



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

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



ARTIGO CIENTÍFICO

Anestesia venosa total livre de opioides, com infusões de propofol, dexmedetomidina e lidocaína para colecistectomia laparoscópica: estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego[☆]



Mefkur Bakan^{a,*}, Tarik Umutoglu^a, Ufuk Topuz^a, Harun Uysal^a,
Mehmet Bayram^b, Huseyin Kadioglu^c e Ziya Salihoglu^a

^a Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine, Istanbul, Turquia

^b Departamento de Medicina Pulmonar, Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine, Istanbul, Turquia

^c Departamento de Cirurgia Geral, Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine, Istanbul, Turquia

Recebido em 8 de fevereiro de 2014; aceito em 5 de maio de 2014

Disponível na Internet em 1 de novembro de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Colecistectomia laparoscópica;
Anestesia venosa total;
Dexmedetomidina;
Lidocaína;
Propofol;
Remifentanil

Resumo

Justificativa e objetivos: O uso de opioides no período intraoperatório pode estar associado à hiperalgesia e ao aumento do consumo de analgésicos no período pós-operatório. Efeitos colaterais como náusea e vômito no período pós-operatório, por causa do uso perioperatório de opioides, podem prolongar a alta. Nossa hipótese foi que a anestesia venosa total com o uso de lidocaína e dexmedetomidina em substituição a opioides pode ser uma técnica opcional para a colecistectomia laparoscópica e estaria associada a uma menor solicitação de fentanil e incidência de náusea e vômito no período pós-operatório.

Métodos: Foram programados para colecistectomia laparoscópica eletiva 80 pacientes adultos, estado físico ASA I-II. Os pacientes foram randomicamente alocados em dois grupos para receber anestesia livre de opioides com infusões intravenosas (iv) de dexmedetomidina, lidocaína e propofol (Grupo DL) ou anestesia baseada em opioides com infusões de remifentanil e propofol (Grupo RF). Todos os pacientes receberam um regime padrão de analgesia multimodal. Um dispositivo de analgesia controlada pelo paciente foi ajustado para liberar fentanil iv por seis horas após a cirurgia. O desfecho primário foi o consumo de fentanil no pós-operatório.

Resultados: O consumo de fentanil na segunda hora de pós-operatório foi significativamente menor no grupo DL do que no Grupo RF, $75 \pm 59 \mu\text{g}$ e $120 \pm 94 \mu\text{g}$, respectivamente, mas foi comparável na sexta hora de pós-operatório. Durante a anestesia, houve mais eventos hipotensivos no Grupo RF e mais eventos hipertensivos no grupo DL, ambos estatisticamente significativos. Apesar de apresentar um tempo de recuperação mais prolongado, o Grupo DL apresentou escores de dor e consumo de analgésicos de resgate e de ondansetrona significativamente mais baixos.

[☆] Registro do ensaio: Clinicaltrials.gov (ID: NCT01833819).

* Autor para correspondência.

E-mail: mefkur@yahoo.com (M. Bakan).

KEYWORDS

Laparoscopic cholecystectomy;
Total intravenous anesthesia;
Dexmedetomidine;
Lidocaine;
Propofol;
Remifentanil

Conclusão: A anestesia livre de opioides com infusões de dexmedetomidina, lidocaína e propofol pode ser uma técnica opcional para a colecistectomia laparoscópica, especialmente em pacientes com alto risco de náusea e vômito no pós-operatório.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study

Abstract

Background and objectives: Intraoperative use of opioids may be associated with postoperative hyperalgesia and increased analgesic consumption. Side effects due to perioperative use of opioids, such as postoperative nausea and vomiting may delay discharge. We hypothesized that total intravenous anesthesia consisting of lidocaine and dexmedetomidine as an opioid substitute may be an alternative technique for laparoscopic cholecystectomy and would be associated with lower fentanyl requirements in the postoperative period and less incidence of postoperative nausea and vomiting.

Methods: 80 Anesthesiologists I–II adults were scheduled for elective laparoscopic cholecystectomy. Patients were randomly allocated into two groups to have either opioid-free anesthesia with dexmedetomidine, lidocaine, and propofol infusions (Group DL) or opioid-based anesthesia with remifentanil, and propofol infusions (Group RF). All patients received a standard multimodal analgesia regimen. A patient controlled analgesia device was set to deliver IV fentanyl for 6 h after surgery. The primary outcome variable was postoperative fentanyl consumption.

Results: Fentanyl consumption at postoperative 2nd hour was statistically significantly less in Group DL, compared with Group RF, which were $75 \pm 59 \mu\text{g}$ and $120 \pm 94 \mu\text{g}$ respectively, while it was comparable at postoperative 6th hour. During anesthesia, there were more hypotensive events in Group RF, while there were more hypertensive events in Group DL, which were both statistically significant. Despite higher recovery times, Group DL had significantly lower pain scores, rescue analgesic and ondansetron need.

Conclusion: Opioid-free anesthesia with dexmedetomidine, lidocaine and propofol infusions may be an alternative technique for laparoscopic cholecystectomy especially in patients with high risk for postoperative nausea and vomiting.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Opioides são amplamente usados para analgesia perioperatória. Contudo, o uso de grandes doses em *bolus* ou infusão contínua de opioides potentes no período intraoperatório pode estar associado à hiperalgesia e ao aumento do consumo de analgésicos no período pós-operatório.¹ Em cirurgias ambulatoriais, os efeitos secundários relacionados aos opioides, como náusea e vômito no pós-operatório (NVPO), sedação prolongada, íleo paralítico e retenção urinária, podem retardar a recuperação e a alta ou causar reinternação imprevista.

