**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

MARIA LUIZA MIAYESI BARRA

**Efeito da dose do sufentanil intratecal na resposta
ao estresse após intubação orotraqueal**

**Ribeirão Preto - SP
2017**

MARIA LUIZA MIAYESI BARRA

**Efeito da dose do sufentanil intratecal na resposta
ao estresse após intubação orotraqueal**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Aplicadas ao Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Luis Vicente Garcia

**Ribeirão Preto – SP
2017**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Barra, Maria Luiza Miayesi

Efeito da dose do sufentanil intratecal na resposta ao estresse após intubação orotraqueal. Ribeirão Preto, 2017.

78 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Programa de Pós-Graduação Ciências da Saúde aplicadas ao aparelho locomotor.

Orientador: Garcia, Luís Vicente.

1. sufentanil. 2. estresse. 3. intubação. 4. intratecal.

Barra, Maria Luiza Miayesi

Efeito da dose do sufentanil intratecal na resposta ao estresse após intubação orotraqueal.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de mestre em Ciências Médicas.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

**À minha família, em especial à
Isadora, que tão pequenina me faz entender diariamente quão imenso pode
ser o amor.**

Agradecimentos

Ao meu grande amigo e orientador Luis Vicente Garcia, exemplo de integridade e paciência, e a quem admiro desde sempre por se manter autêntico e dedicado na inestimável arte de ensinar. Obrigada por acreditar em mim.

Ao meu marido Juliano Borges Barra, sempre incrivelmente companheiro, agradeço pela infinita paciência e pelo apoio irrestrito durante todo o desenvolvimento deste trabalho, sem os quais certamente não teria sido possível realizá-lo.

Ao meu estimado colega Alexandre Pacchioni, inspirador em sua incansável e airosa resolutividade, e fundamental no intenso aprendizado dos últimos anos.

Aos meus pais Mario e Mara, por estarem comigo em todas as horas, e pela preocupação amorosa com que sempre me ampararam em cada passo que escolhi dar e em cada projeto que abracei.

Vocês são meus eternos heróis.

A todos os meus familiares, os de perto e de longe, que dividiram comigo a vibração e a ansiedade por cada etapa vencida nesta empreitada.

Aos meus sócios da Átomo Dorclianest, em especial às amigas anesthesiologistas com quem tenho o privilégio de trabalhar, pela imensa boa vontade em tantas vezes saírem de seus caminhos para colaborar comigo nas indas e vindas a Ribeirão Preto.

Aos anestesistas do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto que colaboraram ativamente durante a fase de coleta de casos, agradeço pela tolerância e confiança.

Aos médicos residentes do Serviço de Anestesiologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, pela ativa participação durante a execução dos casos clínicos, e aos residentes e contratados das áreas cirúrgicas diretamente envolvidas, em particular Urologia, Proctologia, Ginecologia e Cirurgia do Aparelho Digestivo, por entenderem as necessidades do protocolo e contribuírem com enorme paciência.

Aos funcionários do centro cirúrgico e apoio anestésico do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, pela compreensão e boa vontade em ajudar durante a coleta de dados.

Às secretárias do serviço de anestesia Sílvia, Rita, Marli e Luzia, sempre prontas e solícitas nas inúmeras ocasiões em que precisei de ajuda.

Aos pacientes que consentiram em participar do estudo, essenciais para sua viabilidade.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Muito Obrigada!

Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.
Fernando Pessoa

RESUMO

BARRA, M. L. M. **Efeito da dose do sufentanil intratecal na resposta ao estresse após intubação orotraqueal.** 2017. 78f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

