

Eficácia do Emprego da Metadona ou da Clonidina no Intraoperatório para Controle da Dor Pós-Operatória Imediata após Uso de Remifentanil *

Efficacy of Intraoperative Methadone and Clonidine in Pain Control in the Immediate Postoperative Period after the Use of Remifentanil

Ricardo Francisco Simoni, TSA ¹, Luiz Marciano Cangiani, TSA ², Antônio Márcio Sanfim Arantes Pereira, TSA ³, Múcio Paranhos Abreu, TSA ⁴, Luis Henrique Cangiani, TSA ⁵, Guilherme Zemi ⁶

RESUMO

Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AMSA, Abreu MP, Cangiani LH, Zemi G - Eficácia do Emprego da Metadona ou da Clonidina no Intraoperatório para Controle da Dor Pós-Operatória Imediata após Uso de Remifentanil.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Por suas características farmacocinéticas, o remifentanil não promove efeito analgésico residual no pós-operatório imediato. O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia da metadona e da clonidina no controle da dor pós-operatória de intervenções cirúrgicas videolaparoscópicas sob anestesia venosa total com infusão alvo-controlada de remifentanil.

MÉTODO: Participaram deste estudo aleatório, duplamente encoberto e placebo-controlado, 126 pacientes com idade entre 18 e 65 anos, ASA PS 1 e 2 de ambos os sexos, que estavam previamente programados para a realização de intervenções cirúrgicas laparoscópicas. Após venopunção, os pacientes receberam por via venosa cetoprofeno e dipirona. A indução e manutenção da anestesia foram realizadas com infusão alvo-controlada de remifentanil e propofol. Antes do início da operação, os pacientes recebiam por via venosa a solução contendo metadona 0,1 mg.kg⁻¹ (grupo metadona), clonidina 2,0 µg.kg⁻¹ (grupo clonidina) ou solução fisiológica a 0,9% (grupo placebo). Na sala de recuperação pós-anestésica, a dor pós-operatória foi avaliada através da escala numérica verbal (ENV). Foi considerado paciente sem dor quando a ENV ≤ 2 e paciente com dor quando ≥ 3.

RESULTADOS: A incidência de dor no grupo metadona foi significativamente menor em relação ao grupo clonidina e grupo placebo (11,

21 e 23, respectivamente; $p < 0,02$). Não houve diferença significativa na incidência de dor entre pacientes do grupo clonidina e placebo.

CONCLUSÕES: Em relação ao controle da dor pós-operatória de intervenções cirúrgicas videolaparoscópicas sob anestesia venosa total com uso de remifentanil, o emprego da metadona foi mais eficaz que a clonidina; e usar clonidina não foi melhor que não usar.

Unitermos: ANALGÉSICOS: clonidina, metadona; DOR: pós-operatória

SUMMARY

Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AMSA, Abreu MP, Cangiani LH, Zemi G – Efficacy of Intraoperative Methadone and Clonidine in Pain Control in the Immediate Postoperative Period after the Use of Remifentanil.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Due to its pharmacokinetic characteristics, remifentanil does not promote residual analgesia in the immediate postoperative period. The objective of this study was to compare the efficacy of methadone and clonidine in the control of postoperative pain of videolaparoscopic surgeries under total intravenous anesthesia with target-controlled remifentanil infusion.

METHODS: One hundred and twenty-six patients, ages 18 to 65 years, ASA I and II, of both genders, scheduled for laparoscopic surgeries, participated in this randomized, double-blind, placebo-controlled study. After venipuncture, intravenous ketoprofen and dypirone were administered. Target-controlled infusion of remifentanil and propofol was used for induction and maintenance of anesthesia. Before beginning the procedure, an intravenous solution containing 0.1 mg.kg⁻¹ of methadone (methadone group), 2.0 µg.kg⁻¹ of clonidine (clonidine group), or NS (placebo group) was administered. In the post-anesthetic care unit, postoperative pain was evaluated by the Verbal Numeric Scale (VNS). Absence of pain was defined as a score ≤ 2, and pain as a score of ≥ 3.

RESULTS: The incidence of pain in the methadone group was significantly lower than in the clonidine and placebo groups (11, 21, and 23, respectively; $p < 0.02$). Significant differences in the incidence of pain in the placebo and clonidine groups were not observed.

