

# Remifentanil versus Sufentanil em Infusão Contínua em Intervenções Cirúrgicas Videolaparoscópicas. Estudo Comparativo\*

## Continuous Infusion of Remifentanil versus Sufentanil in Videolaparoscopic Surgeries. A Comparative Study

Ricardo Francisco Simoni, TSA<sup>1</sup>, Antônio Márcio Sanfim Arantes Pereira, TSA<sup>1</sup>, Renato dos Santos Borega<sup>2</sup>, Daniel Caldeira Pereira Simões<sup>2</sup>

### RESUMO

Simoni RF, Pereira AMSA, Borega RS, Simões DCP — Remifentanil versus Sufentanil em Infusão Contínua em Intervenções Cirúrgicas Videolaparoscópicas. Estudo Comparativo.

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A infusão contínua (IC) de remifentanil na técnica de anestesia venosa total é prática comum. Já o sufentanil em IC para cirurgias de curta/média duração tem sido pouco utilizado. O objetivo desse estudo foi comparar duas técnicas de anestesia venosa total, utilizando remifentanil ou sufentanil em IC, quanto ao comportamento anestésico no intra-operatório e às características da recuperação anestésica em pacientes submetidos à videolaparoscopia.

**MÉTODO:** Participaram desse estudo 60 pacientes divididos em 2 grupos iguais (GR e GS). O GR foi induzido com remifentanil IC e o GS com sufentanil em bolus associado à IC. A IC de remifentanil era desligada ao fim da cirurgia, enquanto a IC de sufentanil, 20 minutos antes. Os pacientes receberam no intra-operatório cetoprofeno e dipirona. Como analgésico de resgate na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) foi utilizado tramadol. Foram analisados as variações da pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC), o tempo de despertar, o consumo de propofol, as intercorrências na SRPA e o tempo de permanência na SRPA.

**RESULTADOS:** A média da PAM foi maior no GS em relação ao GR (91,9 × 77,6,  $p < 0,0001$ ). A incidência de dor foi significativamente maior no GR em relação ao GS (22 × 1 paciente,  $p < 0,0001$ ). A incidência de NVPO foi maior no GR em relação ao GS (10 × 2 pacientes,  $p = 0,0098$ ). A média do tempo de permanência na SRPA foi maior no GR em relação ao GS (76 × 49 min,  $p < 0,0001$ ).

**CONCLUSÕES:** O controle hemodinâmico foi satisfatório nos grupos. A IC de sufentanil promoveu melhor controle da dor no pós-

operatório com menor consumo de analgésico de resgate; consequentemente, houve menor incidência de NVPO e menor tempo de permanência na SRPA.

**Unitermos:** ANESTÉSICOS, Venoso: remifentanil, sufentanil; CIRURGIA, abdominal, videolaparoscópica.

### SUMMARY

Simoni RF, Pereira AMSA, Borega RS, Simões DCP — Continuous Infusion of Remifentanil versus Sufentanil in Videolaparoscopic Surgeries. A Comparative Study.

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Continuous infusion (CI) of remifentanil is common in total intravenous anesthesia. On the other hand, CI of sufentanil for short/medium-term surgeries has not been widely used. The objective of this study was to compare two techniques of total intravenous anesthesia, using CI of remifentanil or sufentanil, regarding their intraoperative behavior and characteristics of recovery of patients undergoing videolaparoscopic surgeries.

**METHODS:** Sixty patients, equally divided in 2 groups (RG and SG), participated in this study. Continuous infusion of remifentanil was used for anesthetic induction in RG, while a bolus of sufentanil associated with CI of this drug was used in SG. The CI of remifentanil was discontinued at the end of the surgery, while the CI of sufentanil was discontinued 20 minutes before the end of the surgery. Patients received ketoprofen and dypirone intraoperatively. Tramadol was used for rescue analgesia in the recovery room. Variations of mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR), time for awakening, propofol consumption, intercurrents in the recovery room, and time of stay in the recovery room were analyzed.

**RESULTS:** Mean MAP was greater in SG than in RG (91.9 × 77.6,  $p < 0.0001$ ). The incidence of pain was significantly greater in RG than on SG (22 × 1 patient,  $p < 0.0001$ ). The incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV) was greater in RG than in SG (10 × 2 patients,  $p < 0.0098$ ). The mean time of stay in the recovery room was greater in RG than in SG (76 × 49 min,  $p < 0.0001$ ).

**CONCLUSIONS:** Hemodynamic control was satisfactory in both groups. Continuous infusion of sufentanil promoted better postoperative pain control with decreased consumption of rescue analgesic and, consequently, reduced incidence of PONV and reduced time of stay in the recovery room.

**Key Words:** ANESTHETICS, Intravenous: remifentanil, sufentanil; SURGERY, abdominal, videolaparoscópica.

\*Recebido do (Received from) CET/SBA Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas, SP

1. Anestesiologista Co-Responsável pelo CET/SBA Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas; Presidente do Comitê de Anestesia Venosa da SBA
2. Médico em Especialização (ME<sub>3</sub> do CET/SBA Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas)

Apresentado (Submitted) em 28 de novembro de 2007

Aceito (Accepted) para publicação em 19 de fevereiro de 2008

Endereço para correspondência (Correspondence to):

Dr. Ricardo Francisco Simoni

Rua Alzira de Aguiar Aranha, 552 — Barão Geraldo

13084-768 Campinas, SP

E-mail: ricaboss@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2008

## INTRODUÇÃO

A infusão contínua (IC) de remifentanil como componente analgésico da técnica de anestesia venosa total é prática comum. Já o sufentanil em IC para intervenção cirúrgica de curta e média duração tem sido pouco utilizado.

Depois do remifentanil, o sufentanil é o opióide com perfil farmacocinético mais favorável para a realização de infusão contínua de média duração<sup>1</sup>. Porém, existe ainda o receio de sua utilização em IC em cirurgias de curta e média duração pelo possível prolongamento do tempo de despertar e recuperação desses pacientes. Entretanto, seu efeito residual pode promover boa qualidade de analgesia no pós-operatório, aspecto que deixa a desejar quando da utilização do remifentanil<sup>1,2</sup>.