A laringoscopia e a intubação traqueal produzem intensa resposta de estresse. Este estudo comparou o efeito da administração intratecal de 10 µg, 1,0 µg/Kg e 2,0 µg/Kg na resposta de estresse induzida pela intubação. Os pacientes foram casualizados em três grupos distintos, de acordo com a quantidade de sufentanil administrada pela via intratecal. Após administração de 0,05 mg/Kg de midazolam pela via venosa, todos os pacientes receberam sufentanil intratecal na quantidade determinada por um sorteio prévio. Aguardou-se o tempo de 10 minutos, nos quais os pacientes foram mantidos sob observação e, em seguida, a anestesia geral foi induzida com propofol (2,5 mg/Kg) e vecurônio (0,1 mg/Kg). Após ventilação sob máscara durante quatro minutos, os pacientes foram intubados mediante uma única tentativa, com laringoscopia de no máximo 20 segundos. A observação dos pacientes ocorreu em dois períodos distintos: um que contemplou o período compreendido entre a administração do sufentanil pela via subaracnóidea até imediatamente antes da indução anestésica e outro que compreendeu o período após a indução anestésica até seis minutos após a intubação orotraqueal. No primeiro período, avaliou-se o impacto do sufentanil subaracnóideo no comportamento hemodinâmico, no grau de sedação e no grau de ventilação. No segundo período foi avaliado o comportamento hemodinâmico dos pacientes após a indução anestésica e a intubação traqueal. A glicemia foi quantificada nos dois períodos e serviu como parâmetro da resposta de estresse. Os pacientes foram avaliados em 15 momentos distintos (M1 - antes da punção venosa, M2 - um minuto após a administração do midazolam, M3 - imediatamente após a punção subaracnóidea, M4 - 2 minutos após a administração do sufentanil, M5 - 4 minutos após o sufentanil, M6 - 6 minutos após, M7 - 8 minutos após, M8 - 10 minutos após, M9 - 2 minutos após a indução anestésica, M10 - 4 minutos após, M11 - 30 segundos após a intubação, M12 - 1 minuto após, M13 - 2 minutos após, M14 - 4 minutos após e M15 - 6 minutos após). No primeiro período de observação, o comportamento hemodinâmico entre os três grupos foi semelhante. Houve diminuição da pressão arterial diastólica, pressão arterial média e da frequência cardíaca após administração do sufentanil, mas a pressão arterial sistólica

manteve-se inalterada, exceto no grupo que recebeu 2,0 µg/Kg. Este grupo apresentou maior porcentagem de pacientes com depressão do grau de consciência e ventilação. Após intubação traqueal, o comportamento da frequência cardíaca foi semelhante nos três grupos e não houve aumento da pressão arterial sistólica, diastólica ou média no grupo que recebeu 2,0 µg/Kg. Somente este grupo teve diferença significativa da glicemia entre M1 e M15. Dentre as doses testadas, somente a de 2,0 µg/Kg atenua a resposta de estresse após intubação orotraqueal.

Palavras-chave: 1. sufentanil. 2. estresse. 3. Intubação traqueal. 4. intratecal.

ABSTRACT

BARRA, M. L. M. Effect of intrathecal sufentanil dose on stress response after orotracheal intubation. 2017. 78f. Dissertation (Master degree) - Faculty of Medicine, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Laryngoscopy and orotracheal intubation produce intense stress response. This study compared the effect of intrathecal administration of 10 µg, 1,0 µg/Kg and 2,0 µg/Kg on stress response induced by intubation. Patients were assigned into three groups, according to the amount of sufentanil administered intrathecally. After administration of 0,05 mg/Kg intravenous midazolam, all patients received the previous selected dose of intrathecal sufentanil. Patients were kept under observation for the next ten minutes, and then general anesthesia was induced with propofol (2,5 mg/Kg) and vecuronium (0,1 mg/Kg). After being ventilated under facial mask for four minutes, patients were intubated on a first attempt basis, with laryngoscopy duration of 20 seconds maximum. Observation period was divided into two distinct phases: the first one comprised the interval between intrathecal injection of sufentanil and general anesthesia induction, and the second one unrolled from anesthesia induction until six minutes after orotracheal intubation. Throughout the first phase, intrathecal sufentanil impact on haemodynamics, sedation and respiration was analyzed. During the second phase, the haemodynamic behavior after general anesthesia induction and orotracheal intubation was assessed. Glucose levels were measured on both phases and worked as a stress response parameter. Patients were evaluated at 15 predetermined moments (M1 – before venous cannulation, M2 – one minute after administration of midazolam, M3 – immediately after intrathecal injection of sufentanil, M4 – 2 minutes after intrathecal injection of sufentanil, M5 - 4 minutes after intrathecal injection of sufentanil, M6 - 6 minutes after intrathecal injection of sufentanil, M7 - 8 minutes after intrathecal injection of sufentanil, M8 - 10 minutes after intrathecal injection of sufentanil, M9 - 2 minutes after anesthesia induction, M10 – 4 minutes after anesthesia induction, M11 - 30 seconds after intubation, M12 - 1 minute after intubation, M13 - 2 minutes after intubation, M14 - 4 minutes after intubation e M15 - 6 minutes after intubation). At the first period of observation, haemodynamic profile between all three groups was similar. Diastolic arterial pressure levels, mean arterial pressure levels and heart rate decreased after intrathecal administration of sufentanil and systolic arterial pressure levels remained the same, except in the 2,0 µg/Kg group. This group had the highest incidence of patients undergoing sedation

and respiratory depression. After orotracheal intubation, heart rate was similar in all three groups, and there was no increase of SAP, DAP and MAP levels in the 2,0 µg/Kg group. Glucose levels presented significant differences between M1 and M15 only in the 2,0 µg/Kg group. Among all tested doses, the 2,0 µg/Kg dose was the only to attenuate stress response to tracheal intubation.