A dor após colecistectomia laparoscópica (CL) é de natureza complexa e evidências sugerem que o tratamento deve ser multimodal livre de opioides para acelerar a recuperação.^{2,3} Apesar das estratégias analgésicas multimodais, que consistem em opioides, dexametasona, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides e anestésicos locais aplicados na ferida cirúrgica, a dor e os episódios

de NVPO ainda são queixas comuns relatadas após CL. Sugeriu-se que a infusão de esmolol pode ser uma opção aceitável à infusão de remifentanil para cirurgia laparoscópica ambulatorial⁴⁻⁶ e que técnicas anestésicas livres de opioides com infusão de esmolol estão associadas à redução do consumo de opioides no pós-operatório.^{5,6}

Dexmedetomidina é um agonista altamente seletivo dos adrenocetores alfa-2 que oferece sedação, analgesia e simpatólise. Embora a administração perioperatória de dexmedetomidina esteja associada a uma redução da intensidade da dor no pós-operatório, do consumo de analgésicos e de náuseas,⁷⁻¹² sua propriedade analgésica é menos eficaz em comparação com remifentanil.¹³ Relatou-se que lidocaína intravenosa (IV) tem propriedades analgésicas, anti-hiperálgicas e anti-inflamatórias. A infusão intravenosa de lidocaína no período perioperatório é segura e tem vantagens claras, como redução da necessidade de anestésicos no intraoperatório, escores menores de dor, redução da necessidade de analgésicos no pós-operatório, bem como retorno

mais rápido da função intestinal e tempo mais curto de internação.¹⁴⁻²⁰ Portanto, a nossa hipótese foi que a anestesia venosa total (AVT) com a combinação de lidocaína e dexmedetomidina para substituir os opioides seria uma técnica viável para a CL e estaria associada a uma necessidade menor de fentanil e menos incidência de NVPO.

Este foi um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego conduzido para comparar o efeito das técnicas de AVT livre de opioides (com o uso de infusões de dexmedetomidina, lidocaína e propofol) e baseada em opioides (com o uso de infusões de remifentanil e propofol) sobre a intensidade da dor no pós-operatório e a incidência de efeitos colaterais em pacientes programados para CL.

Métodos

Depois de obter a aprovação do Comitê de Ética e os termos de consentimento informado assinados pelos pacientes, o estudo foi conduzido entre junho de 2012 e abril de 2013 em nosso hospital universitário. Os pacientes programados para colecistectomia laparoscópica eletiva, entre 20-60 anos e com estados físicos ASA I ou II, de acordo com a classificação da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA), foram incluídos no estudo. Os critérios de exclusão foram: índice de massa corporal $> 35 \text{ kg m}^{-2}$, grávidas, em amamentação ou menstruadas, insuficiência hepática, renal ou cardíaca, diabetes, história de dor crônica, abuso de álcool ou drogas, doenças psiquiátricas, alergia ou contraindicação para qualquer um dos fármacos do estudo e incapacidade de compreender a avaliação da dor e de usar o dispositivo

de analgesia controlada pelo paciente (ACP). A assinatura do termo de consentimento informado foi obtida dos pacientes antes da randomização.

Randomização e duplo-cego

Os pacientes foram randomicamente alocados em dois grupos para receber anestesia livre de opioides com infusões de dexmedetomidina (carga de $0,6 \mu\text{g kg}^{-1}$, infusão de $0,3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$), lidocaína (carga de $1,5 \text{ mg kg}^{-1}$, infusão de $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) e propofol (Grupo DL) ou para receber anestesia baseada em opioides com infusões de fentanil e remifentanil ($0,25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) e propofol (Grupo RF) (fig. 1).

A técnica simples de randomização foi feita com 80 envelopes opacos lacrados, 40 para cada grupo, indicou a designação do grupo e descreveu o protocolo anestésico. Antes da indução da anestesia, um anestesiológista abria o próximo envelope na sequência e revelava a alocação para tratamento. Esse anestesiológista apenas preparou os medicamentos do estudo e não esteve envolvido na coleta de dados nos períodos pré- e pós-operatório ou no manejo das anestésias administradas aos pacientes.

A tabela 1 apresenta o gráfico do tempo de manejo anestésico. Os medicamentos foram aplicados com seringas de 10 mL e 50 mL rotuladas como «carga» ou «infusão», respectivamente. Para garantir o desenho «cego» do estudo, as doses de carga dos medicamentos (dexmedetomidina e lidocaína no Grupo DL ou fentanil e solução salina normal no Grupo RF) foram calculadas de acordo com o peso corporal