CONCLUSIONS: Methadone was more effective than clonidine in the control of postoperative pain in videolaparoscopic surgeries under total intravenous anesthesia with remifentanil; and using clonidine was not better than not using it.

Keywords: ANALGESICS: clonidine, methadone; PAIN: postoperative,

* Recebido da (**Received from**) Departamento de Anestesiologia e Terapia da Dor da Fundação Centro Médico de Campinas, SP

1. Presidente do Comitê de Anestesia Venosa da SBA; Corresponsável CET/SBA do Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas
2. Corresponsável CET/SBA do Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas; Chefe do Departamento de Anestesiologia e Terapia da Dor do Centro Médico de Campinas
3. Anestesiologista; Corresponsável CET/SBA do Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas
4. Corresponsável CET/SBA do Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas; Membro Comissão Científica da SAESP
5. Anestesiologista do Centro Médico de Campinas
6. ME₃ do CET/SBA do Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas

Apresentado (**Submitted**) em 10 de novembro de 2008
Aceito (**Accepted**) para publicação em 31 de março de 2009

Endereço para correspondência (**Correspondence to**):
Dr. Ricardo F Simoni
Rua Alzira de Aguiar Aranha, 552
13084-768 Campinas, SP
E-mail: ricaboss@gmail.com

INTRODUÇÃO

As técnicas cirúrgicas videolaparoscópicas possibilitaram melhor evolução pós-operatória com conseqüente curta permanência hospitalar com ou sem pernoite. A utilização da analgesia multimodal com dexametasona no pré-operatório, infiltração da ferida cirúrgica com anestésico local e anti-inflamatório não hormonal geralmente é suficiente para controlar a dor pós-operatória, não havendo necessidade do uso rotineiro de analgésico opioide ¹. Porém, a dor pós-operatória é mais intensa na primeira hora, especialmente em pacientes com pneumoperitônio residual ².

O desenvolvimento de anestésicos venosos com curta meia-vida de eliminação, volume de distribuição restrito e metabolização órgão-independente permitiu fácil titulação da anestesia no intraoperatório, curto tempo de despertar e extubação precoce com segurança. O remifentanil é um opioide com essas características, fato que lhe confere meia-vida contexto-dependente extremamente curta (4 a 6 minutos), a despeito do tempo de duração da sua infusão ³.

Essa grande vantagem no período intraoperatório transforma-se em desvantagem na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) quando o problema passa a ser o controle da dor pós-operatória. Por suas características farmacocinéticas, o remifentanil não promove efeito analgésico residual no pós-operatório imediato ¹. Além disso, alguns autores advertem para o potencial risco de desenvolvimento de hiperalgia pós-operatória e tolerância aguda secundária ao emprego do remifentanil, o que pode aumentar tanto a incidência quanto a intensidade da dor no pós-operatório ⁴⁻¹⁰. Sua ocorrência pode ser precoce e se manifesta até mesmo após infusões com baixas doses ($0,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) e de curta duração (30 minutos) ¹¹. No entanto, estudos mostraram que a utilização de agente antagonista dos receptores NMDA, concomitante ao emprego do remifentanil, diminuiria ou evitaria seu desenvolvimento e, conseqüentemente, o controle da dor pós-operatória seria mais efetivo ¹¹⁻¹³.

A metadona é um opioide de latência e duração prolongada, pouco utilizada na prática anestésica diária. Quando utilizada por via venosa, sua potência analgésica é semelhante à da morfina. Possui meia-vida de eliminação de 24 horas, podendo variar entre 13 a 50 horas. Entretanto, a duração de seu efeito analgésico é de 4 a 8 horas. A dose recomendada é de $0,10$ a $0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Doses repetidas podem gerar acúmulo do fármaco devido à discrepância entre a meia-vida plasmática e a duração do efeito analgésico ¹⁴. O isômero *R*(-) da metadona possui atividade μ -agonista, enquanto seu isômero *S*(+) é quase inativo nesse receptor. Porém, esse isômero possui atividade antagonista nos receptores NMDA. Conseqüentemente, existe um sinergismo entre os isômeros *R*(-) e *S*(+) da metadona na promoção do efeito antinociceptivo ¹⁵. Não foram encontrados estudos na literatura sobre a utilização da metadona para controle da dor pós-operatória após o uso de remifentanil.