Keywords: 1. sufentanil. 2. stress. 3. tracheal intubation. 4. intrathecal.

SUMÁRIO

Folha de aprovação
Dedicatória
Agradecimentos
Epígrafe
Resumo
Abstract

1. INTRODUÇÃO12
2. OBJETIVOS 17
3. CASUÍSTICA E MÉTODO19
4. RESULTADOS27
5. DISCUSSÃO 52
6. CONCLUSÃO68
REFERÊNCIAS70
ANEXO77

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A laringoscopia direta e a intubação traqueal produzem intensa resposta de estresse (FORBES; DALLY, 1970; GURULINGAPPA et al., 2012; HARRIS et al., 1988; KOVAC et al., 1996ko). As alterações hemodinâmicas presentes nesta resposta (taquicardia e hipertensão arterial) não são duradouras, mas podem provocar efeitos deletérios em pacientes de alto risco, sobretudo nos idosos, cardiopatas e hipertensos (KIHARA et al., 2003; PERNERSTORFER et al., 1995). Várias técnicas têm sido propostas com o intuito de amenizar essa resposta, incluindo a administração de diferentes tipos de opioides (POURAGHAEI et al., 2014), clonidina oral ou venosa (ZALUNARDO et al., 1997), hipnóticos diversos (POLO-GARVÍN et al., 1993) e lidocaína sob diversas apresentações e diferentes vias e doses (ABOU-MADI; KESZSLER; YACOUN, 1977; DENLINGER; ELLISON; OMINSKY, 1974; LAURITO et al., 1988).

O fentanil é um dos opioides mais utilizados na prática anestésica. Seu emprego, nas doses de 50 a 75 µg/Kg, bloqueia a resposta hemodinâmica à intubação. No entanto, essa quantidade pode produzir hipotensão, bradicardia, depressão respiratória, despertar tardio e sedação prolongada no período pós-operatório (DAHLGREN; MESSETER, 1981; KAUTTO, 1982, SHAFER; VARVEL, 1991) e isso limita o seu uso em diversos procedimentos.

O uso de opioides pela via espinhal, para obtenção de analgesia intra e pós-operatória, é uma prática comum em anestesia (BENEDETTI, 1987; BOVILL; SEBEL; STANLEY, 1984; MASON et al., 2001; NELSON et al., 2002; NEMIROVSKY et al., 2001). A morfina ainda é um dos opioides mais utilizados, principalmente para analgesia pós-operatória. Ela apresenta, por ser menos lipossolúvel, um efeito analgésico de aproximadamente 24 horas. Entretanto, essa baixa lipossolubilidade produz potenciais efeitos colaterais, também prolongados, como sedação e depressão respiratória (GUSTAFSSON; WIESENFELD-HALLIN, 1988). Na tentativa de diminuir esses efeitos colaterais, opioides mais lipossolúveis têm sido testados. Os opioides mais lipossolúveis, como o fentanil e o sufentanil, são mais potentes, mas têm efeito menos prolongado (BOVILL et al., 1983; FOURNIER et al., 2000).

O sufentanil é o mais potente agonista opioide em uso clínico. Devido à sua alta afinidade pelos receptores μ , produz analgesia mais potente e de início mais rápido e menor duração que a morfina (MASON et al., 2001). Ele já foi utilizado, com sucesso, para

prevenção e tratamento da dor pós-operatória (FOURNIER; WEBER; GAMULIN, 2005; LIU et al, 2001) e da dor do trabalho de parto (CAMANN et al., 1992; NELSON et al., 2002).

Doses altas de sufentanil intratecal (até 150 µg) foram também utilizadas para analgesia intra e pós-operatória em cirurgias abdominais e torácicas (BORGENDORFF et al., 2004; HOUWELING; JOOSTEN, 1993; IONESCU et al., 1991). Nestes estudos, os autores demonstraram que a administração intratecal é superior à administração endovenosa. Borgdorff et al. (2004) utilizaram 150 µg de sufentanil pela via intratecal e a mesma dose pela via endovenosa para anestesia geral em procedimentos cirúrgicos de grande porte. Avaliaram o efeito dessas duas vias na resposta ao estresse (quantificação de cortisol, ACTH, prolactina, glicose plasmática e resposta hemodinâmica) e concluíram que a administração pela via intratecal previne a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do sistema simpático em contraste com a administração endovenosa. Além disso, a via intratecal propiciou melhor controle da dor no período pós-operatório. Nesse trabalho, a dose média inicial de sufentanil, intratecal ou endovenosa, foi de 2 µg/Kg e houve suplementação endovenosa de 10 µg de sufentanil para os pacientes do grupo intratecal (quando se suspeitou que a analgesia estivesse insuficiente) e de 20 µg a cada 30 minutos para os pacientes do grupo endovenoso.