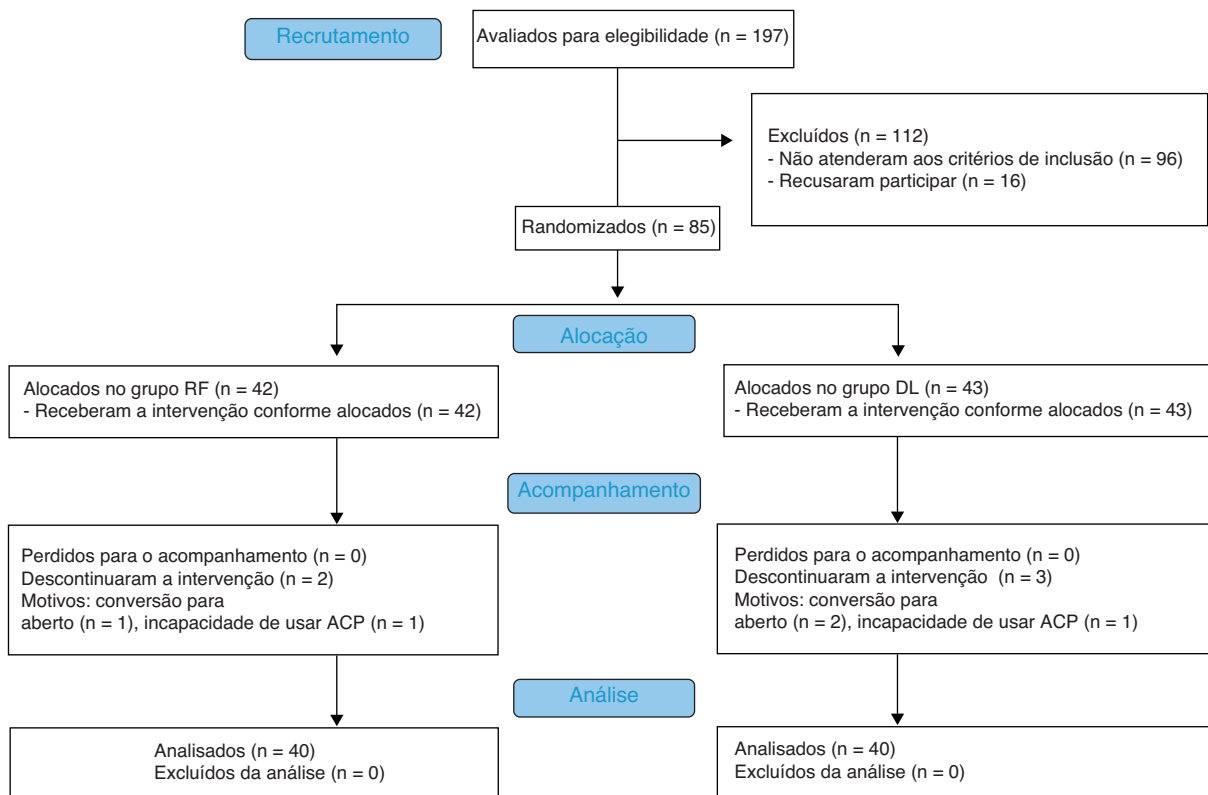


Figura 1 Fluxograma dos participantes por meio de cada fase de randomização.

Tabela 1 Gráfico do tempo de manejo anestésico

Pré-medicação	Carga (10 min)	Indução	Manutenção		
			B↓	C↓	D↓
<i>Grupo DL</i>					
Midazolam (0,03 mg kg ⁻¹)	Carga 1: Dexmedetomidina (0,6 µg kg ⁻¹)	Infusão 1: Dexmedetomidina (0,3 µg kg ⁻¹ h ⁻¹) (0,3 mL kg ⁻¹) Carga 2: Lidocaína (1,5 mg kg ⁻¹) Propofol (1,5 mg kg ⁻¹)		Infusão 2: Lidocaína (2 mg kg ⁻¹ h ⁻¹) (0,1 mL kg ⁻¹) Propofol (3-12 mg kg ⁻¹ h ⁻¹)	
<i>Grupo RF</i>					
Midazolam (0,03 mg kg ⁻¹)	Carga 1: Fentanil (2 µg kg ⁻¹)	Infusão 1: Remifentanil (0,25 µg kg ⁻¹ min ⁻¹) (0,3 mL kg ⁻¹) Carga 2: 0,9% Salina Propofol (1,5 mg kg ⁻¹)		Infusão 2: Solução salina a 0,9% (0,1 mL kg ⁻¹) Propofol (3-12 mg kg ⁻¹ h ⁻¹)	

A, valores hemodinâmicos basais registrados; B, intubação endotraqueal; C, «Infusão 2» foi interrompida após a extração da vesícula biliar; D, fim da cirurgia, a infusão de propofol e «Infusão 1» foram interrompidas.

dos pacientes e diluídas em volumes de 10 mL rotulados como «carga-1» e «carga-2» na ordem de administração. Os medicamentos de infusão (dexmedetomidina e lidocaína no Grupo DL ou remifentanil e solução salina no Grupo RF) foram preparados em seringas de 50 mL e rotulados como «infusão-1» e «infusão-2», respectivamente.