Quando empregada em doses usuais por via venosa, a clonidina promove sedação, analgesia e efeito simpaticolítico entre 10 a 30 minutos ¹⁶⁻¹⁸, e o tempo de ação analgésica varia de acordo com a dose ¹⁹⁻²¹. O sinergismo entre α_2 -agonistas e opioides foi demonstrado em vários estudos ^{22,23}. Em técnica de anestesia inalatória padronizada sem o uso de opioide, é necessária a utilização de clonidina no intraoperatório na dose de $3,0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ em *bolus* seguida da infusão de $0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ para que o controle da analgesia no pós-operatório seja eficaz e tenha baixa incidência de efeitos adversos (bradicardia e hipotensão arterial) ^{18,24}. Entretanto, doses baixas de clonidina ($1,0$ a $2,0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) podem ser efetivas quando utilizadas em conjunto com opioides ^{25,26}. Estudo em voluntários sadios mostrou que, quando administrada durante a infusão de remifentanil, a clonidina diminuiu a intensidade do efeito antianalgésico e a área de hiperalgia após infusão de remifentanil ¹¹.

O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia da metadona e da clonidina no controle da dor no pós-operatório imediato de intervenções cirúrgicas videolaparoscópicas sob anestesia venosa total com infusão alvo-controlada de remifentanil. A hipótese testada foi se a metadona é mais eficaz que a clonidina no controle da dor pós-operatória nessa situação.

MÉTODO

Após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da instituição e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo paciente, participaram deste estudo aleatório, duplamente encoberto e placebo-controlado 126 pacientes com idade entre 18 e 65 anos, ASA PS 1-2 de ambos os sexos, que estavam previamente programados para realização de intervenções cirúrgicas videolaparoscópicas não ginecológicas. O tamanho da amostra foi baseado em estudo piloto prévio. Considerando que a incidência de dor no grupo placebo foi de 60%, a força de análise com alfa de 1% e beta de 20% mostrou que para a redução na incidência de dor para 25% seriam necessários 42 pacientes por grupo. Foram excluídos do estudo pacientes em uso de álcool ou drogas ilícitas, em uso crônico de inibidores H_2 , antidepressivos tricíclicos ou bloqueadores de canal de cálcio, pacientes com doença psiquiátrica, demência ou com hipersensibilidade aos fármacos relacionados ao estudo.

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente de maneira duplamente encoberta em três grupos iguais: grupo metadona (GM), grupo clonidina (GC) e grupo placebo (GP). Antes de começar o estudo, foi gerada uma tabela de números randômicos por computador especificando-se o grupo para qual cada paciente seria alocado após ser integrado ao estudo. Para cada paciente, um envelope opaco foi preparado, selado e numerado sequencialmente contendo o grupo que o paciente foi alocado. Antes da indução da anestesia, outro anestesiológista não envolvido no procedimento anestésico abria o envelope e preparava uma seringa

com 10 mL de solução contendo metadona, clonidina ou solução fisiológica. Nenhum outro anestesiológico envolvido no controle da anestesia ou na coleta de dados tinha conhecimento do grupo do paciente. Em caso de emergência, o anestesiológico responsável pelo procedimento estava habilitado a abrir o estudo. Não foi realizada medicação pré-anestésica nos pacientes.

Todos os pacientes foram monitorados com pressão arterial média não invasiva (PAM), cardioscópio, oxímetro de pulso (SpO₂), índice bispectral (BIS) e capnógrafo após intubação traqueal.

Após venopunção, os pacientes receberam, por via venosa, cetoprofeno (1,5 mg.kg⁻¹) e dipirona (30 mg.kg⁻¹) em 10 minutos. A reposição volêmica foi realizada com solução de Ringer com lactato 10 mL.kg⁻¹ antes da realização do pneumoperitônio e 5,0 mL.kg⁻¹.h⁻¹ no intraoperatório.

A indução da anestesia foi realizada com infusão alvo-controlada (IAC) de remifentanil e propofol na dose-alvo de 6,0 ng.mL⁻¹ e 4,0 µg.mL⁻¹, respectivamente. Após perda da consciência observada pela perda do reflexo córneo-palpebral e confirmada pelo índice bispectral (BIS < 60), administrava-se cisatracúrio (0,15 mg.kg⁻¹) para facilitar a intubação traqueal. Imediatamente após a intubação traqueal, a dose-alvo de remifentanil era reduzida para 3,0 ng.mL⁻¹, enquanto a dose-alvo de propofol foi reduzida para a faixa de 2,0 a 3,5 µg.mL⁻¹ com o objetivo de manter o BIS entre 40 e 50.