O objetivo desse estudo foi comparar duas técnicas de anestesia venosa total, utilizando remifentanil ou sufentanil em IC, quanto ao comportamento anestésico no intra-operatório e às características da recuperação anestésica em pacientes submetidos a cirurgias videolaparoscópicas não-ginecológicas.

## MÉTODO

Após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa, participaram desse estudo 60 pacientes entre 18 e 65 anos de idade, estado físico ASA I-II, de ambos os sexos, divididos aleatoriamente por sorteio em computador em dois grupos iguais (GR e GS) de acordo com o opióide a ser infundido. Foram excluídos desse estudo pacientes fumantes, em uso de fármacos que promovessem indução do citocromo P450 e usuários de drogas ilícitas ou álcool. Todos os pacientes estavam programados para intervenções cirúrgicas videolaparoscópicas não-ginecológicas e vieram ao centro cirúrgico sem medicação pré-anestésica. Foram monitorados com pressão arterial média não-invasiva, cardioscópio, capnógrafo (após intubação traqueal), oxímetro de pulso (SpO<sub>2</sub>) e índice bispectral (BIS). Antes da indução anestésica foi realizada hidratação prévia com 10 mL.kg<sup>-1</sup> de solução de Ringer com lactato em todos os pacientes. Já no intra-operatório, a infusão de líquidos era de 5,0 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>.

Os pacientes do GR foram induzidos com remifentanil em IC a 0,5 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> por 2 minutos, seguidos de infusão-alvo controlada (IAC) de propofol com dose-alvo de 4,0 µg.mL<sup>-1</sup>. Os pacientes do GS foram induzidos com sufentanil 0,5 µg.kg<sup>-1</sup> em *bolus* seguido de IC a 0,5 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> e, após 5 minutos, iniciava-se a IAC de propofol com dose-alvo a 4,0 µg.mL<sup>-1</sup>. Atingindo valores de BIS inferior a 50, os pacientes receberam rocurônio 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> para facilitar a intubação traqueal.

Durante o intra-operatório, a IC basal de remifentanil e sufentanil era de 0,3 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> e 0,5 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>, respectivamente. Se a pressão arterial média (PAM) ultrapassasse em 15% o valor da PAM basal, no GR aumentava-se a IC de remifentanil em 0,1 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, enquanto no GS adminis-

trava-se sufentanil 5,0 µg em *bolus*. Contudo, se a PAM diminuísse em 15% da PAM basal, no GR reduzia-se a IC de remifentanil em 0,1 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, enquanto no GS desligava-se a IC até o retorno da PAM aos níveis propostos.

A dose-alvo de propofol era ajustada para manter o BIS entre 40 e 50. A IC de remifentanil era desligada ao fim do procedimento, enquanto a IC de sufentanil, 20 minutos antes. Todos os pacientes receberam cetoprofeno 1,5 mg.kg<sup>-1</sup> e dipirona 30 mg.kg<sup>-1</sup> a 20 minutos do término do procedimento. Foram analisadas as variações da PAM e da frequência cardíaca (FC) no intra-operatório, o tempo de despertar (abertura ocular espontânea), o consumo de propofol, a incidência de dor, náuseas e/ou vômitos do pós-operatório (NVPO) e a depressão respiratória e o tempo de permanência na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA). Os critérios utilizados para depressão respiratória na SRPA foram: SpO<sub>2</sub> menor que 90% e não-resposta do paciente a estímulo verbal e/ou doloroso.

As variáveis PAM e FC foram registradas nos seguintes momentos: inicial na sala de operação, após a indução anestésica, após a intubação traqueal, no início da operação, após o pneumoperitônio, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 e 60 minutos após o pneumoperitônio, ao fim da operação e ao término da anestesia após a extubação traqueal.

Na SRPA avaliava-se a dor pela Escala Analógica Visual (VAS). Se a VAS fosse maior ou igual a 4, administrava-se tramadol 100 mg por via venosa em 10 minutos. Para tratamento da NVPO, utilizava-se ondansetrona 4 mg por via venosa. Em casos de depressão respiratória era oferecido suporte ventilatório e, se necessário, administrada naloxona por via venosa de forma titulada.

Para análise das variáveis paramétricas foi utilizado o teste *t* de Student, enquanto as variáveis não-paramétricas foram analisadas pelo teste do Qui-quadrado. Foi considerada diferença estatística significativa quando o valor de *p* fosse inferior a 0,05.

## RESULTADOS

Não houve diferença entre os tipos de operação que foram realizadas entre os grupos (Tabela I). Também não houve diferença estatística entre os grupos com relação à idade, sexo, peso, altura, estado físico ASA, PAM e FC iniciais (Tabela II).

Em relação aos dados coletados no intra-operatório, não houve diferença estatística significativa na média de consu-

Tabela I – Tipo de Intervenção Cirúrgica

Intervenção cirúrgica	GR	GS	Valor <i>p</i>
Colecistectomia	19	17	
Hiatoplastia	8	11	0,6754
Herniorrafia inguinal	3	2	

REMIFENTANIL *VERSUS* SUFENTANIL EM INFUSÃO CONTÍNUA EM INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS VIDEOLAPAROSCÓPICAS.  
ESTUDO COMPARATIVO

Tabela II – Dados Demográficos e Hemodinâmicos Iniciais

	GR (n = 30)	GS (n = 30)	valor p
Idade (anos)	42 ± 12	46 ± 12	0,2137
Sexo (M/F)	7/23	15 / 15	0,0608
Peso (kg)	74 ± 11	76 ± 15	0,3850
Altura (cm)	168 ± 8	170 ± 11	0,4887
Estado físico ASA I-II	25 / 5	26 / 4	1,0000
PAM inicial	95 ± 9	99 ± 7	0,1626
FC inicial	77 ± 15	81 ± 17	0,3634

Tabela III – Dados Intra-operatórios

	GR (n = 30)	GS (n = 30)	Valor p
Dose propofol ( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )	118 ± 26	110 ± 25	0,2424
PAM (mmHg)	77,6 ± 4,9	91,9 ± 8,7	< 0,0001
FC (bpm)	64 ± 4	64 ± 4	0,3434
Tempo de despertar (min)	9,0 ± 2,7	10,7 ± 5,8	0,1481
Tempo de anestesia (min)	95 ± 9	105 ± 26	0,0657

mo de propofol, no tempo de despertar, no tempo de anestesia e na média da frequência cardíaca de todos os momentos (Tabela III). Entretanto, a média da PAM foi maior no GS em relação ao GR (91,9 e 77,6, respectivamente,  $p < 0,0001$ ) (Figuras 1 e 2).