Técnica anestésica

Na sala de pré-operatório, os pacientes foram instruídos sobre o uso da escala de classificação numérica (ECN) e da bomba de analgesia controlada pelo paciente (ACP). Um anesthesiologista, «cego» para a alocação dos grupos, fez todos os procedimentos. Ao dar entrada na sala de cirurgia, os pacientes receberam monitoramento padrão com ECG, pressão arterial não invasiva, oximetria de pulso, temperatura e índice bispectral (BIS). Após a pré-medicação com midazolam (0,03 mg kg⁻¹), os valores basais de frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial média (PAM) foram determinados. A média foi obtida de três mensurações consecutivas. Aplicação por via intravenosa de solução cristalóide balanceada (Isolyte-S) foi iniciada e pré-oxigenação com 5 L min⁻¹ de oxigênio puro foi feita durante a administração das doses de carga. Antes da indução, os pacientes do Grupo DL receberam 0,6 µg kg⁻¹ de dexmedetomidina (carga-1) diluídas em um volume total de 10 L e infundidas por 10 minutos. Para evitar viés, os pacientes do grupo RF receberam 2 µg kg⁻¹ de fentanil da mesma forma. Para a indução, infusões de dexmedetomidina ou remifentanil (em concentrações de 1 µg mL⁻¹ e 50 µg mL⁻¹, respectivamente, rotuladas como infusão-1) a 0,3 mL kg⁻¹ h⁻¹ foram iniciadas. Lidocaína em dose de 1,5 mg kg⁻¹ (carga-2) no Grupo DL ou solução salina normal no Grupo RF e propofol (1,5 mg kg⁻¹) foram administradas. Infusões de lidocaína (20 mg mL⁻¹) ou solução salina (infusão-2) a 0,1 mL kg⁻¹ h⁻¹ e de propofol a 10 mg kg⁻¹ h⁻¹ foram iniciadas imediatamente após as doses de carga. Vecuronium (0,1 mg kg⁻¹) foi administrado iv para facilitar a intubação traqueal.

A dose de dexmedetomidina foi baseada em estudo²¹ que comparou AVT com dexmedetomidina vs. fentanil e não encontrou diferença nos tempos de extubação e alta. A dose de remifentanil foi baseada em estudos que obtiveram analgesia suficiente para CL.^{22,23}

As taxas de infusão de dexmedetomidina e lidocaína no Grupo DL ou de remifentanil e salina no Grupo RF foram constantes durante a cirurgia. A taxa de perfusão de propofol foi ajustada para 3-12 mg kg⁻¹ h⁻¹ para manter a PAM dentro de ± 20% do valor basal e o BIS abaixo de 50. A administração de lidocaína ou solução salina normal foi encerrada após a extração da vesícula biliar ou aproximadamente 10 minutos antes do término da cirurgia. As incisões cutâneas foram infiltradas com 15-20 mL de bupivacaína a 0,5% com 1:80.000 de adrenalina antes do fechamento. As infusões de dexmedetomidina ou remifentanil e propofol foram descontinuadas durante o fechamento da incisão. O bloqueio neuromuscular residual foi antagonizado com neostigmina (0,05 mg kg⁻¹) e atropina (0,02 mg kg⁻¹) e a extubação traqueal feita quando os pacientes atingiram um padrão regular de respiração espontânea.

Os pulmões foram mecanicamente ventilados com uma mistura de oxigênio e ar (FiO₂: 50%; volume corrente: 7-10 mL kg⁻¹; frequência respiratória: 10-14 min⁻¹) para obter um valor de dióxido de carbono no fim da expiração (EtCO₂) entre 30-35 mm Hg. Bloqueio neuromuscular suplementar foi obtido com vecurônio após avaliar a função neuromuscular com a sequência de quatro estímulos. Normotermia intraoperatória foi mantida com cobertores de aquecimento a ar forçado, posicionados sobre as partes expostas do corpo, e cristalóides foram administrados iv a uma taxa de 6-12 mL kg⁻¹ h⁻¹ durante a anestesia. Todos os pacientes usaram meias compressivas e receberam 40 mg de enoxaparina por via subcutânea antes da cirurgia, 8 mg de dexametasona e 50 mg de dexetoprofeno trometamol iv após a indução da anestesia e 1 g de paracetamol iv após a extração da vesícula biliar.

Pressão arterial não invasiva foi avaliada em intervalos de pelo menos três minutos durante a anestesia. Hipotensão (PAM < 60 mm Hg) foi tratada com efedrina iv (10 mg) e

bradicardia (FC < 45 bpm) tratada com atropina IV (0,5-1 mg). Uma dose de nitroglicerina em *bolus* IV de 0,1 mg foi administrada na presença de PAM > 120 mm Hg.

Cirurgia

Cirurgiões experientes em colecistectomia laparoscópica fizeram as cirurgias com a técnica padrão de 4-trocarteres. Após a intubação traqueal, uma sonda nasogástrica foi inserida e o conteúdo estomacal aspirado. Um trocarte de 12-mm com ponta obtusa foi usado para acessar a cavidade peritoneal. Pneumoperitônio foi obtido com dióxido de carbono e a pressão intra-abdominal foi mantida a 12-14 mm Hg durante toda a cirurgia. Três trocarteres adicionais de 5 mm foram introduzidos e o paciente foi colocado na posição reversa de Trendelenburg a 30 graus e girado para o lado esquerdo para facilitar a exposição da vesícula biliar. No fim da cirurgia, o paciente retornou à posição supina e o dióxido de carbono insuflado foi cuidadosamente evacuado por compressão manual do abdome.