Os mecanismos envolvidos na técnica anestésica de injeção intratecal de altas doses de opioides ainda são desconhecidos. Acredita-se que haja uma combinação de mecanismos espinhais e supraespinhais (GOODCHILD; NADESON; COHEN, 2004). O efeito pode ser devido à difusão da droga pelo liquor para sítios supraespinhais ou pela redistribuição pela absorção sistêmica (PIRAT; AKPEK; ARSLAN, 2002). O sufentanil é o opioide com maior depuração no liquor (UMMENHOFER et al., 2000).

As ativações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do sistema nervoso autônomo simpático são os mecanismos primários da resposta ao estresse que pode ser desencadeada pela intubação traqueal. A ativação se dá, principalmente, por meio de aferências neuronais a partir do sítio de lesão e que atravessam a medula espinhal para chegar ao hipotálamo. A resposta inflamatória à lesão tecidual com a produção de citocinas, em especial as Interleucinas 1 e 6, também atua na modulação desse eixo (ADAMS; HEMPELMANN, 1991; KOURAKLIS et al., 2000;)

O Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH) é o gatilho inicial da resposta endócrina ao estresse no hipotálamo. O CRH, através do sistema vascular porta-hipofisário,

atinge a adenohipófise onde estimulará a produção da corticotrofina (ACTH). O ACTH, por sua vez, estimula o córtex adrenal a produzir glicocorticoides, em especial o cortisol. O aumento das concentrações plasmáticas de ACTH e cortisol é detectado minutos após o início de procedimentos cirúrgicos, atingindo pico em 4 a 6 horas. Esses aumentos são proporcionais à extensão do trauma cirúrgico. O cortisol promove quebra de proteínas e lipídeos e a gliconeogênese no fígado a partir destes substratos. Ele aumenta o estado de resistência à insulina e dificulta o uso de glicose pelas células gerando um estado de hiperglicemia. Também secretados pela adenohipófise, o hormônio do crescimento (GH) e a prolactina têm suas concentrações plasmáticas aumentadas na resposta de estresse, mas com efeitos metabólicos menos importantes (DESBOROUGH, 2000)

O bloqueio da resposta neuroendócrina e metabólica ao estresse nas grandes cirurgias está associado a melhor resultado global perioperatório, especialmente em pacientes críticos, com possível diminuição da morbidade e mortalidade. Considerando que esta reação tem início no momento da intubação traqueal, diversas técnicas anestésicas têm sido propostas para atenuá-la neste momento.

Borgdorff et al. (2004) utilizaram 2 µg/Kg de sufentanil por via intratecal e demonstraram que esta via foi superior à administração pela via venosa no tocante à resposta ao estresse. Nigro Neto et al. (2004) utilizaram 1 µg/Kg (sem exceder 100 µg) pela via intratecal para revascularização do miocárdio e demonstraram que a administração por essa via, em relação à venosa, produziu maior estabilidade hemodinâmica.

Apesar da potencial vantagem da administração intratecal do sufentanil em relação à administração endovenosa, nenhum estudo investigou o benefício dessa via no tocante à intubação traqueal. Pacientes de alto risco obteriam grande benefício se essa via propiciasse, de fato, maior estabilidade hemodinâmica e menor liberação dos hormônios do estresse. Demonstrou-se que a administração de doses altas promove este efeito (BORGDORFF et al., 2004). No entanto, doses altas não podem ser utilizadas em procedimentos cirúrgicos de duração curta ou intermediária, pois apresentam efeito prolongado. Seria interessante investigar qual a melhor dose, em µg/Kg, para promover a intubação orotraqueal de pacientes em procedimentos que não fossem, necessariamente, de longa duração, pois isso traria um benefício prático para a anestesiologia, com consequente vantagem para os pacientes de alto risco. O presente estudo pretende testar, entre as doses de 10 µg, 1,0 µg/Kg ou 2,0 µg/Kg, qual a que confere melhor benefício no

tocante à resposta de estresse, avaliada pelo comportamento hemodinâmico e pela glicemia.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Testar o efeito das doses de 10 µg, 1,0 µg/Kg ou 2,0 µg/Kg do sufentanil administrado pela via subaracnóidea na resposta ao estresse após a intubação orotraqueal.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Local do Estudo

O estudo foi realizado no Centro Cirúrgico Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, no período compreendido entre junho de 2015 e outubro de 2016.