Cinco minutos antes do início da operação, os pacientes recebiam por via venosa a solução contendo metadona 0,1 mg.kg⁻¹ no grupo GM, clonidina 2,0 µg.kg⁻¹ no grupo GC ou solução fisiológica no grupo GP.

Ao início da operação, a dose-alvo de remifentanil era aumentada para 5,0 ng.mL⁻¹ e variava no intraoperatório com o objetivo de manter a PAM ± 15% da PAM inicial, enquanto a dose-alvo de propofol variava para manter o BIS entre 40 e 50.

A PAM e a FC foram observadas nos seguintes momentos: na entrada do paciente na sala de operação, após a indução

da anestesia, a intubação traqueal, a realização do pneumoperitônio, 10, 20 e 30 minutos após o pneumoperitônio, ao final da operação e após a extubação traqueal.

Ao término do procedimento, o bloqueio neuromuscular residual foi revertido com atropina (10 µg.kg⁻¹) e neostigmina (20 µg.kg⁻¹). As infusões de remifentanil e propofol foram então desligadas. O pneumoperitônio foi desfeito sem haver esforço adicional para completa remoção do gás da cavidade abdominal.

Foram registrados o tempo de operação, tempo de despertar (abertura ocular espontânea e/ou BIS ≥ 70), dose total de remifentanil infundida pelo peso de massa magra do paciente e dose total de propofol pelo peso corporal total. Os pacientes foram extubados na sala de operação e encaminhados para a sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) com oxigênio administrado através de cateter nasal.

Na SRPA, a dor pós-operatória foi avaliada através da escala numérica verbal (ENV). Foi considerado paciente sem dor quando a ENV ≤ 2 e paciente com dor quando ENV ≥ 3. Administrava-se tramadol (1,5 mg.kg⁻¹), por via venosa, como analgésico de resgate se o paciente relatasse dor. Também foi observada a incidência de náuseas e vômitos (NVPO). Todos os pacientes permaneceram na SRPA por duas horas no mínimo.

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em médias e desvio padrão e avaliadas pela Análise da Variância (ANOVA). O teste de Scheffé foi realizado como teste *post hoc*. As variáveis de contagem (proporções) foram avaliadas pelo teste Qui-quadrado. Foi considerada diferença significativa quando p fosse menor que 0,05.

RESULTADOS

Os dados demográficos e o tipo de operação de ambos os grupos estão expressos na tabela I. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao consumo médio de propofol, valores de BIS no intraoperatório e o tempo médio

Tabela I – Dados Demográficos, Morfométricos e Tipo de Operação

	Grupo Metadona	Grupo Clonidina	Grupo Placebo	p
Idade (anos)	45 ± 12	42 ± 15	40 ± 10	0,1232
Peso (kg)	79 ± 16	75 ± 16	76 ± 17	0,4469
Altura (cm)	168 ± 11	166 ± 10	166 ± 9	0,4044
Massa magra (kg)	55 ± 10	52 ± 11	51 ± 10	0,2942
Sexo (M/F)	16/26	13/29	11/31	0,4986
Estado físico (ASA PS 1/2)	35/7	34/8	30/12	0,3716
Tipo de Operação				0,6292
Colecistectomias	32	35	35	
Hérnia Hiatal	10	7	7	

Valores expressos em Média ± DP ou número de pacientes

Tabela II – Consumo de Remifentanil e Propofol, Dados Hemodinâmicos, Tempo de Cirurgia, Tempo de Despertar e Incidência de Náuseas e Vômitos no Pós-Operatório (NVPO)

	Grupo Metadona	Grupo Clonidina	Grupo Placebo	p
Remifentanil ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	0,245 \pm 0,055	0,236 \pm 0,059 *	0,268 \pm 0,059	0,0377
Propofol ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	107,1 \pm 25,9	109,0 \pm 20,4	108,0 \pm 29,3	0,9439
PAM (mmHg)	88 \pm 5	80 \pm 5 +	86 \pm 5	0,0073
FC (bpm)	68 \pm 5	65 \pm 4	71 \pm 9	0,2537
Tempo de cirurgia (min)	65 \pm 20	58 \pm 15	57 \pm 15	0,0606
Tempo de despertar (min)	7,6 \pm 4,1	9,1 \pm 3,9	5,1 \pm 2,7 ++	< 0,0001
NVPO (S/N)	4/38	2/40	7/35	0,1960

Valores expressos em Média \pm DP.