Cuidados pós-operatórios

Imediatamente após a extubação, uma bomba de ACP estava pronta para uso por seis horas. A bomba foi ajustada para liberar uma dose de fentanil em *bolus* IV de 20 µg, com bloqueio de cinco minutos, sem infusão contínua e limite de dose. A transferência da sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) para a enfermaria cirúrgica foi considerada segura quando o paciente atingiu o escore modificado de Aldrete ≥ 9 . Embora a CL seja estabelecida como um procedimento ambulatorial, nosso protocolo foi programado para a internação de todos os pacientes por 24 horas para garantir o acompanhamento adequado e a coleta apropriada dos dados. Os pacientes tiveram permissão para tomar água quatro horas após a extubação. Episódios de náusea e vômito no período pós-operatório foram tratados com metoclopramida (10 mg IV), com oito horas de intervalo, e caso não fosse eficaz em 15 minutos, ondansetrona (4 mg IV) foi administrada. Após o término da ACP, todos os pacientes receberam doses orais de paracetamol (500 mg, 4 x 1) e dexcetoprofeno trometamol (25 mg, 3 x 1) e tramadol (100 mg) como analgésico de resgate. Os investigadores, «cegos» para a alocação dos grupos e sem acesso aos registros intraoperatórios, avaliaram todos os resultados na SRPA e na enfermaria cirúrgica. Os escores de dor foram avaliados com a ECN de 11 pontos (0: sem dor; 10: pior dor imaginável).

Os seguintes dados foram coletados: características demográficas dos pacientes, história de tabagismo, enjoo aos movimentos e NVPO, tempos de cirurgia e anestesia, quantidade de medicamentos usados durante a cirurgia, quantidade de fentanil usada no pós-operatório de seis horas, ECN, incidência de NVPO e outros eventos adversos.

Análise estatística

O desfecho primário foi a quantidade consumida de fentanil para alívio da dor nas primeiras seis horas pós-extubação. Os desfechos secundários foram tempo de recuperação,

incidência de NVPO e escore máximo de dor na ECN (ECN-max) na enfermaria cirúrgica após a descontinuação da ACP. O tamanho necessário da amostra foi baseado em dados preliminares de um estudo piloto anterior conduzido com 10 pacientes, cujo consumo de fentanil foi de 200 ± 152 µg no Grupo RF e de 120 ± 88 µg no Grupo DL. Assim, um risco alfa de 0,05 e 39 pacientes por grupo forneceria 80% de poder e detectaria 40% de redução no consumo de fentanil em um grupo de tratamento. Os resultados foram expressos como medianas e quartis e as variáveis como porcentagens. O teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar os parâmetros contínuos e o teste exato de Fisher para comparar as variáveis não paramétricas. Todas as análises estatísticas foram feitas com o programa estatístico comercialmente disponível SPSS v.16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Um valor de probabilidade inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Dos 197 pacientes abordados, 66 não atenderam aos critérios de inclusão, 14 recusaram participar do estudo e quatro foram revertidos para cirurgia aberta. Restaram 80 pacientes adequados para serem incluídos neste estudo (fig. 1).

As características dos pacientes e os dados perioperatórios são detalhados na tabela 2. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação às características dos pacientes. Os tempos de alta, consumo de propofol e orientação na SRPA foram significativamente mais longos no grupo DL.

Os valores basais de FC e PAM foram comparáveis entre os grupos. As médias dos valores basais de FC e PAM após a indução, durante a intubação e nos minutos um, quatro, sete e 10 de pneumoperitônio foram significativamente maiores no grupo DL (fig. 2). O número de pacientes que precisou de efedrina para tratar hipotensão foi maior no Grupo RF e o número de pacientes que precisou de nitroglicerina para tratar hipertensão foi maior no Grupo DL. O uso de nitroglicerina no Grupo DL (n = 11) foi principalmente no início do pneumoperitônio (n = 9). Outros efeitos colaterais foram comparáveis entre os grupos, exceto pelo uso de ondansetrona (tabela 3). Nenhum dos pacientes do grupo DL precisou de ondansetrona para tratar NVPO (p < 0,05). Nenhum dos

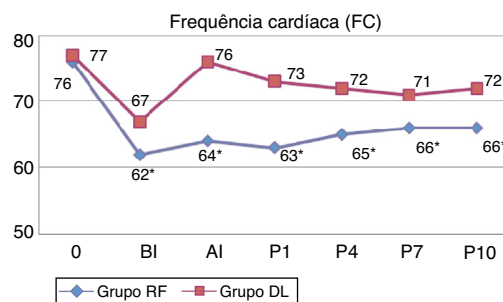


Figura 2 Alterações da frequência cardíaca entre os grupos durante o período intraoperatório. 0: valores basais; BI: antes da intubação (após indução); AI: após intubação; P1: um minuto de pneumoperitônio; P4: quatro minutos de pneumoperitônio; P7: sete minutos de pneumoperitônio; P10: 10 minutos de pneumoperitônio; *: p < 0,05 entre os grupos.

Tabela 2 Características demográficas e dados no perioperatório

	Grupo RF n = 40	Grupo DL n = 40	p
Homem/mulher	13/27	12/28	NS
Idade (anos)	43,8 ± 9,3	43,1 ± 10,6	NS
Peso (kg)	79,2 ± 14,4	74,2 ± 14,7	NS
Altura (cm)	1,65 ± 0,08	1,65 ± 0,09	NS
Índice de massa corporal (kg m ⁻²)	28,9 ± 4,1	27,2 ± 3,9	NS
ASA I/II	31/9	34/6	NS
História de tabagismo: n (%)	10 (25)	13 (33)	NS
História de NVPO anterior: n (%)	4 (10)	7 (18)	NS
História de enjoo aos movimentos: n (%)	1 (2,5)	1 (2,5)	NS
Tempo de cirurgia (min)	57,5 (45,2-68,8)	50,5 (41,2-68)	NS
Tempo de anestesia (min)	70 (57,8-79,5)	64,5 (51-81,2)	NS
Doses de propofol para manutenção (mg kg ⁻¹ h ⁻¹)	5,18 ± 1,15	6,23 ± 1,47	0,003
Consumo de remifentanil (µg)	1430 ± 592	-	-
Consumo de dexmedetomidina (µg)	-	71 ± 19	-
Consumo de lidocaína (mg)	-	256 ± 90	-
Tempo de extubação (min)	9 (7-12,8)	10 (7-16)	NS
Tempo de orientação (min)	13 (10-15,8)	14 (12-21)	0,045
Tempo de alta da SRPA (min)	10 (10-15)	15 (10-20)	<0,001