3.2 Aspectos Éticos

O projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (Processo HCRP 2059/2015). Foram observadas todas as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo seres humanos, aprovadas pela Resolução CNS 466/2012. Os pacientes somente foram incluídos no estudo após conhecimento e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Os voluntários foram recrutados durante a visita de um dos pesquisadores à enfermaria na qual estavam internados. Nesta visita, os pacientes receberam todas as informações pertinentes à pesquisa e aos procedimentos que seriam realizados e todas as garantias de confidencialidade dos dados coletados e continuidade de tratamento caso quisessem deixar de participar do estudo.

3.3 Amostra e Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram selecionados pacientes candidatos a cirurgias eletivas torácicas ou abdominais com duração estimada de pelo menos 120 minutos, nas quais houvesse possibilidade de

utilização de técnica combinada da anestesia regional mais anestesia geral. Os seguintes critérios de inclusão foram observados:

- aceitação em participar do estudo
- idade compreendida entre 25 e 70 anos
- não possuir critérios para via aérea difícil segundo a avaliação do profissional escalado para o procedimento
- estado físico ASA I ou II
- peso entre 50 e 100 Kg
- não ser portador de doenças sistêmicas graves e/ou descompensadas
- não fazer uso de medicações que pudessem influenciar a função metabólica ou hormonal.

Foram excluídos do estudo, após recrutamento, pacientes nos quais não se conseguiu realizar a intubação traqueal numa única tentativa e os que, por qualquer motivo, não se conseguiu coletar os dados de forma completa, conforme descrito no protocolo.

3.4 Distribuição dos Grupos

Os pacientes foram casualizados em três grupos distintos, de acordo com a quantidade de sufentanil administrada pela via intratecal: 10 µg, 1,0 µg/Kg ou 2,0 µg/Kg. A aleatorização foi feita mediante sorteio, segundo o método descrito por Doig e Simpson (2005). O sorteio foi realizado imediatamente antes do paciente ser encaminhado para a sala de cirurgia. Foram confeccionados 45 cartões, 15 para cada um dos três grupos, com a respectiva quantidade de sufentanil a ser administrada. Toda a vez que um paciente foi excluído do estudo, o cartão previamente sorteado foi recolocado na caixa utilizada para o sorteio. A fase de coleta foi finalizada quando se conseguiu incluir 15 pacientes em cada um dos grupos.

3.5 Admissão e exames laboratoriais

No dia da cirurgia, na recepção do centro cirúrgico, os pacientes tiveram registrados os dados antropométricos e hemodinâmicos (pressão arterial sistólica, diastólica e média e frequência cardíaca) e uma veia do dorso da mão ou da fossa cubital puncionada com um cateter 20 G. Dessa veia foi colhida uma amostra de sangue (8 mL) para quantificação da glicose plasmática. Essa veia foi mantida, para hidratação e administração de medicamentos no intraoperatório, por meio da infusão de solução de Ringer com lactato.

3.6 Técnica Anestésica

Na sala de cirurgia, antes do início do procedimento anestésico, foram colocados monitores para aferição do traçado eletrocardiográfico, oximetria de pulso e pressão arterial pelo método não invasivo.

Antes do paciente se sentar, para receber a punção subaracnóidea, foram administrados 0,05 mg/Kg de midazolam na veia previamente puncionada. A punção raquidiana foi realizada com agulha 25 G, na linha mediana, entre as apófises espinhosas de L3-L4 ou L4-L5, após antisepsia rigorosa da região e palpação da crista ilíaca superior para identificação correta de um destes espaços. Após identificação do espaço subaracnóideo por meio do gotejamento de liquor, o sufentanil foi administrado à velocidade de 1 (um) mL a cada 10 segundos, na quantidade determinada pelo sorteio previamente realizado.

Aguardou-se período de 10 minutos e a anestesia geral foi induzida mediante administração de 2,5 mg/Kg de propofol e 0,1 mg/Kg de vecurônio para relaxamento muscular. Após a perda do reflexo palpebral, realizou-se ventilação sob máscara com fluxo de oxigênio entre 4 e 6 litros por minuto durante 4 minutos e, na sequência, intubação traqueal após laringoscopia de no máximo 20 segundos. Doses adicionais de propofol (50 mg), em *bolus*, foram protocoladas para os pacientes que apresentaram aumentos da pressão arterial sistólica para valores superiores a 200 mmHg e frequência cardíaca para valores superiores a 160 batimentos por minuto. Da mesma forma, protocolou-se o uso de

10 mg de efedrina, em *bolus*, para os pacientes que tiveram redução da pressão arterial sistólica para valores abaixo de 70 mmHg após a indução anestésica.

