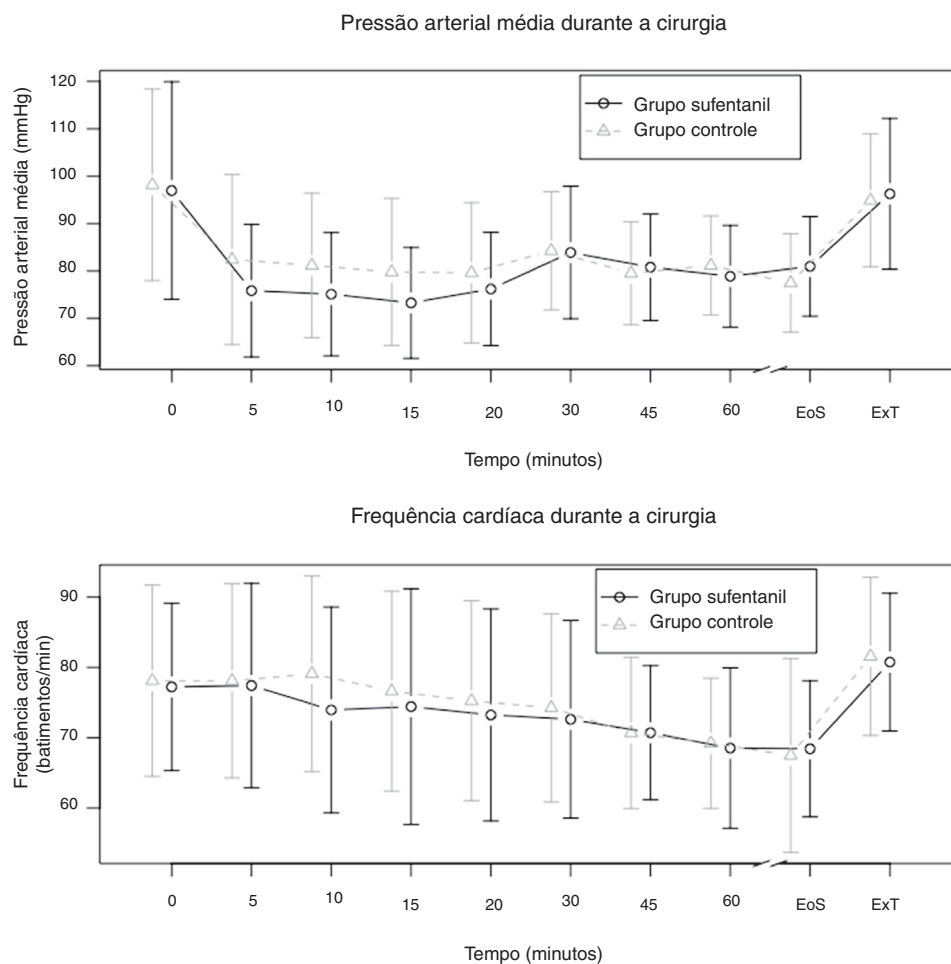


Figura 2 Variações da pressão arterial média e da frequência cardíaca durante a anestesia.

Tabela 2 Consumo de morfina após a cirurgia

Consumo de morfina	Média (DP) do grupo sufentanil	Média (DP) do grupo controle	Diferença média (IC 95%) ^a	p ^a
Na SRPA				
0–15min	2,1 (2,0)	5,3 (3,1)	–3,2 (–4,9 a –1,8)	< 0,001
16–30min	1,9 (1,7)	2,8 (2,7)	–0,9 (–2,4 a 0,3)	0,20
31–60min	2,3 (2,5)	3,8 (3,3)	–1,5 (–3,3 a 0,23)	0,12
61 min até alta da SRPA	2,5 (3,1)	4,1 (4,0)	–1,6 (–3,8 a 0,5)	0,17
Total na SRPA	8,8 (7,0)	16,0 (10,1)	–7,2 (–12,5 a –2,1)	< 0,001
12h pós-cirurgia	20,6 (13,4)	24,5 (12,7)	–3,9 (–11,9 a 4,7)	0,26
24h pós-cirurgia	32,3 (21,9)	32,9 (19,3)	–0,6 (–12,7 a 12,7)	0,80
48h pós-cirurgia	41,1 (20,9)	39,3 (20,9)	1,8 (–11,6 a 15,6)	0,94

SRPA, Sala de Recuperação Pós-Anestésica.

^a Valores de p e IC de 95% foram calculados com a análise autossustentável não paramétrica com base no método corretor do viés acelerado.

acima de $0,03 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,¹⁶ um nível que deve ter estado presente na maioria de nossos pacientes do grupo sufentanil no pós-operatório imediato, de acordo com os dados farmacocinéticos relatados por Bovill et al.⁶ Portanto, é admissível que pacientes submetidos a procedimentos mais curtos (ou menos dolorosos) também possam se beneficiar de uma dose

única de sufentanil. É importante ressaltar que o melhor perfil analgésico na SRPA não foi associado a uma maior incidência de efeitos adversos ou atraso no despertar. Até onde sabemos, este é o único estudo a avaliar o uso de sufentanil ou outros opioides durante a indução anestésica de TIVA à base de remifentanil.

