

# Eficácia Analgésica da Dexmedetomidina Comparada ao Sufentanil em Cirurgias Intraperitoneais. Estudo Comparativo \*

## *Analgesic Efficacy of Dexmedetomidine as Compared to Sufentanil in Intraperitoneal Surgeries. Comparative Study*

Marco Aurélio Marangoni <sup>1</sup>; Yara Marcondes Machado Castiglia, TSA <sup>2</sup>; Tiago Pechutti Medeiros <sup>3</sup>

### RESUMO

Marangoni MA, Castiglia YMM, Medeiros TP - Eficácia Analgésica da Dexmedetomidina Comparada ao Sufentanil em Cirurgias Intraperitoneais. Estudo comparativo

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A dexmedetomidina, agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico com especificidade  $\alpha_1:\alpha_2$  1:1620, não determina depressão respiratória, sendo utilizada no intra-operatório como sedativo e analgésico. Esse fármaco tem sido empregado com os opióides em anestesia de procedimentos com elevado estímulo doloroso, como os abdominais intraperitoneais, não havendo referências sobre seu uso como analgésico único. Comparou-se a dexmedetomidina ao sufentanil em procedimentos intraperitoneais, de pacientes com mais de 60 anos de idade.

**MÉTODO:** Foram estudados 41 pacientes divididos aleatoriamente em dois grupos: GS (n = 21), que recebeu sufentanil, e GD (n = 20), dexmedetomidina, ambos na indução e manutenção da anestesia. Os pacientes receberam etomidato (GS e GD) com midazolam (GD) na indução, isoflurano e óxido nítrico na manutenção da anestesia. Foram avaliados os atributos hemodinâmicos (pressão arterial média e frequência cardíaca), tempos de despertar e de extubação ao final da anestesia, locais onde os pacientes foram extubados - sala de operação (SO) ou sala de recuperação pós-anestésica (SRPA), tempo de permanência na SRPA, necessidade de analgesia suplementar e antiemético na SRPA, complicações apresentadas na SO e SRPA, índice de Aldrete-Kroulik na alta da SRPA e a necessidade de máscara de oxigênio na alta da SRPA.

**RESULTADOS:** Não houve diferença quanto à estabilidade hemodinâmica e GD apresentou menor tempo de permanência na SRPA e menor necessidade de máscara de oxigênio na alta da SRPA.

**CONCLUSÕES:** A dexmedetomidina pode ser utilizada como analgésico isolado em operações intraperitoneais em pacientes com mais de 60 anos, determinando estabilidade hemodinâmica semelhante à do sufentanil, com melhores características de recuperação.

**Unitermos:** ANALGÉSICOS: dexmedetomidina, sufentanil; ANESTESIA, Geriátrica; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Geral

### SUMMARY

Marangoni MA, Castiglia YMM, Medeiros TP - Analgesic Efficacy of Dexmedetomidine as Compared to Sufentanil in Intraperitoneal Surgeries. Comparative Study

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Dexmedetomidine,  $\alpha_2$ -adrenergic agonist with  $\alpha_1:\alpha_2$  specificity of 1:1620, does not promote respiratory depression and is intraoperatively used for sedation and analgesia. It has been used associated to opioids in anesthesia for procedures with high painful stimulation, such as intraperitoneal surgeries, and there are no references to its use as single agent. Dexmedetomidine was compared to sufentanil during intraperitoneal procedures in patients above 60 years of age.

**METHODS:** Participated in this study 41 patients randomly distributed in two groups: GS (n = 21), receiving sufentanil, and GD (n = 20) receiving dexmedetomidine for anesthetic induction and maintenance. Patients were given etomidate (GS and GD) with midazolam (GD) for induction and isoflurane and nitrous oxide for maintenance. Hemodynamic attributes (mean blood pressure and heart rate), emergence and extubation times, extubation site (OR or PACU), PACU stay, need for additional analgesia and antiemetics in PACU, OR and PACU complications, Aldrete-Kroulik index at PACU discharge and the need for oxygen mask at PACU discharge were evaluated.

**RESULTS:** There were no differences in hemodynamic stability. GD group has remained for a shorter time in PACU with lower need for oxygen mask at PACU discharge.

**CONCLUSIONS:** Dexmedetomidine may be used as single analgesic for intraperitoneal procedures in patients above 60 years of age, promoting hemodynamic stability similar to sufentanil, with better recovery profile.

**Key Words:** ANALGESICS: dexmedetomidine, sufentanil; ANESTHESIA, Geriatric; ANESTHETIC TECHNIQUES, General

### INTRODUÇÃO

A dexmedetomidina é um  $\alpha_2$ -agonista com seletividade  $\alpha_1:\alpha_2$  1:1620 <sup>1</sup> não associado à depressão respiratória dose-dependente como observado com os opióides <sup>2</sup>, podendo diminuir a necessidade intra-operatória destes fármacos <sup>3-5</sup> e dos anestésicos inalatórios. É um composto imidazol com um centro quiral, o d-enantiômero da medetomidina (anestésico veterinário potente e amplamente utilizado). Clinicamente, suas infusões apresentam propriedades ansiolítica, analgésica e simpatolítica que, na totalidade, produzem estado de "tranqüilidade" <sup>6</sup>. Pode ser seguramente administrada em pacientes com elevado risco de eventos cardiovasculares <sup>7</sup>. Concentração-alvo plasmática de 0,45 ng.mL<sup>-1</sup> de dexmedetomidina resultou em me-

\* Recebido do (Received from) Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, FMB - UNESP, Botucatu, SP  
1. Pós-Graduando do Departamento de Anestesiologia da FMB-UNESP  
2. Professora Titular do CET/SBA da FMB-UNESP  
3. ME<sub>2</sub> do CET/SBA da FMB-UNESP

Apresentado (Submitted) em 03 de março de 2004  
Aceito (Accepted) para publicação em 21 de setembro de 2004.