Quanto aos dados coletados no pós-operatório imediato, a incidência de dor foi significativamente maior no GR em relação ao GS (22 e 1 paciente, respectivamente,  $p < 0,0001$ ). A incidência de NVPO foi maior no GR em relação ao GS (10 e 2 pacientes, respectivamente,  $p = 0,0098$ ). A média do tempo de permanência na SRPA foi maior no GR em relação ao GS (76 e 49 min, respectivamente,

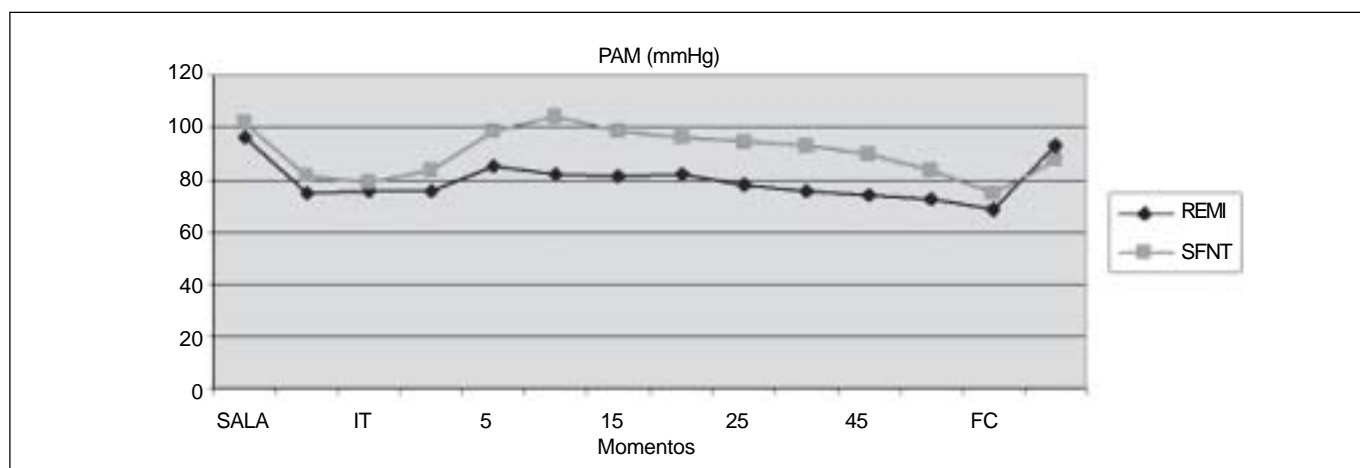


Figura 1 – Variação Média da Pressão Arterial. SALA – sala cirúrgica; IT – intubação traqueal.

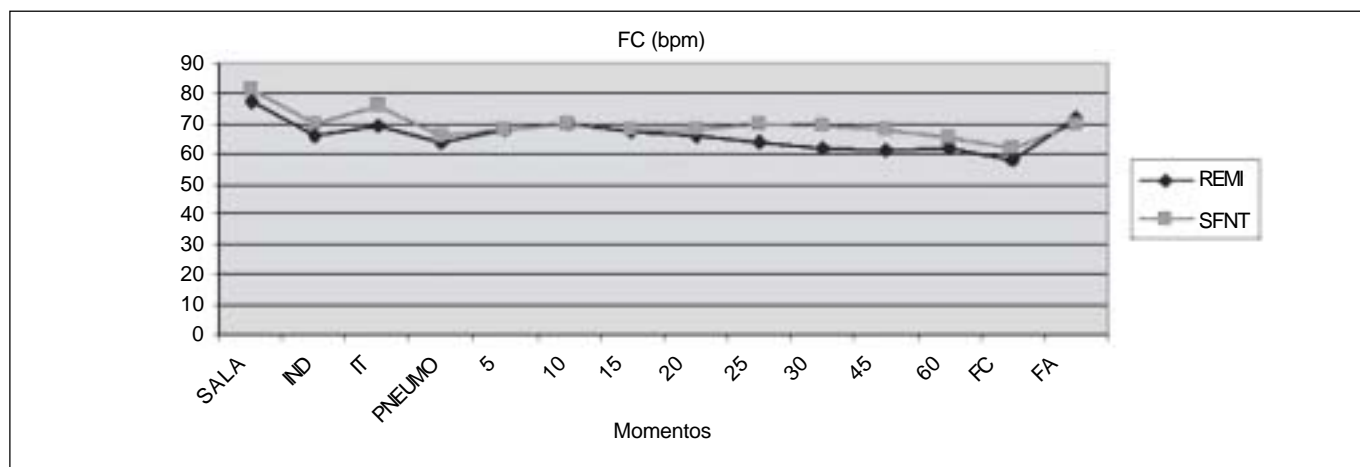


Figura 2 – Variação Média da Frequência Cardíaca. SALA – sala cirúrgica; IND – indução anestésica; IT – intubação traqueal; PNEUMO – após pneumoperitônio.

$p < 0,0001$ ). Houve um caso de depressão respiratória na SRPA no GS (Tabela IV).

O consumo médio de remifentanil foi de  $0,29 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , enquanto o de sufentanil foi de  $0,016 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  (Tabela V).

Tabela IV – Dados Pós-Operatórios Imediatos

	GR (n = 30)	GS (n = 30)	Valor p
Dor (VAS $\geq 4$ )	22	1	$< 0,0001$
NVPO	10	2	0,009
Depressão respiratória (SpO <sub>2</sub> $< 90\%$ )	0	1	1,0000
Tempo SRPA (min)	$76 \pm 21$	$49 \pm 17$	$< 0,0001$

NVPO – náusea e vômito pós-operatório.

SRPA – sala de recuperação pós-anestésica.

Tabela V – Consumo de Sufentanil e Remifentanil

	Sufentanil	Remifentanil
Dose ( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ )	0,016	0,29

## DISCUSSÃO

O grande desenvolvimento e a popularização da anestesia venosa total (AVT) tiveram início no final da década de 1980 com a introdução do propofol na prática clínica. A introdução do remifentanil na prática clínica impulsionou ainda mais essa técnica anestésica.