3.7 Registro de dados

Desde a chegada do paciente à recepção do centro cirúrgico até 6 minutos após a intubação traqueal, foram registrados, em ficha de coleta própria, em momentos específicos pré-determinados, dados relativos às variáveis hemodinâmicas (PAS - pressão arterial sistólica, PAD - pressão arterial diastólica, PAM - pressão arterial média e FC - frequência cardíaca), grau de sedação (segundo a escala de Ramsay), oxigenação em ar ambiente (de acordo com a oximetria de pulso) e glicemia (de acordo com coleta de amostra venosa e amostra capilar).

Foram definidos quinze momentos específicos, numerados de M1 a M15 e as variáveis hemodinâmicas foram coletadas em todos eles, conforme descrito abaixo:

- M1 antes da punção venosa, na chegada à recepção do centro cirúrgico.
- M2 na sala de cirurgia, um minuto após a administração do midazolam.
- M3 ao se deitar, imediatamente após a punção subaracnóidea e administração do sufentanil
- M4 2 (dois) minutos após a administração do sufentanil
- M5 4 (quatro) minutos após a administração do sufentanil
- M6 6 (seis) minutos após a administração do sufentanil
- M7 8 (oito) minutos após a administração do sufentanil
- M8 10 (dez) minutos após a administração do sufentanil
- M9 2 (dois) minutos após a indução anestésica
- M10 4 (quatro) minutos após a indução anestésica
- M11 30 (trinta) segundos após a intubação orotraqueal
- M12 1 (um) minuto após a intubação orotraqueal
- M13 2 (dois) minutos após a intubação orotraqueal
- M14 4 (quatro) minutos após a intubação orotraqueal
- M15 6 (seis) minutos após a intubação orotraqueal

Nos momentos M4, M5, M6, M7 e M8 foi avaliado o grau de sedação segundo a escala de Ramsay (RAMSAY, 2000), cujos escores estão especificados abaixo:

1. ansioso, agitado ou inquieto
2. cooperativo, orientado, tranquilo
3. sedado, porém responde a ordens verbais
4. sedado, com resposta rápida ao leve estímulo glabellar ou forte estímulo auditivo
5. sedado, com resposta lenta ao leve estímulo glabellar ou forte estímulo auditivo
6. não responsivo

Nos mesmos momentos M4, M5, M6, M7 e M8, foi avaliada a oxigenação do paciente por meio da oximetria de pulso. Anotou-se a quantidade de pacientes, em cada grupo, que manteve saturação da hemoglobina maior do que 85% em ar ambiente, a quantidade dos que necessitaram de oxigênio suplementar oferecido por meio de máscara facial e a quantidade dos pacientes que necessitaram de assistência ventilatória, devido ao desenvolvimento de apneia.

Nos momentos M1 e M15 foram coletadas amostras de sangue venoso e nos momentos M6 e M13 foram coletadas amostras de sangue capilar para quantificação da glicemia.

3.8 Instrumentos e Medidas

Foram utilizados, para monitorização dos pacientes durante todo o estudo, os aparelhos multiparamétricos Dixtal® modelo 2020. Por meio deles foram aferidos o traçado eletrocardiográfico, a frequência cardíaca, a saturação periférica de oxigênio e as pressões sistólica, diastólica e média.

A quantificação da glicemia venosa foi realizada no Laboratório Central do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e da glicemia capilar por meio do aparelho Accu-Check Perform (Roche®).

Utilizou-se um instrumento de coleta padronizado para registro de todas as informações coletadas.

3.9 Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado para um poder de teste de 80% para detectar diferenças de 20% no valor da pressão arterial sistólica entre o grupo controle e o grupo de 2,0 µg/Kg. Os dados coletados foram estruturados em planilhas do *software* Excel e processados no *software* GraphPad Prism, versão 5.0, para realização da estatística descritiva, inferencial e a confecção dos gráficos.