Endereço para correspondência (Correspondence to)  
Dr. Marco Aurélio Marangoni  
R. Onze de Agosto, 812/82  
18275-000 Tatuí, SP  
E-mail: natalmarangon@ig.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2005

nor incidência de isquemia miocárdica intra-operatória em pacientes com doença coronariana, submetidos à cirurgia vascular.

Assim, a dexmedetomidina proporciona estabilidade hemodinâmica intra-operatória por meio da redução, dependendo da dose, na pressão arterial e na frequência cardíaca, evitando taquicardia e hipertensão arterial durante seu uso<sup>8</sup> e reduzindo a necessidade de oxigênio pelo miocárdio, especialmente em pacientes hipertensos e taquicárdicos<sup>9</sup>, sendo empregada em cirurgia para revascularização do miocárdio, com esta finalidade<sup>5</sup>. Entretanto, se administrada rapidamente por via venosa, desencadeia aumento fugaz na pressão arterial, em decorrência do estímulo dos receptores  $\alpha$  da musculatura lisa vascular, além de bradicardia reflexa<sup>10,11</sup>. A dose inicial de dexmedetomidina deve ser administrada em cerca de 10 minutos.

O sufentanil é o mais potente agonista do receptor opióide  $\mu$  disponível<sup>12</sup>, mas, devido às suas características farmacocinéticas, apresenta lento despertar, quando utilizado em infusão contínua. Proporciona analgesia intensa e menor resposta hormonal ao estresse, porém pode causar depressão respiratória, bradicardia, liberação de histamina, rigidez muscular, prurido, retenção urinária, diminuição do peristaltismo, náusea e vômitos<sup>13</sup>.

O objetivo deste estudo clínico foi comparar a dexmedetomidina e o sufentanil, utilizados como analgésicos em anestesia para cirurgias intraperitoneais de pacientes com mais de 60 anos, avaliando-se as características hemodinâmicas, período de tempo decorrido até o despertar, momento da extubação e de alta da SRPA.

## MÉTODOS

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Clínica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP e o consentimento por escrito dos pacientes, foram estudados 41 pacientes estado físico ASA I e II, com idade entre 60 e 87 anos, peso entre 38 e 87 kg e altura entre 1,40 e 1,76 m, que foram submetidos à anestesia geral para a realização de procedimentos cirúrgicos intraperitoneais (colecistectomia, gastrectomia, hemicolectomia ou retossigmoidectomia). Os pacientes não receberam medicação pré-anestésica. Na chegada à SO, foram monitorizados com eletrocardioscópio na derivação D<sub>II</sub>, oxímetro de pulso, aparelho de pressão arterial não-invasiva, capnógrafo, após intubação orotraqueal (IOT) e sondagem vesical.

Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos de estudo, sendo grupo sufentanil (GS), constituído por 21 pacientes, que receberam sufentanil durante a indução e a manutenção da anestesia, e grupo dexmedetomidina (GD), constituído por 20 pacientes, que receberam dexmedetomidina durante a indução e a manutenção da anestesia.

O agente anestésico escolhido para a indução venosa da anestesia, em ambos os grupos, foi o etomidato (0,3 mg.kg<sup>-1</sup>), sendo que no grupo cujo agente analgésico foi a dexmedetomidina (GD), houve associação de midazolam (0,1 mg.kg<sup>-1</sup>).

As doses de analgésicos utilizadas por via venosa, antes da administração do etomidato foram, sufentanil (1  $\mu$ g.kg<sup>-1</sup>) em GS, e dexmedetomidina (1  $\mu$ g.kg<sup>-1</sup>), dose administrada em infusão contínua durante 10 minutos, em GD.

Foi utilizado o besilato de atracúrio como bloqueador neuromuscular (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>), alcançando-se relaxamento adequado para oxigenação e intubação traqueal.

Para a manutenção da anestesia, foram administrados oxigênio e óxido nítrico, em partes iguais, e isoflurano nas concentrações necessárias ao bom andamento do procedimento, tendo sido anotada a quantidade total utilizada deste agente para comparação de seu consumo entre os grupos. Em ambos os grupos o volume total de gás diluente foi padronizado em 1,5 L.min<sup>-1</sup>. A analgesia foi realizada com sufentanil (0,01  $\mu$ g.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>), em GS, dose ajustada conforme a necessidade, e com dexmedetomidina (entre 0,4 a 0,8  $\mu$ g.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>), em GD, conforme a necessidade, ambos em infusão contínua por via venosa (bomba Samtronic<sup>®</sup>).

Para facilitar a manutenção da ventilação artificial e a realização do procedimento cirúrgico, foram utilizadas doses intermitentes do agente bloqueador neuromuscular iguais a 1/5 da dose inicial, a cada 30 minutos. Os pacientes foram submetidos à ventilação controlada mecânica, sendo que a frequência respiratória e o volume corrente foram ajustados de forma a manter valores da P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> entre 35 e 45 mmHg na capnometria.

A infusão de sufentanil foi interrompida cerca de 80 minutos antes do final da cirurgia (sempre que se iniciava o fechamento da cavidade abdominal), enquanto a de dexmedetomidina foi finalizada cerca de 10 minutos antes do final da operação. O isoflurano continuou a ser administrado em ambos os grupos, mesmo após a interrupção da infusão do sufentanil e da dexmedetomidina.

Previamente ao término do procedimento cirúrgico, foram administrados a todos os pacientes tramadol (100 mg) e dipirona (1 g), ambos por via venosa, para analgesia pós-operatória.