Dados expressos como número relativo dos pacientes, média ± desvio padrão, mediana (percentil 25°-75°) ou número absoluto (porcentagem).

NS, não significativo; ASA, Sociedade Americana de Anestesiologistas; NVPO, náusea e vômito no pós-operatório; SRPA, sala de recuperação pós-anestésica.

Tabela 3 Incidência de eventos e efeitos secundários

	Grupo RF n = 40	Grupo DL n = 40	p
Uso de efedrina	8 (20)	1 (3)	0,029
Uso de nitroglicerina	0	11 (28)	< 0,001
Bradycardia no intraoperatório	4 (10)	0	NS
Taquicardia no intraoperatório	0	1 (3)	NS
Uso de drenagem subepática	6 (15)	5 (13)	NS
Tremor	10 (25)	3 (8)	NS
Náusea	13 (33)	5 (13)	NS
Vômito	5 (13)	1 (3)	NS
Uso de ondansetrona	6 (15)	0	0,026

Valores expressos como número de pacientes (porcentagem).

NS, não significativo.

pacientes em ambos os grupos relatou lembrar de eventos intraoperatórios ou queixou-se de quaisquer efeitos secundários que pudessem estar relacionados à lidocaína (arritmia cardíaca, dormência perioral, gosto metálico, zumbido e distúrbios visuais).

Três pacientes do grupo RF e seis do Grupo DL com dor mínima preferiram não usar a ACP ($0 > 0,05$). O consumo de fentanil no pós-operatório duas horas após a extubação e ECN-max e necessidade de analgésico de resgate após a interrupção de ACP com fentanil foram significativamente menores no grupo DL (tabela 4). O consumo cumulativo de fentanil no pós-operatório após quatro e seis horas de extubação foi comparável entre os grupos (fig. 3).

Discussão

Os resultados deste estudo indicam que a AVT livre de opioides com infusões de dexmedetomidina, lidocaína e

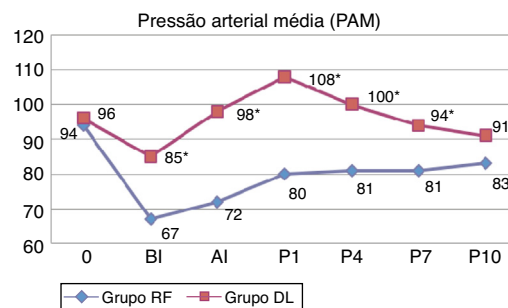


Figura 3 Alterações da pressão arterial média entre os grupos no período intraoperatório. 0: valores basais; BI: antes da intubação (após indução); AI: após intubação; P1: um minuto de pneumoperitônio; P4: quatro minutos de pneumoperitônio; P7: sete minutos de pneumoperitônio; P10: 10 minutos de pneumoperitônio; *: $p < 0,05$ entre os grupos.

Tabela 4 Análise da intensidade da dor no pós-operatório

	Grupo RF n = 40	Grupo DL n = 40	p
<i>Consumo de fentanil no pós-operatório</i>			
0-2 h (µg)	120 ± 94 (110)	75 ± 59 (60)	0,04
0-4 h (µg)	185 ± 143 (160)	123 ± 100 (120)	NS
0-6 h (µg)	235 ± 175 (220)	162 ± 142 (150)	NS
ECN-max	4 (2-6)	3 (2-4)	0,028
ECN-max tosse	5,5 (3-7)	4 (3-5)	0,015
A dor no ombro (n)	7 (18%)	10 (25%)	NS
Analgésico de resgate necessário (n)	19 (48%)	9 (23%)	0,034

Dados expressos como média ± desvio-padrão (mediana), a mediana (percentil 25°-75°) ou o número absoluto de pacientes (porcentagem). NS, não significativo, ECN-max, escore máximo da escala de classificação numérica da intensidade da dor na enfermaria cirúrgica após a descontinuação da ACP.

propofol em comparação com a AVT baseada em opioides com infusões de remifentanil e propofol está associada ao consumo menor de fentanil no pós-operatório imediato (zero-duas horas) de CL. O feito analgésico prolongado de dexmedetomidina pode explicar esse achado, mas o consumo total de dexmedetomidina no Grupo DL foi $< 1 \mu\text{g kg}^{-1}$ na maioria dos casos e os pacientes do Grupo RF receberam fentanil no pré-operatório, o que também pode ter prolongado o efeito analgésico. Portanto, a hiperalgesia induzida por opioides parece ser uma explicação mais razoável para esse achado. O consumo cumulativo de fentanil foi comparável em quatro e seis horas de pós-operatório, o que pode ser devido ao tratamento da dor no pós-operatório com outro opioide potente (fentanil) que pode causar hiperalgesia e/ou tolerância. Se pudéssemos fazer o tratamento da dor no pós-operatório livre de opioides, o consumo de analgésicos no Grupo DL poderia continuar sendo significativamente menor em quatro e seis horas de pós-operatório. Assim, os escores da ECN-max e a necessidade de analgésico de resgate após a descontinuação da ACP com fentanil foram significativamente menores no Grupo DL.