* vs. Grupo Placebo; + vs. Grupo Metadona e Grupo Placebo; ++ vs. Grupo Metadona e Grupo Clonidina

PAM – pressão arterial média não invasiva; FC – frequência cardíaca

Tabela III – Dor Pós-Operatória Imediata

	Grupo Metadona	Grupo Clonidina	Grupo Placebo	p
Com	11	21	23	0,0183 *
Sem	31	21	19	

Valores expressos em número de pacientes

* Grupo Metadona vs. Grupo Clonidina e Grupo Placebo

de operação (tabela II). O consumo médio de remifentanil foi significativamente menor nos grupos metadona e clonidina em relação ao grupo placebo, porém não houve diferença significativa do grupo metadona em relação ao grupo clonidina ($p < 0,05$; Tabela II). No intraoperatório a média da PAM foi significativamente menor no grupo clonidina em relação ao grupo metadona e ao grupo placebo ($p < 0,008$; Tabela II). A média da FC foi semelhante entre os grupos (Tabela II). O tempo médio de despertar foi significativamente menor no grupo placebo em relação ao grupo clonidina e ao grupo metadona ($p < 0,0001$; Tabela II), não havendo diferença estatística entre os grupos metadona e clonidina.

A incidência de dor no grupo metadona foi significativamente menor em relação ao grupo clonidina e grupo placebo (11, 21 e 23, respectivamente; $p < 0,02$; Tabela III). Não houve diferença significativa na incidência de dor entre pacientes do grupo clonidina e placebo. A incidência de NVPO foi semelhante entre os grupos (Tabela II).

DISCUSSÃO

No presente estudo, o uso da metadona foi mais eficaz no controle da dor pós-operatória em duas horas de SRPA nos pacientes submetidos à videolaparoscopia em relação ao grupo da clonidina e ao grupo placebo, não prolongando o tempo de despertar de maneira clinicamente significativa

nem aumentando a incidência de náuseas e vômitos nesse período. Ressalta-se que não houve diferença na incidência de dor entre os pacientes do grupo da clonidina e o grupo placebo.

O tipo de operação mais frequente entre os três grupos estudados foi a colecistectomia. A dor pós-operatória de pacientes submetidos à colecistectomia por videolaparoscopia é mais intensa na primeira hora de pós-operatório em pacientes com pneumoperitônio residual². Provavelmente, a grande parte dos pacientes deveria ter pneumoperitônio residual, uma vez que não foi realizada nenhuma técnica adicional para sua completa remoção. Por esses motivos, foi decidido não acompanhar os pacientes por um tempo maior que duas horas.

Conforme já descrito, nas operações videolaparoscópicas, a utilização da analgesia multimodal incluindo dexametasona, infiltração da ferida cirúrgica com anestésico local e anti-inflamatório não hormonal é suficiente para controlar a dor pós-operatória¹. Entretanto, os autores não fazem análise mais profunda dos ensaios clínicos em que foi utilizado o remifentanil como analgésico no intraoperatório.

É conveniente advertir o possível desenvolvimento de tolerância aguda e hiperalgesia pós-operatória secundária ao uso do remifentanil⁴⁻⁹. Embora não tenha sido alvo de investigação desse estudo, sabe-se que a hiperalgesia pós-operatória pode aumentar a incidência e a intensidade da dor pós-operatória⁴⁻⁹. Estudos ressaltam que o controle da dor

pós-operatória com modulação da hiperalgesia secundária é mais efetivo quando realizado de maneira preemptiva^{27,28}. Optou-se por não realizar a administração dos fármacos em estudo de maneira preemptiva, uma vez que o paciente poderia informar ao anestesiológico responsável pelo estudo alguma sensação clínica no momento de sua infusão, o que comprometeria o encobrimento do estudo.