Os atributos avaliados em ambos os grupos foram as características antropométricas (idade, sexo, peso, altura e estado físico ASA), a média dos valores de pressão arterial média (PAM) durante o procedimento, a relação entre a média da PAM e a PAM inicial, a relação entre a PAM após IOT e a PAM inicial, a média dos valores da frequência cardíaca (FC) durante o procedimento, a relação entre a média da FC e a FC inicial, a relação entre a FC após IOT e a FC inicial, o tempo de cirurgia, o tempo de anestesia, a quantidade utilizada de isoflurano, o tempo para despertar após o final da anestesia, o tempo para extubação após o final da anestesia, o local de extubação, se SO ou SRPA, o tempo de permanência na SRPA, a necessidade de analgesia suplementar na SRPA, a necessidade de administração de antiemético na SRPA, a necessidade de máscara de oxigênio na alta da SRPA, as complicações observadas na SO e na SRPA e o índice de Aldrete-Kroulik modificado na alta da SRPA. O paciente era encaminhado para sua enfermaria de origem com máscara de oxigênio, quando estivesse com SpO<sub>2</sub> entre 90% e 92%,

em ar ambiente, e com as outras condições que constam do índice de Aldrete-Kroulik modificado com valores de alta. Os dados hemodinâmicos (FC e PAM) foram observados para aplicação de análise estatística, nos seguintes momentos: antes do início da administração dos analgésicos (M1), após a IOT (M2), 10 minutos após a IOT (M3), 30 minutos após a IOT (M4), 60 minutos após a IOT (M5) e 120 minutos após a IOT (M6). Diminuição de 30% no valor da PAM foi considerada como hipotensão arterial e redução da frequência cardíaca para valores inferiores a 50 bpm foi considerada como bradicardia.

A PAM foi calculada utilizando-se a seguinte equação: (pressão arterial sistólica + 2 x pressão arterial diastólica) x 3<sup>-1</sup>. O valor encontrado foi então analisado nos momentos M1, M2, M3, M4, M5 e M6, comparativamente, entre os grupos, com o intuito de analisar o perfil hemodinâmico conferido por ambos os fármacos. Calculou-se a média da PAM mantida pelos pacientes durante o procedimento, somando-se todas as pressões aferidas e dividindo-se o resultado pelo número de medições. O resultado foi novamente dividido pela PAM inicial, conferindo um valor que significou a relação entre a média da PAM do procedimento e a PAM inicial. Outro cálculo realizado foi o da relação entre o valor da PAM após a IOT e o da PAM inicial, de modo que o resultado foi tratado como uma inferência a respeito da possível proteção conferida contra as alterações hemodinâmicas ocasionadas pela manipulação traqueal, comparando-se os dois agentes. Foram realizados os mesmos cálculos para a FC.

Os pacientes foram considerados despertados quando atenderam ao chamado de seu nome, abrindo pronta e vigorosamente os olhos. Foram extubados quando em condições ventilatórias apropriadas, frequência respiratória entre 16 e 24 movimentos por minuto e valores de capnometria entre 35 e 45 mmHg, além de adequada força muscular (determinada por aperto de mão ou pelo levantar da cabeça, sustentando-a). Foram extubados na SO, se apresentavam condições até 20 minutos após o término da anestesia. Caso contrário, foram extubados na SRPA.

Para a análise estatística dos resultados, foi utilizado o teste *t* de Student, para amostras independentes, para a comparação das variáveis quantitativas entre os dois grupos, e o teste Exato de Fisher, para variáveis categóricas, comparando-se as proporções das variâncias nos dois grupos. O valor de *p* < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo e considerou-se tendência quando *p* se situou entre 0,10 e 0,05, sendo *p* a probabilidade de se concluir pela significância de forma equivocada. O número mínimo de pacientes em cada grupo foi determinado para detectar (com poder de teste de 0,95 e  $\alpha$  de 0,05) uma diferença de 70 minutos entre os dois grupos no tempo para extubação, após a interrupção da infusão dos dois analgésicos.

## RESULTADOS

As características antropométricas dos pacientes de GS e GD não apresentaram diferenças estatisticamente significa-

tivas, determinando que as amostras foram homogêneas (Tabela I).

Tabela I - Características Antropométricas

Parâmetros	Grupo GS (n = 21)	Grupo GD (n = 20)
Idade (anos)*	68,66 ± 6,29	67,45 ± 6,49
Peso (kg)*	64,04 ± 16,61	62,55 ± 10,71
Altura (cm)*	158 ± 9	161 ± 10
Sexo		
Masculino	13	10
Feminino	8	10
Estado físico		
ASA I	3	8
ASA II	18	12

\* Valores expressos pela Média ± DP

Os resultados de tempo de cirurgia e anestesia (apresentados como média ± DP) de GS (respectivamente, 175 ± 58,1 e 211,9 ± 67,9 min) e GD (respectivamente, 187,8 ± 77,6 min e 238,5 ± 91,7 min) eqüivaleram-se sob o aspecto estatístico (Tabela II).

Os pacientes de GS despertaram 105,5 ± 41,5 min após a interrupção do sufentanil e os de GD, 40,8 ± 20,7 min após a interrupção da dexmedetomidina.

O tempo para despertar após o final do procedimento anestésico não apresentou diferença significativa (GS = 19,1 ± 23,6 min e GD = 17,9 ± 11,4 min) (Tabela II).

Tabela II - Tempos de Despertar, de Extubação e de SRPA, em Minutos (Média ± DP), Local e Extubação (SO ou SRPA)

Atributos avaliados	GS	GD
Tempo de despertar (min)	19,1 ± 23,6	17,9 ± 11,4
Tempo de extubação (min)	40,8 ± 47,4	31,1 ± 21,4
Tempo de SRPA (min)*	174 ± 99,2	119 ± 57,9
Local de extubação	SO = 12 SRPA = 9	SO = 12 SRPA = 8

\* Teste *t* de Student *p* < 0,05

O intervalo entre o final da infusão dos fármacos analgésicos e a extubação foi de 126,9 ± 51,5, min em GS, e de 59,3 ± 29,7 min, em GD. O tempo decorrido entre o final do procedimento anestésico e a extubação foi estatisticamente semelhante entre os grupos (GS = 40,8 ± 31,1 min e GD = 47,4 ± 21,4 min) (Tabela II).

A comparação entre o consumo de isoflurano por hora entre os grupos demonstrou não haver diferença estatística significativa, com valores em mL.h<sup>-1</sup> (média ± desvio-padrão) em GS de 7,23 ± 3,13 min, e em GD de 6,92 ± 2,45 min.

Não houve diferença entre os grupos quanto ao local de extubação do paciente, se na SO ou na SRPA (Tabela II).