As variáveis quantitativas foram descritas sob a forma de média $\pm$ desvio padrão. A normalidade das distribuições foi testada para todas as variáveis, em cada um dos grupos, com a utilização do teste não-paramétrico de Kolmogorov-Smirnov. A comparação, entre os três grupos, das variáveis que apresentaram distribuição normal foi feita por meio do teste Anova, seguido pelo pós-teste de Newman-Keuls quando $p < 0,05$. O teste Anova para medidas repetidas foi utilizado para comparar o comportamento hemodinâmico em cada um dos grupos, a partir dos valores de base. Da mesma forma, o pós-teste de Newman-Keuls foi utilizado quando $p < 0,05$. A glicemia capilar e plasmática foi comparada por meio do teste t pareado. O nível de significância crítico foi de 5% (LEVIN, 1985; SIEGEL, 1975; WILSON; SKENE, 1996).

3.10 Esquema do protocolo de coleta de dados

Figura 1 – Esquema do protocolo utilizado para a coleta dos dados

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Dados demográficos

A seleção de pacientes foi feita de forma aleatória e o estudo foi encerrado quando cada um dos grupos completou 15 indivíduos. Foram recrutados 54 (cinquenta e quatro) indivíduos, dos quais 9 (nove) não completaram o estudo. Foram excluídos 4 (quatro) indivíduos no grupo 10 µg, 1 (um) indivíduo no grupo 1,0 µg/Kg e 4 (quatro) indivíduos no grupo 2,0 µg/Kg. As razões para exclusão foram: 3 pacientes por insucesso na intubação durante primeira tentativa, 5 pacientes por coagulação de amostras de sangue antes da chegada ao laboratório e, em um paciente, foi administrada dose de sufentanil diferente da prevista no protocolo e definida pelo sorteio.

Os dados demográficos estão demonstrados na tabela 1 e nas figuras 2 e 3.

Tabela 1 – Média, desvio-padrão e amplitude das idades (em anos) e Peso (em Kg) dos pacientes dos grupos 10 µg, 1 µg/Kg e 2 µg/Kg.

Atributos		Grupos		
		10 µg	1,0 µg/Kg	2,0 µg/Kg
Idade	Média	49,47	54,13	51,00
	Desvio-padrão	13,44	8,47	11,59
	(amplitude)	(22-66)	(39-69)	(24-68)
Peso	Média	71,13	72,23	67,07
	Desvio-padrão	12,84	13,26	12,63
	(amplitude)	(50-94)	(55-100)	(50-95)

Figura 2 - Média das idades (anos) e respectivos desvios-padrões (barra vertical) nos grupos 10 µg, 1,0 µg/Kg e 2,0 µg/Kg.

Teste estatístico: Anova

$p = 0,685$ (não significativa)

Figura 3 - Média dos pesos (Kg) e respectivos desvios-padrões (barra vertical) nos grupos 10 µg, 1,0 µg/Kg e 2,0 µg/Kg.

Teste estatístico: Anova
 $p = 0,690$ (não significativa)

4.2 Dados hemodinâmicos

4.2.1 Momentos M1 a M8

Os valores da Pressão Arterial Sistólica (PAS) nos momentos M1 a M8 estão expressos na tabela 2 e na figura 4.

Tabela 2 – Pressão Arterial Sistólica (PAS), em mmHg, apresentada como média e desvio-padrão (entre parênteses) nos momentos M1 a M8, nos diferentes grupos

		Grupos		
	Momentos	10 µg	1,0 µg/Kg	2,0 µg/Kg
PAS (mmHg)	M1	128,50	140,00	125,46
		(23,22)	(28,12)	(17,63)
	M2	127,20	133,86	126,46
		(24,45)	(19,55)	(18,03)
	M3	129,6	133,8	117,06
		(26,96)	(24,08)	(18,78)
	M4	124,26	130,8	117,73
		(23,63)	(22,89)	(20,49)
	M5	123,53	128,46	117,33
		(24,72)	(22,66)	(18,64)
	M6	124,73	128,4	111,2
		(20,49)	(21,51)	(16,90)
	M7	126,06	128,53	114,06
		(21,81)	(20,10)	(16,86)
	M8	126,20	129,33	112,73
		(21,45)	(18,36)	(18,63)

Teste estatístico: Anova de medidas repetidas

Grupo 10 µ - $p = 0,656$ (ns)

Grupo 1,0 µg/Kg $p = 0,082$ (ns)

Grupo 2,0 µg/Kg $p < 0,001$ (*)

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 2,0 µg/Kg

M1 ≠ M6, M1 ≠ M7, M1 ≠ M8

M2 ≠ M6, M2 ≠ M7, M2 ≠ M8

Figura 4 – Pressão Arterial Sistólica (mmHg) nos grupos 10 µg, 1,0 µg/Kg e 2,0 µg/Kg, nos momentos de M1 a M8.