Dentre os opióides, o remifentanil é o único com metabolização órgão-independente. Ele é degradado por esterases plasmáticas e teciduais, fato esse que lhe confere uma meia-vida de eliminação extremamente curta. Mesmo em IC, sua meia-vida contexto-sensitiva é de 4 a 6 minutos, independente da duração da infusão<sup>3</sup>. Deve, por isso, ser utilizado obrigatoriamente em IC. Mais ainda, a resolução do Conselho Federal de Medicina 1.802/2006 em seu anexo II recomenda que toda anestesia venosa total seja realizada com o auxílio de bomba de infusão.

Já o sufentanil tem o segundo melhor perfil farmacocinético para IC de média duração. Mesmo possuindo um volume de distribuição ( $V_{d_{ss}}$   $2,5$  a  $3,0 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) e meia-vida de eliminação ( $T_{1/2\beta}$  15 a 20 min) maior em relação ao alfentanil ( $V_{d_{ss}}$   $0,4$  a  $1,0 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ;  $T_{1/2\beta}$  4 a 17 min), a depuração do sufentanil (Cl  $10$  a  $15 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) é mais elevada em relação ao alfentanil (Cl  $4$  a  $9 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), o que promove uma meia-vida contexto-sensitiva inferior ao alfentanil para infusões de até oito horas de duração. Essa diferença também pode ser explicada pelo fato de o sufentanil ter perfil farmacocinético com compartimento periférico grande e com equilíbrio lento em comparação com o alfentanil, o que contribui para diminuir a concentração de sufentanil no compartimento central após o término da infusão<sup>3</sup>.

Nesse estudo, a média da PAM nos momentos estudados manteve-se em nível inferior no GR em relação ao GS (Figura 1). Isso pode ser explicado pela diferença da “massa analgésica” utilizada nos dois grupos. A relação da equipotência entre sufentanil e remifentanil é de 1:10, sendo, portanto, o sufentanil dez vezes mais potente que o remifentanil<sup>1</sup>. No presente estudo, a relação de consumo entre sufentanil e remifentanil foi de 1:18, uma vez que a dose média de sufentanil foi de  $0,016 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  e a de remifentanil  $0,29 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  (Tabela V). Portanto, utilizou-se menos opióide no grupo do sufentanil, fato que possivelmente explique os maiores valores médios da PAM no GS. Porém, a média da FC ficou muito semelhante nos dois grupos (Figura 2).

Por terem perfis farmacocinéticos e potências diferentes, os esquemas de infusão dos opióides estudados não poderiam ser semelhantes. O GR não recebeu a dose de *bolus* de remifentanil pelo fato de o mesmo ter um  $T_{1/2K_0}$  reduzido (1,3 minuto), o que promove rápido equilíbrio entre a concentração plasmática e a concentração no local de ação. Porém, no GS utilizou-se a dose *bolus* de sufentanil com o objetivo de otimizar sua concentração no local de ação ( $0,4$  a  $0,6 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) para o esquema de infusão proposto, uma vez que o  $T_{1/2K_0}$  do sufentanil é bem mais alto (3 minutos)<sup>1</sup>.

Vale salientar que as IC foram interrompidas em momentos diferentes. No GR, a IC foi desligada ao fim do procedimento, pois a meia-vida contexto-sensitiva do remifentanil é curta<sup>4</sup>. Já o sufentanil apresenta uma meia-vida contexto-sensitiva mais longa (15 a 20 minutos para 70 minutos de infusão), o que não permitiria um despertar precoce caso a IC fosse mantida até o fim do procedimento<sup>5</sup>. Com esse método, obteve-se tempo de despertar precoce e semelhante em ambos os grupos (9 a 10 minutos).

Outro fato que deve ser observado foi que não houve diferença no consumo médio de propofol entre os grupos. A dose-alvo de propofol variou a fim de manter o BIS entre 40 e 50. A concentração de propofol no local de ação necessária para a perda da consciência é menor na presença de opióides, porém não existe relação consistente entre concentração plasmática de propofol e o valor do BIS<sup>6,7</sup>.

Alguns autores têm demonstrado, por meio de simulações em computador, que o opióide que promove maior sinergismo com o propofol é o remifentanil<sup>8</sup>. Outro estudo mostrou, por meio de ensaio clínico, um forte sinergismo entre o remifentanil e o propofol<sup>9</sup>. Entretanto, no presente estudo não houve diferença no consumo médio de propofol no GR em relação ao GS ( $118$  e  $110 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , respectivamente), sugerindo ser a associação propofol-sufentanil tão ou mais sinérgica quanto propofol-remifentanil, considerando que a “massa analgésica” utilizada no grupo do sufentanil foi menor. Um estudo recente corrobora essa afirmação; nesse artigo, porém, o autor considerou a relação de equipotência entre sufentanil/remifentanil de 1:30<sup>10</sup>.

Dentre as principais intercorrências no pós-operatório imediato, a dor foi bastante relevante no grupo do remifentanil.

Nesse grupo, 22 pacientes (73%) tiveram dor pós-operatória com VAS maior que 4. Isso mostra que, mesmo com a técnica videolaparoscópica menos invasiva em relação à tradicional, o esquema de analgesia pós-operatória utilizado (analgésico não-opiáceo e antiinflamatório não-hormonal) não foi eficiente no GR para o controle da dor pós-operatória imediata.

O remifentanil é um fármaco de rápida metabolização, não promovendo efeito analgésico residual. Diferentemente, o sufentanil promove boa qualidade de analgesia pós-operatória até concentrações plasmáticas entre 0,025 e 0,05 ng.mL<sup>-1</sup>. Isso lhe confere um efeito analgésico residual prolongado<sup>1</sup>. No grupo do sufentanil, apenas um paciente teve dor pós-operatória significativa. Essa melhor qualidade de analgesia pós-operatória com menor consumo de analgésicos no pós-operatório pelo sufentanil em relação ao remifentanil foi relatada recentemente por outros autores<sup>2,10</sup>. A hiperalgesia pós-operatória relacionada ao remifentanil também não pode ser descartada como fator co-responsável pela alta incidência de dor no GR<sup>11</sup>.