Não houve diferença significativa entre os grupos, considerando-se a necessidade de analgesia suplementar e de más-

cara de oxigênio na alta da SRPA. Já os pacientes de GS apresentaram maior necessidade de antieméticos.

O critério de alta da SRPA foi a avaliação do paciente segundo o índice de Aldrete-Kroulik modificado. Os pacientes de GD apresentaram tendência a obter maior valor deste índice (10) que os de GS.

A avaliação hemodinâmica dos grupos nos tempos padronizados demonstrou que existe correspondência entre eles quanto ao comportamento da PAM e da frequência cardíaca. A análise da relação entre a PAM após IOT e a PAM inicial de GS e GD não mostrou diferença significativa. A mesma análise, comparando a relação entre a média da PAM durante o procedimento e a PAM inicial, resultou em igual correspondência. Compararam-se, ainda, com análise estatística, os valores da média da PAM inicial (M1), após IOT (M2), e 10 (M3), 30 (M4), 60 (M5) e 120 minutos (M6) após IOT de GS e de GD. Não houve diferença estatisticamente significativa (Figura 1). As mesmas análises descritas foram realizadas para os valores de FC, com resultados semelhantes aos da PAM (Figura 2).

O tempo de permanência na sala de recuperação para os pacientes do GS foi de  $174,0 \pm 99,2$  min e de GD, de  $119,7 \pm 55,9$  min, sendo o tempo de GD significativamente menor que o de GS (Tabela II).

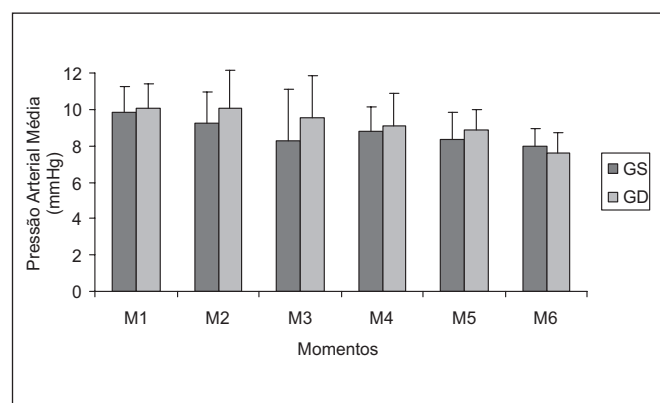


Figura 1 - Valores da Pressão Arterial Média em GS e GD (Média  $\pm$  DP)

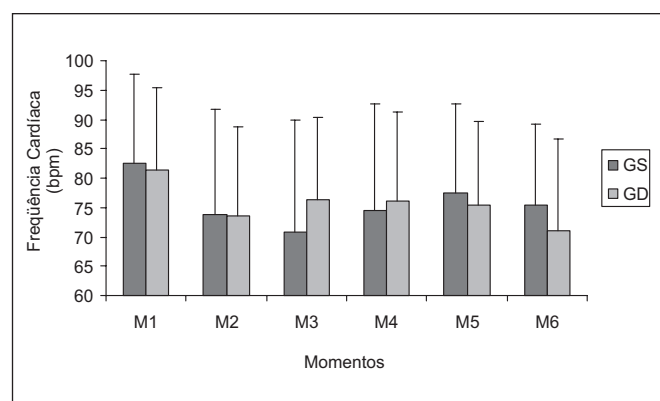


Figura 2 - Valores da Frequência Cardíaca em GS e GD (Média  $\pm$  DP)

Os efeitos adversos que ocorreram nos pacientes de GS e GD nos dois ambientes (SO e SRPA) constam da tabela III. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à sua incidência nos dois grupos de estudo.

Tabela III - Complicações na Sala de Operação e Sala de Recuperação Pós-Anestésica

	Grupo GS	Grupo GD
Sala de operação		
Broncoespasmo	-	1
Hipotensão arterial	1	5
Hipertensão arterial	-	2
Bradicardia	2	1
Oligúria	1	1
Hipotermia	1	-
Hipopotassemia	1	-
Sala de recuperação pós-anestésica		
Hipotermia	5	2
Dor	6	8
Hipertensão arterial	1	1
Hipóxia	2	-
Hipotensão arterial	-	1
Náusea	3	1
Oligúria	1	0

## DISCUSSÃO

Neste estudo, observou-se estabilidade hemodinâmica, em ambos os grupos, comprovada estatisticamente pelos valores da frequência cardíaca e da pressão arterial média, apesar da expectativa de que o grupo da dexmedetomidina (GD) apresentasse resultados menores de pressão arterial e possível bradicardia<sup>7</sup>. Isto sugere que os fármacos utilizados foram capazes de bloquear a resposta cardiovascular simpática após estímulo nociceptivo peritoneal.

Considerando-se o resultado obtido com relação ao valor da pressão arterial média inicial e o da pressão arterial média imediatamente após a intubação, que comprovou, estatisticamente, similaridade de comportamento nos dois grupos, pode-se afirmar que, para a população avaliada, a dexmedetomidina exibiu capacidade semelhante à do sufentanil em bloquear as alterações hemodinâmicas usualmente observadas durante a intubação traqueal, característica demonstrada previamente em cirurgias ginecológicas e oftalmológicas<sup>3,14</sup>.

Sendo a sedação proporcionada pela dexmedetomidina mais superficial<sup>15,16</sup> e com depressão respiratória desprezível<sup>2</sup>, pode-se compreender a tendência para obtenção de melhores índices de Aldrete-Kroulik alcançados pelos pacientes na alta da SRPA, além do menor tempo de extubação apresentado por aqueles que utilizaram o  $\alpha_2$ -agonista (GD), em relação àqueles do grupo do sufentanil (GS). Deve-se considerar que mesmo a associação de midazolam ao grupo da dexmedetomidina, tendo em vista a sedação superficial que ela pro-

porciona, não impediu que a recuperação deste grupo demonstrasse melhores características, quando comparada àquela dos pacientes do grupo do sufentanil.