Tabela 3 Dor pós-cirúrgica medida por uma escala de 0 a 10 de avaliação verbal da dor

Dor pós-cirúrgica	Média (DP) do grupo sufentanil	Média (DP) do grupo controle	Diferença média (IC 95%) ^a	p ^a
<i>Na SRPA</i>				
15min	5,6 (3,4)	6,6 (4,2)	-1,0 (-3,2 a 1,4)	0,10
30min	5,2 (3,3)	5,8 (4,1)	-0,6 (-2,9 a 1,7)	0,17
60min	4,2 (3,5)	5,3 (3,9)	-1,1 (-3,3 a 1,2)	0,07
Na alta da SRPA	1,8 (2,6)	2,4 (3,0)	-0,6 (-2,4 a 1,1)	0,06
1º dia de pós-operatório	1,6 (2,0)	1,2 (2,2)	0,6 (-1,0 a 1,6)	0,35
2º dia de pós-operatório	1,2 (1,9)	1,2 (1,8)	0,0 (-1,0 a 1,2)	0,10

SRPA, Sala de Recuperação Pós-Anestésica.

^a Valores de *p* e IC de 95% foram calculados usando a análise autossustentável não paramétrica com base no método corretor do viés acelerado.**Tabela 4** Frequência de náusea, vômito, prurido, sedação, agitação e depressão respiratória após a cirurgia

Eventos adversos	Grupo sufentanil	Grupo controle	Razão de risco (IC 95%)	p
<i>Na SRPA</i>				
Náusea	3 (14,3%)	6 (31,6%)	0,45 (0,13-1,56)	0,21
Vômito	0 (0%)	1 (5,2%)	0,30 (0,01-7,02)	0,46
Prurido	0 (0%)	1 (5,2%)	0,30 (0,01-7,02)	0,46
Sedação	10 (47,6%)	4 (21,1%)	2,26 (0,85-6,02)	0,10
Agitação	7 (33,3%)	8 (42,1%)	0,79 (0,35-1,77)	0,48
Depressão respiratória	1 (4,8%)	1 (5,2%)	0,91 (0,06-13,50)	1
<i>Entre alta da SRPA e avaliação no 2º dia de pós-operatório</i>				
Náusea	0 (0%)	3 (15,9%)	0,13 (0-0,36)	0,17
Vômito	2 (9,5%)	1 (5,2%)	1,81 (0,18-18,39)	0,94
Prurido	1 (4,8%)	2 (10,5%)	0,45 (0,05-4,60)	0,60
Sedação	0 (0%)	0 (0%)	0,91 (0,02-43,71)	1,00
Agitação	0 (0%)	0 (0%)	0,91 (0,02-43,71)	1,00
Depressão respiratória	0 (0%)	0 (0%)	0,91 (0,02-43,71)	1,00

SRPA, Sala de Recuperação Pós-Anestésica.

Um teste-piloto do nosso protocolo nos levou a permitir a administração de morfina em *bolus* de 3 mg após o despertar, já que alguns pacientes relataram dor intensa, apesar da analgesia preventiva com tramadol e metamizol. Infelizmente, não foi possível comparar os escores de dor ao despertar por causa da sedação residual. No entanto, o fato de a proporção de pacientes que precisou de morfina em *bolus* de 3 mg ao despertar ter sido quatro vezes menor no grupo sufentanil é consistente com a melhoria da analgesia no pós-operatório imediato fornecida por uma dose única de sufentanil na indução de TIVA à base de remifentanil.

Apesar de o consumo de morfina pelos pacientes do grupo sufentanil ter sido menor durante os primeiros minutos na SRPA, os escores de dor não diferiram entre os grupos quando avaliados 15 min após a admissão na SRPA e nas avaliações subsequentes. Várias razões podem explicar essa divergência. Primeiro, os autorrelatos da intensidade da dor foram restritos às sensações dos pacientes em momentos específicos (p. ex.: aos 15 min e aos 30 min) e não intervalados (p. ex.: de 0 a 15 min) e, portanto, podem refletir o efeito analgésico cumulativo das doses de morfina administradas via PCA antes de cada avaliação. Segundo, as diferenças no consumo de opioides e nos escores de dor autorrelatados foram descritas e atribuídas a uma miríade de fatores

que variam desde a variabilidade interindividual na sensibilidade aos opioides e na percepção da dor até o treinamento dos pacientes sobre o uso de PCA.^{17,18} Terceiro, a potência do estudo não foi suficiente para detectar diferenças no consumo de morfina além dos primeiros 15 min.