Devido ao maior consumo de analgésico opiáceo de resgate (tramadol) na SRPA no GR, a incidência de NVPO também foi maior nesse grupo, prolongando ainda mais o tempo de permanência na SRPA desses pacientes. No GR, os pacientes permaneceram na SRPA, em média, 27 minutos a mais em relação ao GS. Em estudo realizado em pacientes submetidos a colecistectomias por laparoscopia, as incidências de dor e NVPO foram os grandes responsáveis pelo retardo da alta da SRPA<sup>12</sup>. Nesse mesmo artigo, a dessaturação transitória foi fator secundário como causa de retardo na alta da SRPA, sendo, porém, o significado clínico desse fato questionado no estudo<sup>12</sup>.

Houve um caso de depressão respiratória transitória no grupo do sufentanil. A ED<sub>50</sub> para respiração espontânea do sufentanil é de 0,15 a 0,2 ng.mL<sup>-1</sup>. Provavelmente pode ter ocorrido redistribuição do sufentanil durante o manuseio e transporte do paciente da sala de operação para a SRPA. Essa complicação foi facilmente contornada com ventilação sob máscara com O<sub>2</sub> a 100%, não necessitando de reversão com naloxona. Entretanto, deve-se estar preparado para esse tipo de intercorrência, sobretudo quando o opiáceo utilizado no intra-operatório for de alta potência e duração intermediária.

Concluindo, a estabilidade hemodinâmica foi satisfatória nos dois grupos. Houve maior incidência de dor pós-operatória imediata no grupo do remifentanil, fato que provocou maior consumo de analgésico morfínomimético de resgate na SRPA, e, conseqüentemente, maior incidência de NVPO e maior tempo de permanência na SRPA. Mesmo sendo o remifentanil um opiáceo com características farmacocinéticas que propiciem um rápido despertar e curto tempo de recuperação, a profilaxia da dor pós-operatória deve começar de maneira intensa já no intra-operatório, mesmo sendo a cirurgia proposta de baixa morbidade no pós-operatório.

## ***Continuous Infusion of Remifentanil versus Sufentanil in Videolaparoscopic Surgeries. A Comparative Study***

Ricardo Francisco Simoni, TSA, M.D.; Antônio Márcio Sanfim Arantes Pereira, TSA, M.D.; Renato dos Santos Borega, M.D.; Daniel Caldeira Pereira Simões, M.D.

### **INTRODUCTION**

Continuous infusion (CI) of remifentanil, as the analgesic component of total intravenous anesthesia is a common practice. On the other hand, CI of sufentanil in short and medium-term surgeries is not commonly done.

After remifentanil, sufentanil is the opioid with the most favorable pharmacokinetic profile for medium-term continuous infusion<sup>1</sup>. However, there is a concern about the use of CI of this drug in short and medium-term surgeries due to the probable lengthening of awakening time and patient recovery. However, its residual effect can promote good quality analgesia in the postoperative period, which does not happen with remifentanil<sup>1,2</sup>.

The objective of this study was to compare two techniques of total intravenous anesthesia, using CI of remifentanil or sufentanil, regarding the intraoperative anesthetic behavior and characteristics of the anesthetic recovery of patients undergoing non-gynecological videolaparoscopic surgeries.

### **METHODS**

After approval by the Ethics and Research Committee, 60 patients, ages 18 to 65 years, physical status ASA I and II, of both genders, randomly divided in two groups (RG and SG) according to the opioid used, participated in this study. Smokers, patients taking drugs that induce cytochrome P450, illicit drug users, and alcohol users, were excluded from the study. Patients were scheduled for non-gynecological videolaparoscopic surgeries and did not receive any pre-anesthetic medication. Monitoring use included non-invasive blood pressure, cardioscope, capnograph (after tracheal intubation), pulse oximeter (SpO<sub>2</sub>), and bispectral index (BIS). Before anesthetic induction patients were hydrated with 10 mL.kg<sup>-1</sup> of Ringer's lactate. Intraoperatively fluid was infused at 5 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>.

Anesthetic induction in RG consisted of a CI of remifentanil at 0.5 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> for 2 minutes followed by target-controlled infusion (TCI) of propofol with a target-dose of 4 µg.mL<sup>-1</sup>. Induction in SG consisted of a bolus of 0.5 µg.kg<sup>-1</sup> of sufentanil followed by a CI of 0.5 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> and, after 5 minutes, TCI with propofol with a target-dose of 4 µg.mL<sup>-1</sup> was instituted. When patients achieved a BIS of 50, they received 0.6 mg.kg<sup>-1</sup> of rocuronium to facilitate tracheal intubation.

Intraoperatively, baseline CI of remifentanil and sufentanil was of  $0.3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  and  $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ , respectively. If the mean arterial pressure (MAP) increased by more than 15% of baseline values, CI of remifentanil was increased by  $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  in RG, while in SG a 50  $\mu\text{g}$  bolus of sufentanil was administered. However, if MAP fell more than 15% of baseline values the CI of remifentanil was reduced by  $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  in RG, while in SG the CI was turned off until it returned to normal values.

The target-dose of propofol was adjusted to maintain BIS between 40 and 50. The continuous infusion of remifentanil was turned off at the end of the procedure, while the CI of sufentanil was turned off 20 minutes before the end of the surgery. All patients received  $1.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  of ketoprofen and  $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  of dypirone 20 minutes before the end of the procedure.

Intraoperative variations in MAP and heart rate (HR), time of awakening (spontaneous eye opening), consumption of propofol, incidence of pain, postoperative nausea and/or vomiting (PONV), respiratory depression in the recovery room, and length of stay in the recovery room were analyzed. Criteria used to diagnose respiratory depression included:  $\text{SpO}_2$  below 90%, and unresponsiveness to verbal and/or painful stimuli.

Mean arterial pressure and HR were recorded at the following moments: baseline in the operating room; after anesthetic induction; after tracheal intubation; at the beginning of surgery; after pneumoperitoneum, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, and 60 minutes after pneumoperitoneum; at the end of the surgery; and at the end of anesthesia, after extubation.

In the recovery room, pain was evaluated by the Visual Analogue Scale (VAS). If VAS was equal to or greater than 4, 100 mg of tramadol IV was administered. To treat PONV, 4 mg of ondansetron IV was used. In case of respiratory depression, ventilatory support was provided and, if necessary, titrated doses of intravenous naloxone was administered.