A hipótese do efeito analgésico da dexmedetomidina, combinada com o propofol, já foi demonstrada para pacientes jovens submetidos a cirurgias otorrinolaringológicas, proporcionando adequado plano anestésico para realização de tais procedimentos<sup>17</sup>. Nesta pesquisa, não se observou diferença estatisticamente significativa no consumo de isoflurano entre os grupos, confirmando tal capacidade, mesmo em cirurgias com potencial doloroso mais intenso, como as intraperitoneais. Vale ressaltar que se utilizou o  $\alpha_2$ -agonista como único agente analgésico. Como consequência, pode-se inferir o excelente potencial analgésico da dexmedetomidina.

A redução da necessidade de anestésico inalatório e de opióides, quando a dexmedetomidina é utilizada como medicação adjuvante, já foi amplamente descrita na literatura e reforça o resultado analgésico encontrado neste estudo<sup>3,18</sup>.

Considerando a amostra de pacientes idosos desta pesquisa, observou-se que a dexmedetomidina pode promover analgesia intra-operatória, com estabilidade hemodinâmica comparável estatisticamente à do grupo do sufentanil.

Administraram-se a todos os pacientes, previamente ao fim da cirurgia, tramadol e dipirona como analgesia preventiva, tendo-se em vista que os procedimentos cirúrgicos em questão são de grande intensidade dolorosa no pós-operatório imediato (procedimentos de grande porte). Observou-se, a seguir, a necessidade de analgesia adicional nos dois grupos. Não foi constatada diferença entre os grupos, neste quesito, de tal forma que se pode atribuir eficácia semelhante na analgesia residual existente após a administração contínua de sufentanil e dexmedetomidina, corroborando dados de literatura que conferem à dexmedetomidina eficácia analgésica considerável<sup>17</sup>. A administração de dose fixa de tramadol, independentemente do peso dos pacientes, não influenciou no resultado, uma vez que não houve diferença significativa entre os grupos quanto a este atributo.

Não se constatou diferença na incidência de náusea e vômitos na SRPA, assim como também não houve diferença no número de pacientes que apresentaram efeito colateral entre os grupos. Os tempos de permanência na SRPA foram significativamente diferentes, sendo os pacientes do grupo da dexmedetomidina aqueles que menos tempo necessitaram para a recuperação da anestesia.

Assim, pode-se concluir que, nas condições deste estudo, a dexmedetomidina foi uma alternativa ao sufentanil, como analgésico, quando utilizada em associação ao isoflurano, óxido nitroso e midazolam, em anestesia para cirurgias intraperitoneais de pacientes com mais de 60 anos.

## ***Analgesic Efficacy of Dexmedetomidine as Compared to Sufentanil in Intraperitoneal Surgeries. Comparative Study***

Marco Aurélio Marangoni, M.D.; Yara Marcondes Machado Castiglia, TSA, M.D.; Tiago Pechutti Medeiros, M.D.

### **INTRODUCTION**

Dexmedetomidine is an  $\alpha_2$ -adrenergic agonist with  $\alpha_1:\alpha_2$  selectivity of 1:1620<sup>1</sup> not associated to dose-dependent respiratory depression as seen with opioids<sup>2</sup> and may decrease intraoperative need for such drugs<sup>3-5</sup> and for inhalational anesthetics. It is an imidazole compound with chiral core - dexmedetomidine d-enantiomer (potent and widely used veterinary anesthetic). Clinically it has anxiolytic, analgesic and sympatholytic properties which, together, promote a "relaxed" state<sup>6</sup>. Dexmedetomidine may be safely given to patients at high risk of cardiovascular events<sup>7</sup>. Dexmedetomidine plasma target concentration of 0,45 ng.mL<sup>-1</sup> has resulted in lower incidence of intraoperative myocardial ischemia in with cardiac disease patients submitted to vascular procedures.

So, dexmedetomidine promotes intraoperative hemodynamic stability by dose-dependently decreasing blood pressure and heart rate, preventing tachycardia and hypertension<sup>8</sup>, and decreasing myocardial oxygen need, especially in patients with hypertension or tachycardia<sup>9</sup>, being used with this aim during myocardial revascularization procedures<sup>5</sup>. However, its rapid intravenous administration triggers brief blood pressure increase as a consequence of vascular smooth muscles  $\alpha$  receptors stimulation, in addition to reflex bradycardia<sup>10,11</sup>. Initial dexmedetomidine dose should be administered in approximately 10 minutes.

Sufentanil is the most potent  $\mu$  opioid receptor agonist available<sup>12</sup>, but do to its pharmacokinetic profile, it slows down emergence when used in continuous infusion. It promotes deep analgesia and lower hormonal response to stress, but may cause respiratory depression, bradycardia, histamine release, muscle stiffness, pruritus, urinary retention, decreased bowel movements, nausea and vomiting<sup>13</sup>.

This clinical study aimed at comparing dexmedetomidine and sufentanil as analgesics during anesthesia for intraperitoneal procedures in patients above 60 years of age, and at evaluating hemodynamic characteristics, and time for emergence, extubation and PACU discharge.

### **METHODS**

After the Clinical Research Ethics Committee, Faculdade de Medicina, Botucatu - UNESP - approval and their written consent, participated in this study 41 patients physical status ASA I or II, aged 60 to 87 years, 38 to 87 kg, 1.40 to 1.76 m, submitted to general anesthesia for intraperitoneal procedures (cholecystectomy, gastrectomy, hemicolectomy or rectosigmoidectomy).

Patients were not premedicated. At OR arrival and after tracheal intubation and vesical catheter insertion, patients were monitored with ECG (in D<sub>II</sub>), pulse oximetry, noninvasive blood pressure and capnography.

Patients were randomly divided in two groups. Sufentanil group (GS) (n = 21) received sufentanil during anesthetic induction and maintenance; dexmedetomidine group (GD) (n = 20) received dexmedetomidine during anesthetic induction and maintenance.