O uso de baixas doses de cetamina em infusão contínua durante o intra e pós-operatório foi sugerido por alguns autores com o objetivo de diminuir a incidência de dor e o consumo de analgésico no pós-operatório¹¹⁻¹³. Entretanto, a praticidade do seu uso é limitada já que se necessita de mais um sistema de infusão para o intra e pós-operatório. Recentemente demonstrou-se que a utilização de fentanil ($1,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$) antes e após a infusão de remifentanil não diminuiu a dor e o consumo de analgésico nas primeiras quatro horas de pós-operatório em relação aos pacientes que receberam fentanil ($3,0 \mu\text{g.kg}^{-1}$) após a infusão²⁹. Em doses usuais ainda não foi relatado se o fentanil possui ação antagonista em receptores NMDA. Sabe-se que para obter esse mesmo efeito com a morfina é necessário utilizar dose até 16 vezes superior à sua dose usual.

O diferencial da metadona está em sua ação agonista- μ e antagonista-NMDA, promovendo melhor ação antinociceptiva. Seu uso é conveniente na medida em que não há necessidade de outro sistema de infusão graças à sua longa meia-vida, o que facilita seu emprego na rotina da prática clínica. Na literatura consultada não se encontrou nenhum estudo sobre a utilização de metadona no controle da dor e hiperalgesia pós-operatória após o uso de remifentanil. Entretanto, vários outros fármacos têm sido utilizados com esse objetivo.

Por sua atividade analgésica e sedativa, utilizou-se a clonidina em voluntários sadios e se demonstrou que, nos pacientes medicados com clonidina ($2,0 \mu\text{g.kg}^{-1}$) por via venosa durante a infusão de remifentanil, a incidência de dor foi menor após a interrupção do opioide¹¹. No presente estudo, foi utilizada a mesma dose de clonidina; entretanto, ela foi ineficaz para o controle da dor pós-operatória, uma vez que a incidência de dor nesse grupo foi semelhante ao grupo placebo.

É possível que a dose utilizada no presente estudo tenha sido insuficiente para proporcionar analgesia no pós-operatório. De fato, alguns autores recomendam dose entre $3,0$ a $5,0 \mu\text{g.kg}^{-1}$ e infusão contínua de $0,3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ para que a clonidina administrada no intraoperatório, por via venosa, tenha efeito analgésico eficaz no pós-operatório¹⁹⁻²¹. Entretanto, um estudo mostrou que baixa dose de clonidina por via venosa no intraoperatório foi eficiente no controle da dor pós-operatória com poucos efeitos colaterais. Porém, os autores não utilizaram o remifentanil como opioide¹⁸.

Pelos resultados obtidos no presente estudo, o sinergismo do remifentanil com a clonidina parece estar limitado ao

intraoperatório, uma vez que o consumo médio de remifentanil no grupo clonidina foi um pouco menor em relação ao grupo placebo e semelhante ao grupo metadona. Outros ensaios clínicos deverão ser realizados com a finalidade de esclarecer a relação entre os fármacos estudados com área de hiperalgesia e incidência e intensidade de dor pós-operatória.

Assim como demonstrado em outros estudos, os níveis médios de PAM foram menores no grupo da clonidina em relação aos grupos metadona e placebo^{18,21}. Isso se deve à ação simpaticolítica dos α_2 -agonistas^{17,33}. Porém, sua propriedade sedativa não ficou evidente, já que o consumo de propofol foi semelhante nos grupos, resultado diferente de outros estudos^{21,30-34}. Entretanto, tais estudos utilizaram a clonidina por via oral como medicação pré-anestésica, enquanto neste estudo utilizou-se a clonidina por via venosa. Sabe-se que o início de ação da clonidina por via venosa é de 10 a 30 minutos e, sendo o tempo cirúrgico neste ensaio clínico relativamente curto, é possível que o efeito poupador de propofol tenha sido pouco significativo. Vale lembrar que a média dos valores do BIS no intraoperatório foi semelhante entre os grupos.

Outro fato que pode explicar tal resultado é a dose de clonidina utilizada. Um estudo mostrou redução nos valores de BIS e, conseqüentemente, no consumo de propofol, com dose de clonidina igual a $4,0 \mu\text{g.kg}^{-1}$, o dobro daquela utilizada neste ensaio clínico²¹. Porém, mesmo com essa baixa dose de clonidina utilizada, os pacientes obtiveram tempo de despertar um pouco maior em relação ao grupo placebo^{19,31}.