The Student *t* test was used to analyze parametric variables and the Chi-square test was used for the non-parametric variables. A difference was considered statistically significant when *p* was less than 0.05.

## RESULTS

Both groups did not differ regarding the types of surgery (Table I). The groups also did not differ regarding age, gender, weight, height, physical status ASA, and baseline MAP and HR (Table II). However, mean MAP was greater in RG than in SG ( $91.9$  e  $77.6$ , respectively,  $p < 0.0001$ ) (Figures 1 and 2).

The data gathered intraoperatively, consumption of propofol, time of awakening, time of anesthesia, and mean heart rate in all moments did not show statistically significant differences

Table I – Type of Surgery

Surgery	RG	SG	<i>p</i>
Cholecistectomy	19	17	0.6754
Hiatoplasty	8	11	
Inguinal herniorrhaphy	3	2	

Table II – Demographic Data and Initial Hemodynamic Parameters

	RG (n = 30)	SG (n = 30)	<i>p</i>
Age (years)	$42 \pm 12$	$46 \pm 12$	0.2137
Gender (M/F)	7/23	15 / 15	0.0608
Weight (kg)	$74 \pm 11$	$76 \pm 15$	0.3850
Height (cm)	$168 \pm 8$	$170 \pm 11$	0.4887
Physical status ASA I/II	25 / 5	26 / 4	1.0000
Initial MAP	$95 \pm 9$	$99 \pm 7$	0.1626
Initial HR	$77 \pm 15$	$81 \pm 17$	0.3634

Table III – Intraoperative Data

	RG (n = 30)	SG (n = 30)	<i>p</i>
Dose of propofol ( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ )	$118 \pm 26$	$110 \pm 25$	0.2424
MAP (mmHg)	$77.6 \pm 4.9$	$91.9 \pm 8.7$	$< 0.0001$
HR (bpm)	$64 \pm 4$	$64 \pm 4$	0.3434
Time of awakening (min)	$9.0 \pm 2.7$	$10.7 \pm 5.8$	0.1481
Duration of anesthesia (min)	$95 \pm 9$	$105 \pm 26$	0.0657

ences (Table II). However, mean MAP was greater in SG than in RG ( $91.9$  and  $77.6$ , respectively;  $p < 0.0001$ ) (Figures 1 and 2).

Among the data gathered in the immediate postoperative period, the incidence of pain was significantly greater in RG than in SG (22 and 1 patient, respectively,  $p < 0.0001$ ). The incidence of PONV was also greater in RG than in SG (10 and 2 patients, respectively,  $p = 0.0098$ ). The time of staying in the recovery room was greater in RG than in SG (76 and 49 min, respectively,  $p < 0.0001$ ). One patient in SG developed respiratory depression in the recovery room (Table IV). The mean remifentanil consumption was  $0.29 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , while the mean sufentanil consumption was  $0.016 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  (Table V).

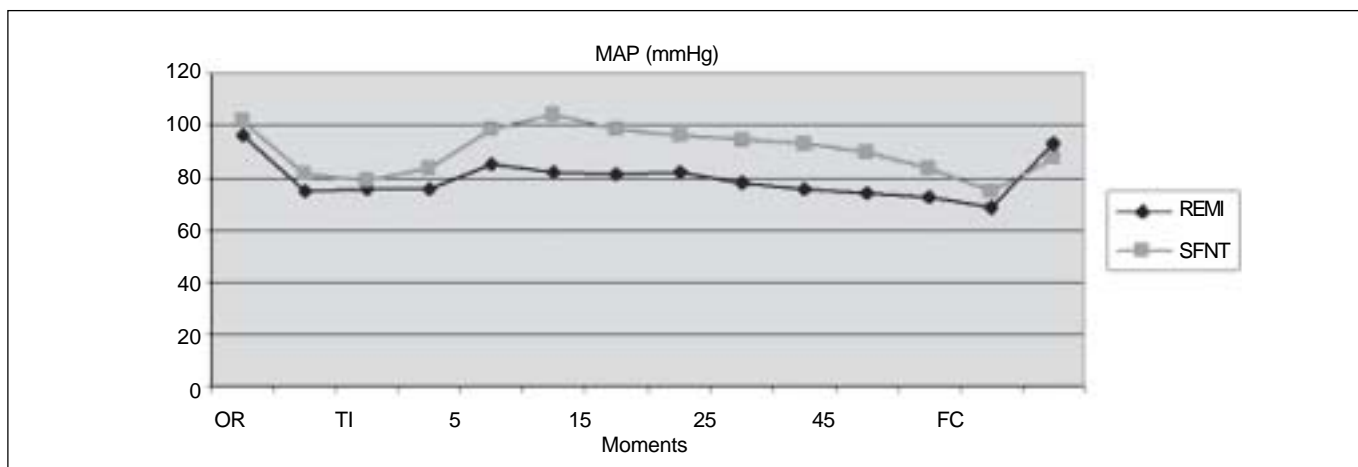


Figure 1 – ??? OR – operating room; TI – tracheal intubation.