Anesthetic agent for intravenous induction for both groups was etomidate (0.3 mg.kg<sup>-1</sup>) which was associated to midazolam (0.1 mg.kg<sup>-1</sup>) for the dexmedetomidine group.

Intravenous analgesic doses before etomidate were: sufentanil (1 µg.kg<sup>-1</sup>) for GS, and dexmedetomidine (1 µg.kg<sup>-1</sup>) in 10-minute continuous infusion for GD.

Neuromuscular blocker was atracurium (0.5 mg.kg<sup>-1</sup>), which has promoted adequate relaxation for oxygenation and tracheal intubation.

Anesthesia was maintained with oxygen and nitrous oxide in equal parts, and isoflurane in concentrations necessary for a successful procedure. Total volume of this agent was recorded for further consumption comparison between groups. Total diluent gas volume for both groups was standardized in 1.5 L.min<sup>-1</sup>. Analgesia was achieved with sufentanil (0.01 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) for GS, with dose adjusted as needed, and dexmedetomidine (0.4 to 0.8 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) for GD as needed, both in intravenous continuous infusion (Samtronic<sup>®</sup> pump). To help mechanical ventilation and surgical procedure, intermittent doses of neuromuscular blocker, equal to 1/5 of initial dose, were administered at 30-minute intervals. Patients were submitted to controlled mechanical ventilation and respiratory rate and tidal volume were adjusted to maintain P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> between 35 and 45 mmHg.

Sufentanil infusion was withdrawn approximately 80 minutes before surgery completion (whenever abdominal cavity closing was started), while dexmedetomidine was withdrawn approximately 10 minutes before surgery completion. Isoflurane was maintained for both groups even after sufentanil and dexmedetomidine withdrawal.

All patients received intravenous tramadol (100 mg) and dipyrone (1 g) before surgery completion for postoperative analgesia.

Attributes evaluated were: demographics (age, gender, weight, height and physical status), mean blood pressure (MBP) during procedure, ratio between mean MBP and initial MBP, ratio between MBP after tracheal intubation and initial MBP, mean heart rate (HR) during procedure, ratio between mean HR and initial HR, ratio between post-intubation HR and initial HR, surgery length, anesthesia length, sevoflurane consumption, emergence time after anesthesia, extubation time after anesthesia, extubation site (OR or PACU), PACU stay, need for additional analgesia in PACU, need for antiemetics in PACU, need for oxygen mask at PACU discharge, OR and PACU complications, and modified Aldrete-Kroulik index at PACU discharge. Patient would be referred to the ward with oxygen mask when SpO<sub>2</sub> was between 90% and 92% in room air, and when presenting other

conditions part of modified Aldrete-Kroulik index with discharge values.

Hemodynamic data (HR and MBP) were observed for statistical analysis in the following moments: before analgesic administration (M1), after TI (M2), 10 minutes after TI (M3), 30 minutes after TI (M4), 60 minutes after tracheal intubation (M5) and 120 minutes after TI (M6). Hypotension was defined as MBP 30% decrease, and bradycardia as heart rate decrease to values below 50 bpm.

MBP was calculated by the following equation: (systolic blood pressure + 2 x diastolic blood pressure) x 3<sup>-1</sup>. Values were then comparatively analyzed during moments M1, M2, M3, M4, M5 and M6 between groups to evaluate hemodynamic profiles determined by both drugs. Mean MBP maintained by patients during the procedure was calculated by adding all measured pressures and dividing the result by the number of measurements. Result was again divided by initial MBP resulting in a value representing the ratio between mean MBP and initial MBP. Ratio between MBP after TI and initial MBP was also calculated and the result was treated as an inference of possible protection against hemodynamic changes induced by tracheal manipulation. Same calculations were used for HR.

Patients were considered awoken when they answered to their names by promptly and vigorously opening eyes. When respiratory conditions were adequate patients were extubated - respiratory rate between 16 and 24 movements per minute and capnometry values between 35 and 45 mmHg, in addition to adequate muscle strength (determined by hand grasping or raising and supporting head). Patients with conditions for such up to 20 minutes after surgery were extubated in the OR. If not, they were extubated in the PACU. Student's *t* test for independent samples to compare quantitative variables between groups, and Fisher's exact test for categorical variables to compare variance proportions between groups were used for statistical analysis. P < 0.05 was considered statistically significant and p between 0.10 and 0.05 was considered a trend, being p the probability of erroneously determining significance. The minimum number of patients per group was determined to detect (with test power of 0.95 and  $\alpha$  of 0.05) a 70-minute difference between groups in extubation time after both analgesics infusion withdrawal.

## RESULTS

There were no statistically significant differences in demographics for both groups, determining that samples were homogeneous (Table I).

Surgical and anesthetic lengths (presented as mean  $\pm$  standard deviation) for GS (respectively 175  $\pm$  58.1 min and 211.9  $\pm$  67.9 min) and GD (respectively, 187.8  $\pm$  77.6 min and 238.5  $\pm$  91.7 min) were statistically equivalent (Table II).

GS patients were awoken 105.5  $\pm$  41.5 min after sufentanil withdrawal and GD patients 40.8  $\pm$  20.7 min after dexmedetomidine withdrawal.

Emergence time after anesthetic procedure was not significantly different (GS = 19.1  $\pm$  23.6 min and GD = 17.9  $\pm$  11.4 min) (Table II).

ANALGESIC EFFICACY OF DEXMEDETOMIDINE AS COMPARED TO SUFENTANIL IN INTRAPERITONEAL SURGERIES. COMPARATIVE STUDY

Table I - Demographics Data

Parameters	GS Group (n = 21)	GD Group (n = 20)
Age (years)*	68.66 ± 6.29	67.45 ± 6.49
Weight (kg)*	64.04 ± 16.61	62.55 ± 10.71
Height (cm)*	158 ± 9	161 ± 10
Gender		
Male	13	10
Female	8	10
Physical status		
ASA I	3	8
ASA II	18	12

\* Values expressed in Mean ± SD

Table II - Emergence, Extubation and PACU Times in Minutes (Mean ± SD), Extubation Site (OR or PACU)

Attributes	GS	GD
Emergence time (min)	19.1 ± 23.6	17.9 ± 11.4
Extubation time (min)	40.8 ± 47.4	31.1 ± 21.4
PACU stay (min)*	174 ± 99.2	119 ± 57.9
Extubation site	OR = 12 PACU = 9	OR = 12 PACU = 8

\* Student's *t* test *p* < 0.05

Time between end of analgesic infusion and extubation was 126.9 ± 51.5 min for GS, and 59.3 ± 29.7 min for GD. Time between end of anesthetic procedure and extubation was statistically similar between groups (GS = 40.8 ± 31.1 min and GD = 47.4 ± 21.4 min) (Table II).