Opioides potentes são geralmente usados para controlar a instabilidade cardiovascular no período intraoperatório por causa do pneumoperitônio em CL.²⁴ Relatou-se que, em pacientes submetidos à CL, a infusão intraoperatória de lidocaína em combinação com doses baixas de opioides foi associada ao menor consumo de opioides no intraoperatório e pós-operatório.^{18,19} Park et al.²⁵ relataram que os escores de dor após CL foram menores no período pós-operatório imediato com a adição de dexmedetomidina ao regime analgésico multimodal. Dexmedetomidina tem propriedades analgésicas menos potentes do que os opioides e tem sido usada como um substituto de opioides em diversas intervenções cirúrgicas,^{21,26-28} está associada a menos dor e NVPO no pós-operatório,^{21,27,27,28} mas apresenta recuperação lenta.^{26,27} Além disso, o uso de dexmedetomidina (com algum suporte de fentanil) para substituir remifentanil em AVT durante cirurgias ginecológicas por vídeo laparoscopia foi relatado como eficaz.²⁹ Porém, a colecistectomia laparoscópica não é comparável a outros procedimentos laparoscópicos e está associada ao aumento da resposta simpatoadrenal; portanto, queríamos aumentar os efeitos analgésicos de dexmedetomidina e lidocaína ao combinar esses agentes.

Relatou-se que dexmedetomidina aumenta a ação anestésica local de lidocaína em cobaias³⁰ e melhora a qualidade da anestesia e analgesia no perioperatório, quando adicionada à lidocaína para administração IV de anestesia regional.³¹ A combinação de dexmedetomidina, lidocaína e propofol foi definida para a intubação traqueal sem o uso de relaxantes musculares e resultou em condições de intubação estatisticamente mais satisfatórias em comparação com fentanil.³² Porém, o efeito analgésico da combinação de dexmedetomidina e lidocaína em anestesia venosa total não foi avaliado antes de nosso estudo.

Estudos anteriores com pacientes submetidos à CL mostraram que a infusão de esmolol no intraoperatório, em vez de opioides, está associada à redução do consumo de opioides no pós-operatório.^{5,6} Em estudo semelhante ao nosso, Collard et al.⁵ compararam fentanil, remifentanil e esmolol como adjuvantes em anestesia com desflurano para CL e os pacientes do grupo esmolol consumiram 100 µg (mediana) de fentanil durante o período pós-operatório (duas horas), o que parece ser comparável com nosso grupo baseado em opioides. Em nosso estudo, administramos propofol em vez de desflurano e constatamos associação com um consumo menor de analgésicos no período pós-operatório durante a anestesia baseada em remifentanil.^{22,33} Além disso, propofol tem propriedades antieméticas. O uso de propofol em vez de anestésicos inalatórios em CL parece mais adequado nesse conceito de «livre de opioides». Porém, sugeriu-se que dexmedetomidina, como adjuvante de propofol, pode retardar a recuperação durante a AVT.³⁴ Isso é consistente com nosso estudo, enquanto que os tempos de alta e orientação na SRPA foram significativamente maiores no Grupo DL. Isso pode ser devido a uma taxa maior de infusão de propofol para controlar a resposta hemodinâmica ao pneumoperitônio.

O desenho duplo-cego do estudo pode ser uma limitação; como as taxas de infusão de dexmedetomidina e remifentanil foram constantes, o uso de nitroglicerina ou efedrina foi necessário para controlar as alterações hemodinâmicas em alguns pacientes. Como 28% dos pacientes do Grupo DL apresentaram hipertensão no início do pneumoperitônio e considerando o uso maior de nitroglicerina no Grupo DL, o protocolo pode ser modificado com a adição de uma pequena quantidade de opiáceo ou uma taxa maior de perfusão de dexmedetomidina (carga de 1g kg^{-1} e manutenção com $0,2-0,5 \text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$), que poderia ser mais apropriada.

Em alguns pacientes, pode ser razoável preferir o prolongamento da recuperação ao aumento da intensidade da dor no pós-operatório e dos episódios de NVPO. Além disso, o uso de desflurano em vez de propofol (dose máxima limitada a $12 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) no Grupo DL pode ter aliviado os eventos hipertensivos e estar associado ao tempo mais curto de recuperação.

A dor após CL é altamente variável entre os pacientes. A técnica de anestesia e o tratamento analgésico no pós-operatório precisam ser individualizados. Como dexmedetomidina e lidocaína diminuíram o consumo de anestésicos e opioides, é razoável adicionar esses agentes em regime de anestesia para CL. A dependência de opioides e o alto risco de NVPO podem ser razões para a preferência dessa técnica livre de opioides.