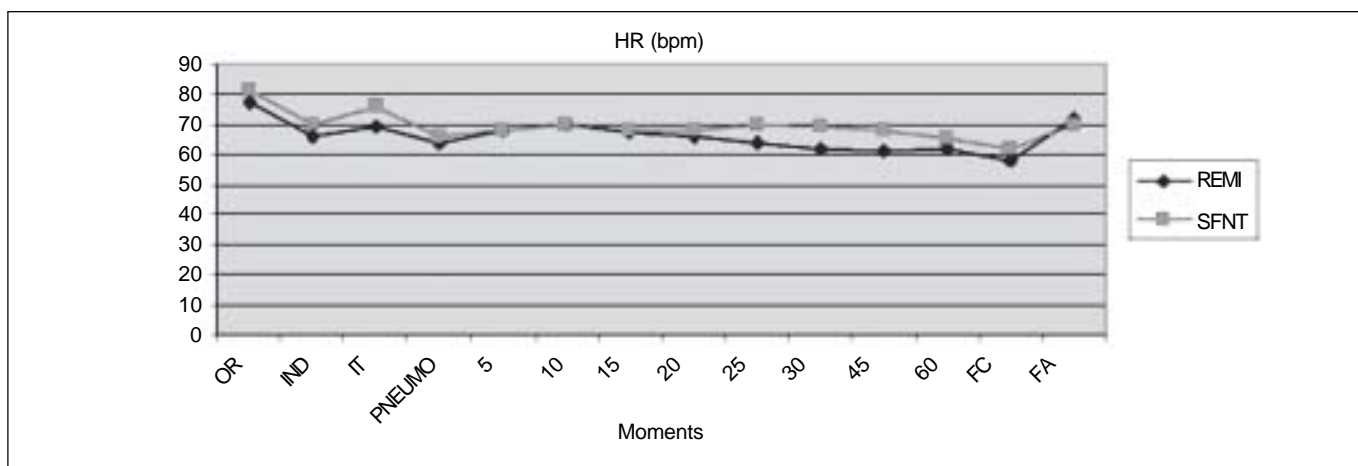


Figure 2 – ??? OR – operating room; IND – anesthetic induction; TI – tracheal intubation; PNEUMO – after pneuperitoneum.

Table IV – Data on the Immediate Postoperative Period

	RG (n = 30)	SG (n = 30)	p
Pain (VAS ≥ 4)	22	1	< 0.0001
PONV	10	2	0.009
Respiratory depression (SpO <sub>2</sub> < 90%)	0	1	1.0000
Time in the recovery room (min)	76 ± 21	49 ± 17	< 0.0001

PONV – postoperative nausea and vomiting.

Table V – Consumption of Sufentanil and Remifentanil

	Sufentanil	Remifentanil
Dose (µg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	0.016	0.29

## DISCUSSION

The great development and popularization of total intravenous anesthesia (TIVA) began at the end of the decade of 1980 when propofol was introduced in clinical practice; and the posterior introduction of remifentanil stimulated this technique even more.

Among the opioids, remifentanil is the only drug with organ-independent metabolism. It is degraded by plasma and tissue esterases, which is responsible for its very short half-life. Even in CI, its half-life context-sensitive varies from 4 to 6 minutes, regardless of the duration of the infusion<sup>3</sup>. Therefore, it should be used as a CI. Annex II of resolution 1,802/2006 of the Conselho Federal de Medicina recommends that every total intravenous anesthesia should be administered with an infusion pump.

On the other hand, sufentanil has the second best pharmacokinetic profile for medium-term CI. Even with a greater volume of distribution (Vd<sub>ss</sub> 2.5 to 3.0 L.kg<sup>-1</sup>) and elimination

half-life ( $T_{1/2\beta}$  15 to 20 minutes) than alfentanil ( $V_{d_{ss}}$  0.4 to 1.0 L.kg<sup>-1</sup>;  $T_{1/2\beta}$  4 to 17 minutes), the clearance of sufentanil (Cl 10 to 15 mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>) is greater than that of alfentanil (Cl 4 to 9 mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>), which is responsible for a context-sensitive half-life smaller than that of alfentanil for infusions of up to eight hours. This difference can also be explained by the fact that the pharmacokinetic profile of sufentanil has a larger peripheral compartment and slower balance than alfentanil, which contributes to decrease the concentration of sufentanil in the central compartment after the infusion is discontinued<sup>3</sup>.

In this study, mean MAP was lower in RG than in SG (Figure 1). This can be explained by the difference in "analgesic mass" used in both groups. The equipotent relationship between sufentanil and remifentanil is 1:10 and, therefore, sufentanil is 10 times more potent than remifentanil<sup>1</sup>. In the present study, the relationship between the consumption of sufentanil and remifentanil was 1:18, since the mean dose of sufentanil was 0.016 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, and the mean dose of remifentanil was 0.29 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> (Table V). Therefore, the consumption of opioid was smaller in the sufentanil group, which might explain the higher mean MAP values in SG. But the mean HR was similar in both groups (Figure 2).

Due to different pharmacokinetic profiles and potencies, the infusion schedule of opioids used in this study could not be similar. Patients in RG did not receive a bolus dose of remifentanil because it has a low  $T_{1/2K_0}$  (1.3 minutes) that promotes a fast balance between the plasma concentration and the concentration at the site of action. However, patients in SG received a bolus dose of sufentanil to optimize its concentration at the site of action (0.4 to 0.6 ng.mL<sup>-1</sup>), since its  $T_{1/2K_0}$  is much higher (3 minutes)<sup>1</sup>.

It should be mentioned that CI was discontinued at different moments for each group. In RG, it was discontinued at the end of the procedure because the context-sensitive half-life of remifentanil is short<sup>4</sup>. On the other hand, the context-sensitive half-life of sufentanil is longer (15 to 20 minutes for a 70-minute infusion), which would not allow for an early awakening if the infusion was maintained until the end of the procedure<sup>5</sup>. The method used in the present study provided for an early awakening, which was similar in both groups (9 to 10 minutes).

The mean consumption of propofol was similar in both groups. The target-dose of propofol varied to maintain BIS between 40 and 50. The concentration of propofol at the site of action necessary to produce loss of consciousness is decreased in the presence of opioids, but a consistent relationship between the plasma concentration and propofol and BIS value does not exist<sup>6,7</sup>.

Some authors have demonstrated, through computer simulations, that remifentanil is the opioid with greater synergism with propofol<sup>8</sup>. Another study showed, through a clinical assay, a strong synergism between remifentanil and propofol<sup>9</sup>. However, in the present study, the mean consumption of propofol in RG was not statistically different than in SG

(118 and 110 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, respectively), suggesting that the association propofol-sufentanil is as or more synergic than the association propofol-remifentanil, considering that the "analgesic mass" was smaller in the sufentanil group. A recent study corroborates those results; however, in that study, the author considered an equipotent relationship of 1:30 between sufentanil/remifentanil<sup>10</sup>.

Among the main interferences in the immediate postoperative period, the incidence of pain was especially relevant in the remifentanil group. In this group, 22 patients (73%) experienced postoperative pain with a VAS greater than 4. This shows that, even though videolaparoscopic surgeries are less invasive, the postoperative analgesic schedule used (non-opioid analgesic and non-steroidal anti-inflammatories) was not effective for pain control in the immediate postoperative period in GR.