There have been no statistically significant difference in isoflurane consumption in mL.h<sup>-1</sup> per hour between groups (mean ± standard deviation): GS = 7.23 ± 3.13 min, and GD = 6.92 ± 2.45 min.

There were no differences between groups in extubation site, whether OR or PACU (Table II).

There were no significant differences between groups in the need for additional analgesia or oxygen mask at PACU discharge, however GS patients needed more antiemetics.

PACU discharge criterion was patient's evaluation according to modified Aldrete-Kroulik index. GD patients had a trend toward higher scores (10) as compared to GS.

Hemodynamic evaluation within standardized moments has shown correspondence as to MBP and heart rate behavior.

There have been no significant differences between groups in ratio between MBP after TI and initial MBP. The same analysis comparing the ratio between mean MBP during procedure and initial MBP has also resulted in correspondence.

There have also been no significant differences in comparing initial mean MBP (M1), after TI (M2), and 10 (M3), 30 (M4), 60 (M5) and 120 minutes (M6) after TI for GS and GD (Figure 1). The same analysis were performed for HR values with results similar to MBP (Figure 2).

PACU stay length for GS patients was 174.0 ± 99.2 min and for GD 119.7 ± 55.9 min, being GD stay significantly shorter as compared to GS (Table II).

Adverse effects observed in both environments (OR and PACU) are shown in table III. There have been no statistically significant differences in incidence between groups.

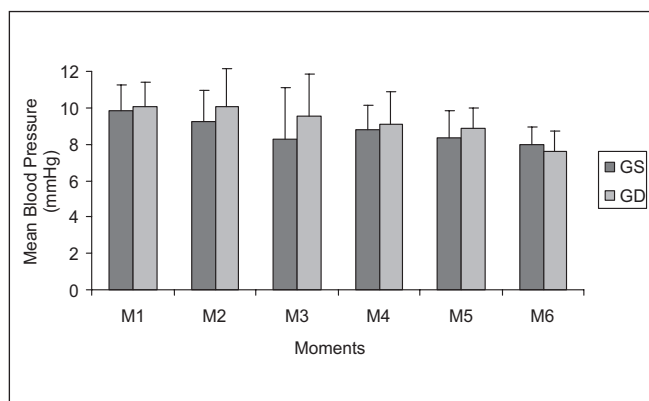


Figure 1 - Mean Blood Pressure for GS and GD (Mean ± SD)

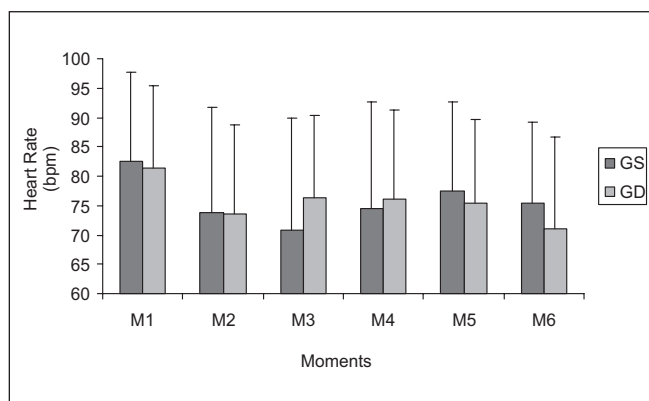


Figure 2 - Heart Rate for GS and GD (Mean ± SD)

Table III - Operating Room and Post-Anesthetic Care Unit Complications

	GS Group	GD Group
Operating room		
Bronchospasm	-	1
Hypotension	1	5
Hypertension	-	2
Bradycardia	2	1
Oliguria	1	1
Hypothermia	1	-
Hypokalemia	1	-
Post-Anesthetic Care Unit		
Hypothermia	5	2
Pain	6	8
Hypertension	1	1
Hypoxia	2	-
Hypotension	-	1
Nausea	3	1
Oliguria	1	0

## DISCUSSION

Our study has observed hemodynamic stability in both groups, statistically confirmed by heart rate and mean blood pressure values, notwithstanding the expectation that the dexmedetomidine group (GD) would show lower blood pressure values and possibly bradycardia<sup>7</sup>. This suggests that both drugs were able to block sympathetic cardiovascular responses after peritoneal noxious stimulation.

Considering the results of initial mean blood pressure and mean blood pressure immediately after intubation, which has statistically confirmed similarity between groups, one may state that, for the population evaluated, dexmedetomidine was similar to sufentanil in blocking hemodynamic changes usually observed during endotracheal intubation, and which had already been shown in gynecologic and ophthalmic surgeries<sup>3,14</sup>.

Since dexmedetomidine sedation is more superficial<sup>15,16</sup> and respiratory depression negligible<sup>2</sup>, it is easy to understand the trend toward better Aldrete-Kroulik indices at PACU discharge, in addition to shorter extubation time for patients under  $\alpha_2$ -agonists (GD) as compared to sufentanil patients (GS). It should be considered that even the association of dexmedetomidine and midazolam has not prevented better recovery conditions for this group as compared to the sufentanil group.

The hypothesis of the analgesic effect of dexmedetomidine associated to propofol has already been shown in young patients submitted to ENT surgeries<sup>17</sup>. Our study has not observed statistically significant differences in isoflurane consumption between groups, confirming such ability, even during surgeries with high painful potential, such as intraperitoneal procedures. It is worth highlighting that  $\alpha_2$ -agonist was the single analgesic agent. As a consequence, one may infer the excellent analgesic potential of dexmedetomidine.