Muito provavelmente, o efeito analgésico e sedativo da clonidina seja dose-dependente, uma vez que tem sido proposto que o local de ação inicial para esse efeito seja o corno dorsal da medula³⁵.

O principal fator limitante do estudo foi não acompanhar os pacientes por um período pós-operatório mais prolongado, o que impossibilitou conclusão mais abrangente sobre a dor pós-operatória.

Os resultados encontrados no presente estudo permitem concluir que, em relação ao controle da dor pós-operatória de intervenções cirúrgicas videolaparoscópicas sob anestesia venosa total com uso de remifentanil, a utilização da metadona é vantajosa, uma vez que diminui a incidência de dor no pós-operatório imediato sem prolongar demasiadamente o tempo de despertar nem aumentar a incidência de náuseas e vômitos no mesmo período. Já a clonidina na dose utilizada no intraoperatório mostrou-se ineficaz para controle da dor pós-operatória após infusão de remifentanil. Concluindo, pelos valores obtidos é possível afirmar que é melhor usar a metadona do que não usar. A metadona foi mais eficaz que a clonidina, cuja resposta foi semelhante ao placebo.

REFERÊNCIAS

01. Bisgaard T - Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: a critical assessment of the evidence. *Anesthesiology* 2006;104:835-846.
02. Fredman B, Jedeikin R, Olsfanger D et al. - Residual pneumoperitoneum: a cause of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1994; 79:152-154.
03. Egan TD - Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:80-94.
04. Guignard B, Bossard AE, Coste C et al. - Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000;93:409-417.
05. Hood DD, Curry R, Eisenach JC - Intravenous remifentanil produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesth Analg* 2003;97:810-815.
06. Angst MS, Koppert W, Pahl I et al. - Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdraw. *Pain* 2003;106:49-57.
07. Angst MS, Clark JD - Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104:570-587.
08. Vinik HR, Kissin I - Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesth Analg* 1998;86: 1307-1311.
09. Koppert W, Angst MS, Alsheimer M et al. - Naloxone provokes similar pain facilitation as observed after short-term infusion of remifentanil in humans. *Pain* 2003;106:91-99.