Este estudo tem várias limitações. Em primeiro lugar, qualquer efeito de sufentanil na analgesia pós-operatória deve ser mais significativo nos primeiros minutos/horas após a cirurgia (com base na farmacocinética); porém, adotamos o consumo de morfina em 24 h de pós-operatório como nosso desfecho primário. Em segundo lugar, embora as doses de remifentanil adotadas no presente estudo possam induzir tolerância a opioides e hiperalgesia,¹⁹ não incluímos tais entidades como desfechos. Em terceiro lugar, o tamanho da amostra foi pequeno e pouco heterogêneo, envolveu principalmente adultos de meia-idade, ASA 1-2, submetidos a várias cirurgias abdominais abertas com duração média de 150 min. Portanto, nossos resultados não podem ser generalizados para outros grupos de pacientes. Em quarto lugar, o tamanho de nossa amostra pode ter fornecido poder insuficiente para avaliar cada resultado secundário. Em quinto lugar, o nosso protocolo anestésico incluiu o N₂O, que não é uma prática padrão para TIVA. Contudo, é improvável que o uso de N₂O tenha comprometido nossos resultados,

já que fazia parte do protocolo anestésico para ambos os grupos. Por fim, não fizemos ajustes para comparações múltiplas considerando todos os desfechos secundários. No entanto, existem alguns argumentos fortes contra o uso rotineiro de valores p e intervalos de confiança ajustados para comparações múltiplas em ensaios clínicos. Como argumentado por Rothman,²⁰ o ajuste para comparações múltiplas reduz a probabilidade de erros do Tipo I em detrimento do aumento da probabilidade de erros do Tipo II, o que deve ser considerado ilógico sem alguma consideração sobre a frequência estimada de cada tipo de erro. Apesar disso, mesmo considerando os equívocos comuns em relação aos testes de significância estatística e ajustes para comparações múltiplas,²¹ o menor consumo de morfina na SRPA pelo grupo sufentanil permaneceria significativo mesmo após a correção para 50 comparações múltiplas com o método conservador de Bonferroni.²²

Estudos futuros que avaliem o sufentanil ou outras estratégias anestésicas na indução de TIVA à base de remifentanil devem definir seu desfecho primário relativo à analgesia nos primeiros minutos após o despertar, envolver amostras maiores de pacientes para aumentar o poder estatístico para a avaliação dos desfechos secundários, fazer análises de custo-efetividade e avaliar a ocorrência de hiperalgesia e tolerância aguda a opioides.

Conclusão

Nosso estudo fornece evidências de que o uso de uma dose baixa de sufentanil durante a indução anestésica de TIVA à base de remifentanil está associado à redução do desconforto ao despertar da anestesia e à diminuição do consumo de opioides no pós-operatório imediato, mas não 12, 24 e 48 h após a cirurgia, comparado à TIVA à base de remifentanil.

Financiamento

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) [grants 2012/16372-1 e 2012/18170-7].

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Aos colegas do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu pelo apoio.

Referências

1. Shafer S, Varvel J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology*. 1991;74:53–63.
2. Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg*. 1999;89:S7–14.
3. Derrode N, Lebrun F, Levron J-C, et al. Influence of peroperative opioid on postoperative pain after major abdominal surgery: sufentanil TCI versus remifentanil TCI. A randomized, controlled study. *Br J Anaesth*. 2003;91:842–9.
4. Albrecht S, Fechner J, Geisslinger G, et al. Postoperative pain control following remifentanil-based anaesthesia for major abdominal surgery. *Anaesthesia*. 2000;55:315–22.
5. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*. 1992;76:334–41.
6. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL, et al. The pharmacokinetics of sufentanil in surgical patients. *Anesthesiology*. 1984;61:502–6.
7. Gepts E, Shafer SL, Camu F, et al. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology*. 1995;83:1194–204.
8. Hudson RJ, Bergstrom RG, Thomson IR, et al. Pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesthesiology*. 1989;70:426–31.
9. Antes G. The new CONSORT statement. *BMJ*. 2010;340:c1432.
10. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ*. 1974;2:656–9.
11. Davison AC, Hinkley DV. Bootstrap methods and their application. Cambridge: Cambridge University Press; 1997.
12. Chernick MR, LaBudde RA. An introduction to bootstrap methods with applications to R. Hoboken, N.J.: Wiley; 2011.
13. Altman DG, Machin D, Bryant TN, et al. Statistics with confidence: confidence intervals and statistical guidelines. 2nd ed. London: BMJ Books; 2000.
14. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing; 2016 [Online]. Disponível: <http://www.r-project.org/>
15. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum; 1988.
16. Lehmann KA, Gerhard A, Horrichs-Haermeyer G, et al. Postoperative patient-controlled analgesia with sufentanil: analgesic efficacy and minimum effective concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1991;35:221–6.
17. Kadic L, van Haren FG, Wilder-Smith O, et al. The effect of pregabalin and s-ketamine in total knee arthroplasty patients: a randomized trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32:476–82.
18. Kissin I. Patient-controlled-analgesia analgesimetry and its problems. *Anesth Analg*. 2009;108:1945–9.
19. Yu EH, Tran DH, Lam SW, et al. Remifentanil tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long-term pain? *Anaesthesia*. 2016;71:1347–62.
20. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*. 1990;1:43–6.
21. Rothman KJ. Six persistent research misconceptions. *J Gen Intern Med*. 2014;29:1060–4.
22. Feise RJ. Do multiple outcome measures require p -value adjustment? *BMC Med Res Methodol*. 2002;2:8.