The decreased need for inhalational anesthetics and opioids when dexmedetomidine is used as adjuvant therapy has been widely described in the literature and reinforces our analgesic results<sup>3,18</sup>.

Considering our sample of elderly patients, it has been observed that dexmedetomidine may promote intraoperative analgesia with hemodynamic stability statistically comparable to sufentanil.

All patients were given tramadol and dipyrone before surgery completion as preventive analgesia, since studied surgical procedures are very painful in the immediate postoperative period (major procedures). Next, we have observed the need for additional analgesia in both groups. There has been no difference between groups and one may attribute similar residual analgesia efficacy after continuous sufentanil or dexmedetomidine administration, in line with the literature which attributes considerable analgesic efficacy to dexmedetomidine<sup>17</sup>. Fixed tramadol dose, regardless of patients' weight, has not influenced results since there has been no significant difference between them.

There has been no difference in the incidence of nausea and vomiting in the PACU, as well as in number of patients presenting side effects. PACU stay length was significantly shorter for the dexmedetomidine group.

So, one may conclude that, in the conditions of our study, dexmedetomidine associated to isoflurane, nitrous oxide and midazolam was an analgesic alternative to sufentanil for intraperitoneal procedures in patients above 60 years of age.

## REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Virtanen R, Savola JM, Saano V et al - Characterization of selectivity, specificity and potency of medetomidine as an  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol*, 1988;150:9-14.
02. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC et al - Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation and metabolic rate. *Anesthesiology*, 1992;77:1125-1133.
03. Aho M, Erkola O, Kallio A et al - Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*, 1992;75:940-946.
04. Bernard JM, Hommeril JL, Passuti N et al - Postoperative analgesia by intravenous clonidine. *Anesthesiology*, 1991;75:577-582.
05. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A et al - Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*, 1997;86:331-345.
06. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ - Dexmedetomidine. *Drugs*, 2000;59:263-268.
07. Talke P, Li J, Jain U et al - Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology*, 1995;82:620-633.
08. Aantaa R - Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine, an  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist, with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacol Toxicol*, 1991;68:394-398.
09. Lawrence CJ, Prinzen FW, De Lange S - The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand. *Anesth Analg*, 1996;82:544-550.
10. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP et al - Effects of intravenous dexmedetomidine in humans II. Hemodynamics changes. *Anesthesiology*, 1992;77:1134-1142.
11. Dyck JB, Maze M, Haack C et al - The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology*, 1993;78:813-820.
12. Shafer SL, Varvel JR - Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology*, 1991;74:53-63.
13. Bailey PI, Egan TD, Stanley TH - *Intravenous Opioid Anesthetics*, ed: Miller RD - *Anesthesia*, 9<sup>th</sup> Ed, New York, Churchill Livingstone, 2000;273-376.
14. Jaakola ML, Ali-Melkkila T, Kanto J et al - Dexmedetomidine reduces intraocular pressure, intubation responses, and anaesthetic requirements in patients undergoing ophthalmic surgery. *Br J Anaesth*, 1992;68:570-575.
15. Aantaa R, Kallio A, Virtanen R - Dexmedetomidine, a novel  $\alpha_2$ -adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs Future*, 1993;18:49-56.
16. Erkola O, Korttila K, Aho M et al - Comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*, 1994;79:646-653.



17. Curtis FG, Castiglia YMM, Stolf AA et al - Dexmedetomidine and sufentanil as intraoperative analgesics. Comparative study. Rev Bras Anesthesiol, 2002;52:525-534.
18. Aantaa A, Jaakola ML, Kallio A et al - Reduction of the MAC of isoflurane by dexmedetomidine. Anesthesiology, 1997;86: 1055-1060.

## RESUMEN

Marangoni MA, Castiglia YMM, Medeiros TP - Eficacia Analgésica de la Dexmedetomidina Comparada al Sufentanil en Cirugías Intraperitoneales. Estudio comparativo

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** La dexmedetomidina, agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico con especificidad  $\alpha_1:\alpha_2$  1:1620, no determina depresión respiratoria, siendo utilizada en el intra-operatorio como sedante y analgésico. Ese fármaco ha sido empleado con los opioides en anestesia de procedimientos con elevado estímulo doloroso, como los abdominales intraperitoneales, no habiendo informes sobre su uso como único analgésico. Se comparó la dexmedetomidina al sufentanil en procedimientos intraperitoneales, de pacientes con más de 60 años de edad.

**MÉTODO:** Fueron estudiados 41 pacientes divididos aleatoriamente en dos grupos: GS ( $n = 21$ ), que recibió sufentanil, y GD ( $n = 20$ ), dexmedetomidina, ambos en la inducción y mantenimiento de la anestesia. Los pacientes recibieron etomidato (GS y GD) con midazolam (GD) en la inducción, isoflurano y óxido nítrico en el mantenimiento de la anestesia. Fueron evaluados los atributos hemodinámicos (presión arterial media y frecuencia cardíaca), tiempos de despertar y de extubación al final de la anestesia, locales donde los pacientes fueron extubados - sala de operación (SO) o sala de recuperación pos-anestésica (SRPA), tiempo de permanencia en la SRPA, necesidad de analgesia suplementar y antiemético en la SRPA, complicaciones presentadas en la SO y SRPA, índice de Aldrete-Kroulik en la alta de la SRPA y la necesidad de máscara de oxígeno en la alta de la SRPA.

**RESULTADOS:** No hubo diferencia en cuanto a la estabilidad hemodinámica y GD presentó menor tiempo de permanencia en la SRPA y menos necesidad de máscara de oxígeno en la alta de la SRPA.

**CONCLUSIONES:** La dexmedetomidina puede ser utilizada como analgésico separado en operaciones intraperitoneales en pacientes con más de 60 años, determinando estabilidad hemodinámica semejante a la del sufentanil, con mejores características de recuperación.