Em conclusão: AVT livre de opioides com dexmedetomidina, lidocaína e propofol em comparação com a AVT baseada em opioides com remifentanil e propofol está associada ao menor consumo de fentanil no período pós-operatório imediato (zero-duas horas). Além disso, ECN-max, necessidade de analgésico de resgate e uso de ondansetrona foram significativamente menores no grupo livre de opioides no primeiro dia de pós-operatório. Apesar do tempo prolongado de recuperação, a anestesia livre de opioides com dexmedetomidina, lidocaína e propofol pode ser uma técnica opcional para CL em pacientes selecionados, especialmente aqueles com alto risco de NVPO.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Angst MS, Clark JD. Opioid induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006;104:570–87.
2. Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, et al. Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain*. 2001;90:261–9.
3. Bisgaard T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: a critical assessment of the evidence. *Anesthesiology*. 2006;104:835–46.
4. Coloma M, Chiu JW, White PF, et al. The use of esmolol as an alternative to remifentanil during desflurane anaesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg*. 2001;92:352–7.
5. Collard V, Mistracetti G, Taqi A, et al. Intraoperative esmolol infusion in the absence of opioids spares postoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 2007;105:1255–62.
6. Lopez-Alvarez S, Mayo-Moldes M, Zaballos M, et al. Esmolol versus ketamine-remifentanil combination for early postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Can J Anaesth*. 2012;59:442–8.
7. Arain SR, Ruehlw RM, Uhrich TD, et al. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg*. 2004;98:153–8.
8. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth*. 2006;53:646–52.
9. Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP, et al. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables. *Anesth Analg*. 2008;106:1741–8.
10. Unlugenc H, Gunduz M, Guler T, et al. The effect of pre-anesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22:386–91.
11. Ohtani N, Yasui Y, Watanabe D, et al. Perioperative infusion of dexmedetomidine at a high dose reduces postoperative analgesic requirements: a randomized control trial. *J Anesth*. 2011;25:872–8.
12. Blaudsun G, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of perioperative systemic alpha-2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012;116:1312–22.
13. Cortinez LI, Hsu YW, Sum-Ping ST, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part II: Crossover comparison of the analgesic effect of dexmedetomidine and remifentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2004;101:1077–83.
14. Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP Jr, et al. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg*. 1998;86:235–9.
15. Koppert W, Weigand M, Neumann F, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2004;98:1050–5.
16. Wu CT, Borel CO, Lee MS, et al. The interaction effect of perioperative cotreatment with dextromethorphan and intravenous lidocaine on pain relief and recovery of bowel function after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 2005;100:448–53.
17. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*. 2007;106:11–8.
18. Lauwick S, Kim do J, Michelagnoli G, et al. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth*. 2008;55:754–60.
19. Saadawy IM, Kaki AM, Abd El Latif AA, et al. Lidocaine vs. magnesium: effect on analgesia after a laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54:549–56.
20. Vigneault L, Turgeon AF, Coté D, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*. 2011;58:22–37.
21. Turgut N, Turkmen A, Gokkaya S, et al. Dexmedetomidine-based versus fentanyl-based total intravenous anaesthesia for lumbar laminectomy. *Minerva Anesthesiol*. 2008;74:469–74.
22. Grundmann U, Silomon M, Bach F, et al. Recovery profile and side effects of remifentanil-based anaesthesia with desflurane or propofol for laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:320–6.
23. Van Delden PG, Houweling PL, Bencini AF, et al. Remifentanil-sevoflurane anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy: comparison of three dose regimens. *Anesthesia*. 2002;57:212–7.
24. Mann C, Boccara G, Pouzeratte Y, et al. The relationship among carbon dioxide pneumoperitoneum, vasopressin release and hemodynamic changes. *Anesth Analg*. 1999;89:278–83.
25. Park JK, Cheong SH, Lee KM, et al. Does dexmedetomidine reduce postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy with multimodal analgesia? *Korean J Anesthesiol*. 2012;63:436–40.
26. Turgut N, Turkmen A, Ali A, et al. Remifentanil-propofol vs dexmedetomidine-propofol. *Anesthesia for supratentorial craniotomy*. *MJE Anesth*. 2009;20:63–70.

27. Salman N, Uzun S, Coskun F, et al. Dexmedetomidine as a substitute for remifentanyl in ambulatory gynecologic laparoscopic surgery. *Saudi Med J*. 2009;30:77–81.
28. Ali AR, Ghoneimy MN. Dexmedetomidine versus fentanyl as adjuvant to propofol: comparative study in children undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy. *Eur Anaesthesiol*. 2010;27:1058–64.
29. Bulow NM, Barbosa NV, Rocha JB. Opioid consumption in total intravenous anaesthesia is reduced with dexmedetomidine: a comparative study with remifentanyl in gynecologic videolaparoscopic surgery. *J Clin Anesth*. 2007;19:280–5.
30. Yoshitomi T, Kohjitani A, Maeda S, et al. Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via alpha-2A adrenoceptor. *Anesth Analg*. 2008;107:96–101.
31. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, et al. Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anaesthesia. *Anesth Analg*. 2004;98:835–40.
32. Hancı V, Erdogan G, Okyay RD, et al. Effects of fentanyl-lidocaine-propofol and dexmedetomidine-lidocaine-propofol on tracheal intubation without use of muscle relaxants. *Kaohsiung J Med Sci*. 2010;26:244–50.
33. Li M, Mei W, Wang P, et al. Propofol reduces early post-operative pain after gynecological laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:368–75.
34. Ohtani N, Kida K, Shoji K, et al. Recovery profiles from dexmedetomidine as a general anesthetic adjuvant in patients undergoing lower abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2008;107:1871–4.