Remifentanil has a fast metabolism and, therefore, does not have residual effects. On the other hand, sufentanil promotes good postoperative analgesia, even with plasma concentrations of 0.025 to 0.05 ng.mL<sup>-1</sup>. This is translated into a prolonged residual analgesic effect<sup>1</sup>. In the sufentanil group, only one patient had important postoperative pain. This quality of postoperative analgesia promoted by sufentanil associated with the reduced postoperative consumption of analgesics was reported recently by other authors<sup>2,10</sup>. Postoperative hyperalgesia related with remifentanil cannot be discarded as being responsible for the high incidence of pain in RG<sup>11</sup>.

Due to the greater consumption of rescue opioids (tramadol) in RG patients in the recovery room, the incidence of PONV was also greater in this group, prolonging even more their staying in that unit. Patients in RG stayed a mean of 27 minutes longer in the recovery room than SG patients. In a study with patients undergoing laparoscopy for cholecystectomy, the incidence of pain and PONV were the main factors responsible for a delay in discharge from the recovery room<sup>12</sup>. In the same study, a transitory reduction in oxygen saturation was a secondary factor delaying discharge from the recovery room, but its clinical significance was questioned in the study<sup>12</sup>.

The sufentanil group had one case of transitory respiratory depression. The ED<sub>50</sub> of sufentanil for spontaneous breathing is 0.15 to 0.2 ng.mL<sup>-1</sup><sup>1</sup>. It is possible that sufentanil was redistributed during handling and transport of the patient from the operating room to the recovery room. This complication was easily resolved by ventilating the patient with 100% O<sub>2</sub> with a face mask, and reversion with naloxone was not necessary. However, one should be ready to manage this type of occurrence, especially when using a high-potency intermediate-duration opioid.

To conclude, hemodynamic stability was satisfactory in both groups. The incidence of postoperative pain was greater in the remifentanil group, which increased the consumption of rescue opioids in the recovery room and, consequently, increasing the incidence of PONV and the length of stay in



the recovery room. Even though remifentanil has pharmacokinetic properties responsible for a fast awakening and shorter recovery time, aggressive prophylaxis of postoperative pain should be initiated intraoperatively, even in surgeries with low postoperative morbidity.

#### REFERÊNCIAS – REFERENCES

01. Glass PSA, Shafer SL, Reves JG — Intravenous Drug Delivery System, em: Miller RD — Anesthesia. 5<sup>th</sup>, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000;377-411.
02. Derrode N, Lebrun F, Levron J et al. — Influence of perioperative opioid on postoperative pain after major abdominal surgery: sufentanil TCI versus remifentanil TCI. Br J Anaesth, 2003;91: 842-9.
03. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH — Intravenous Opioid Anesthetics, em: Miller RD — Anesthesia. 5<sup>th</sup>, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000;273-376.
04. Minto C, Schnider T, Shafer SL — Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. Anesthesiology, 1997;86:24-33.
05. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR — Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetics models for intravenous drugs. Anesthesiology, 1992;76:334-341.
06. Lysakowsky C, Dumont L, Pellégrini M et al. — Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. Br J Anaesth, 2001;86:523-527.
07. Hoymork SC, Raeder J, Grimsmo B et al. — Bispectral index, serum drug concentration and emergence associated with individually adjusted target-controlled infusions of remifentanil and propofol for laparoscopic surgery. Br J Anaesth, 2003;91: 773-780.
08. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E et al. — Propofol anesthesia and rational opioid selection. Anesthesiology, 1997;87:1549-1562.
09. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FHM et al. — Propofol reduces perioperative remifentanil requirements in a synergistic manner. Anesthesiology, 2003;99:347-359.
10. Lentschener C, Ghimouz A, Bonnichon P et al. — Remifentanil-propofol vs sufentanil-propofol: optimal combinations in clinical anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand, 2003;47:84-89.
11. Smith OHGW, Nielsen LA — Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. Anesthesiology, 2006;104: 601-607.
12. Jensen K, Kehlet H, Lund C — Postoperative recovery profile after laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand, 2007;51:464-471.

#### RESUMEN

Simoni RF, Pereira AMSA, Borega RS, Simões DCP — Remifentanil versus Sufentanil en Infusión Continua en Intervenciones Quirúrgicas Videolaparoscópicas. Estudio Comparativo.

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** La infusión continua (IC) de remifentanil en la técnica de anestesia venosa total es una práctica común. Ya el sufentanil en IC para cirugías de corta/media duración ha sido poco utilizado. El objetivo de este estudio fue el de comparar dos técnicas de anestesia venosa total, utilizando remifentanil o sufentanil en IC, en cuanto al comportamiento anestésico en el intraoperatorio y en cuanto a las características de la recuperación anestésica en pacientes sometidos a la videolaparoscopia.

**MÉTODO:** Participaron en el estudio 60 pacientes divididos en 2 grupos iguales (GR y GS). El GR fue inducido con remifentanil IC y el GS con sufentanil en bolus asociado a IC. La IC de remifentanil se desconectaba al final de la cirugía, mientras que la IC de sufentanil 20 minutos antes. Los pacientes recibieron en el intraoperatorio cetoprofeno y dipirona. Como analgésico de rescate en la sala de recuperación pos anestésica (SRPA) se usó el tramadol. Fueron analizadas las variaciones de la PAM y FC, tiempo de despertar, consumo de propofol, interurrencias en la SRPA y tiempo de permanencia en la SRPA.

**RESULTADOS:** El promedio de la PAM fue mayor en el GS con relación al GR ( $91,9 \times 77,6$ ,  $p < 0,0001$ ). La incidencia de dolor fue significativamente mayor en el GR con relación al GS ( $22 \times 1$  paciente,  $p < 0,0001$ ). La incidencia de NVPO fue mayor en el GR con relación al GS ( $10 \times 2$  pacientes,  $p = 0,0098$ ). El promedio del tiempo de permanencia en la SRPA fue mayor en el GR en con relación al GS ( $76 \times 49$  min,  $p < 0,0001$ ).

**CONCLUSIONES:** El control hemodinámico fue satisfactorio en los grupos. La IC de sufentanil generó un mejor control del dolor en el pos operatorio con menor consumo de analgésico de rescate, por lo tanto, se registró una menor incidencia de NVPO y un menor tiempo de permanencia en la SRPA.