10. Wilder-Smith OHG, Arent-Nielsen L - Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *Anesthesiology* 2006;104:601-607.
11. Koppert W, Sittl R, Scheuber K et al. - Differential modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology* 2003;99:152-159.
12. Guignard B, Coste C, Costes H et al. - Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg* 2002;95:103-108.
13. Joly V, Richebe P, Guignard B et al. - Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005; 103:147-155.
14. Toombs JD, Kral LA - Methadone treatment for pain states. *Am Fam Physician* 2005;71:1353-1358.
15. Inturrisi CE - Pharmacology of methadone and its isomers. *Minerva Anestesiol* 2005;71:435-437.
16. Hayashi Y, Maze M - Alpha-2 adrenoreceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993;71:108-118.
17. Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG - Alfa-2 agonistas em Anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. *Rev Bras Anestesiol* 2000;50:396-404.
18. Marinangeli F, Ciccozzi A, Donatelli F et al. - Clonidine for treatment of postoperative pain: a dose-finding study. *Eur J Pain* 2002;6:35-42
19. Altan A, Turgut N, Yildiz F et al. - Effects of magnesium sulphate and clonidine on propofol consumption, haemodynamics and postoperative recovery. *Br J Anaesth* 2005;94:438-441.
20. Tryba M, Gehling M - Clonidine: a potent analgesic adjuvant. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002;15:511-517.
21. Fehr SB, Zalunardo MP, Seifert B et al. - Clonidine decreases propofol requirements during anaesthesia: effect on bispectral index. *Br J Anaesth* 2001;86:627-632.
22. Spaulding TC, Fielding S, Lal JJ - Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. *Eur J Pharmacol* 1979;58:19-25.
23. Stone LS, MacMillan LB, Kitto KF et al. - The alpha-2a adrenergic receptor subtype mediates spinal analgesia evoked by alpha-2 agonists and is necessary for spinal adrenergic-opioid synergy. *J Neurosci* 1997;17:7157-7165.
24. Bernard JM, Hommeril JL, Passuti N et al. - Postoperative analgesia by intravenous clonidine. *Anesthesiology* 1991;75:577-582.
25. Stocche RM, Garcia LV, Klamt JG et al. - Influência da clonidina por via venosa no custo de anestesia com sevoflurano em cirurgias de ouvido médio em regime ambulatorial. *Rev Bras Anestesiol* 2004;54:91-98.
26. De Kock MF, Pichon G, Scholtes JL - Intraoperative clonidine enhances postoperative morphine patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth* 1992;39:537-544.
27. Ong CKS, Lirk P, Seymour RA et al. - The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2005;100:757-773.
28. Troster A, Sittl R, Singler B et al. - Modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in humans. *Anesthesiology* 2006;105:1016-1023.
29. Lenz H, Raeder J, Hoymork SC - Administration of fentanyl before remifentanyl-based anaesthesia has no influence on postoperative pain or analgesic consumption. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:149-154.
30. Imai Y, Mammoto T, Murakami K et al. - The effects of preanesthetic oral clonidine on total requirement of propofol for general anesthesia. *J Clin Anesth* 1998;10:660-665.
31. Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T - Oral clonidine premedication reduces induction dose and prolongs awakening time from propofol-nitrous oxide anesthesia. *Can J Anaesth* 1999; 46:894-896.
32. Higuchi H, Adachi Y, Arimura S et al. - Oral clonidine premedication reduces the awakening concentration of propofol. *Anesth Analg* 2002;94:609-614.
33. Higuchi H, Adachi Y, Dahan A et al. - The interaction between propofol and clonidine for loss of consciousness. *Anesth Analg* 2002;94:886-891.
34. Higuchi H, Adachi Y, Arimura S et al. - Oral clonidine premedication reduces the EC50 of propofol concentration for laryngeal mask airway insertion in male patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:372-377.
35. Hirata K, Koyama N, Minami T - The effects of clonidine and tizanidine on responses of nociceptive neurons in nucleus ventralis posterolateralis of the cat thalamus. *Anesth Analg* 1995;81:259-264.

RESUMEN

Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AMSA, Abreu MP, Cangiani LH, Zemi G - Eficacia del Empleo de la Metadona o de la Clonidina en el Intraoperatorio para Control del Dolor Postoperatorio Inmediato después del Uso de Remifentánil.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: *El remifentánil, por sus características farmacocinéticas, no genera un efecto analgésico residual en el postoperatorio inmediato. El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia de la metadona y de la clonidina en el control del dolor postoperatorio de intervenciones quirúrgicas videolaparoscópicas bajo anestesia venosa total con infusión objeto controlada de remifentánil.*

MÉTODO: *Participaron en este estudio aleatorio, doble ciego y placebo-controlado, 126 pacientes con una edad entre los 18 y los 65 años, ASA PS 1 y 2 de ambos sexos, que estaban previamente programados para la realización de las intervenciones quirúrgicas laparoscópicas. Después de la venopunción, los pacientes recibieron por vía venosa cetoprofeno y dipirona. La inducción y el mantenimiento de la anestesia fue realizada con infusión objeto controlada de remifentánil y propofol. Antes del inicio de la operación, los pacientes recibieron por vía venosa la solución conteniendo metadona 0,1 mg.kg⁻¹ (grupo metadona), clonidina 2,0 µg.kg⁻¹ (grupo clonidina) o solución fisiológica a 0,9% (grupo placebo). En la sala de recuperación postanestésica, el dolor postoperatorio se evaluó a través de la escala numérica verbal (ENV). Se tuvo en cuenta el paciente sin dolor cuando la ENV era ≤ 2 y el paciente con dolor cuando había ≥ 3.*

RESULTADOS: *La incidencia de dolor en el grupo metadona fue significativamente menor con relación al grupo clonidina y al grupo placebo (11, 21 y 23, respectivamente; p < 0,02). No hubo diferencia significativa en la incidencia de dolor entre los pacientes del grupo clonidina y placebo.*

CONCLUSIONES: *Con relación al control del dolor postoperatorio de intervenciones quirúrgicas videolaparoscópicas bajo anestesia venosa total con el uso de remifentánil, el empleo de la metadona fue más eficaz que la clonidina. Y usar clonidina no fue mejor que no usarla.*