Teste estatístico: Anova

M1 – $p = 0,211$ (ns)

M2 – $p = 0,568$ (ns)

M3 – $p = 0,140$ (ns)

M4 – $p = 0,289$ (ns)

M5 – $p = 0,394$ (ns)

M6 – $p = 0,052$ (ns)

M7 – $p = 0,111$ (ns)

M8 – $p = 0,057$ (ns)

Os valores da Pressão Arterial Diastólica (PAD) nos momentos M1 a M8 estão expressos na tabela 3 e na figura 5.

Tabela 3 – Pressão Arterial Diastólica (PAD), em mmHg, apresentada como média e desvio-padrão (entre parênteses) nos momentos M1 a M8, nos diferentes grupos

	Momentos	Grupos		
		10 µg	1,0 µg/Kg	2,0 µg/Kg
PAD (mmHg)	M1	75,46 (11,16)	79,46 (12,38)	77,13 (9,75)
	M2	65,06 (11,42)	67,80 (11,42)	68,86 (10,85)
	M3	59,73 (9,82)	66,66 (15,60)	63,06 (12,84)
	M4	62,00 (12,14)	63,46 (10,94)	62,46 (9,84)
	M5	62,13 (13,29)	64,40 (10,07)	62,53 (11,30)
	M6	61,80 (12,98)	63,73 (9,86)	61,53 (11,02)
	M7	63,33 (14,21)	62,80 (8,10)	62,40 (11,39)
	M8	62,40 (14,48)	64,06 (8,15)	60,80 (8,92)

Teste estatístico: Anova de medidas repetidas

Grupo 10 µ - $p < 0,0001$ (*)

Grupo 1,0 µg/Kg $p < 0,0001$ (*)

Grupo 2,0 µg/Kg $p < 0,001$ (*)

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 10 µg

M1 ≠ M2, M1 ≠ M3, M1 ≠ M4, M1 ≠ M5, M1 ≠ M6, M1 ≠ M7, M1 ≠ M8

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 1,0 µg/Kg

M1 ≠ M2, M1 ≠ M3, M1 ≠ M4, M1 ≠ M5, M1 ≠ M6, M1 ≠ M7, M1 ≠ M8

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 2,0 µg/Kg

M1 ≠ M2, M1 ≠ M3, M1 ≠ M4, M1 ≠ M5, M1 ≠ M6, M1 ≠ M7, M1 ≠ M8, M2 ≠ M8

Figura 5 – Pressão Arterial Diastólica (mmHg) nos grupos 10 µg, 1,0 µg/Kg e 2,0 µg/Kg, nos momentos de M1 a M8.

Teste estatístico: Anova

M1 – $p = 0,617$ (ns)

M2 – $p = 0,636$ (ns)

M3 – $p = 0,351$ (ns)

M4 – $p = 0,933$ (ns)

M5 – $p = 0,850$ (ns)

M6 – $p = 0,846$ (ns)

M7 – $p = 0,975$ (ns)

M8 – $p = 0,751$ (ns)

Os valores da Pressão Arterial Média (PAM) nos momentos M1 a M8 estão expressos na tabela 4 e na figura 6.

Tabela 4 – Pressão Arterial Média (PAM), em mmHg, apresentada como média e desvio-padrão (entre parênteses) nos momentos M1 a M8, nos diferentes grupos

		Grupos		
	Momentos	10 µg	1,0 µg/Kg	2,0 µg/Kg
PAM (mmHg)	M1	93,00	100,20	93,26
		(14,53)	(16,50)	(11,74)
	M2	85,66	91,66	90,20
		(17,20)	(14,33)	(12,59)
	M3	85,00	90,53	82,00
		(16,49)	(17,29)	(10,16)
	M4	83,06	88,8	82,53
		(14,19)	(14,10)	(12,08)
	M5	83,13	87,33	81,80
		(15,01)	(14,82)	(12,51)
	M6	83,33	86,80	80,00
		(13,54)	(13,69)	(11,58)
	M7	84,13	86,2	78,53
		(13,11)	(12,54)	(11,40)
	M8	83,13	86,66	80,13
		(13,17)	(11,07)	(11,13)

Anova de medidas repetidas

Grupo 10 µ - $p = 0,002$ ()*

Grupo 1,0 µg/Kg $p < 0,0001$ ()*

Grupo 2,0 µg/Kg $p < 0,001$ ()*

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 10 µg

M1 ≠ M2, M1 ≠ M3, M1 ≠ M4, M1 ≠ M5, M1 ≠ M6, M1 ≠ M7, M1 ≠ M8

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 1,0 µg/Kg

M1 ≠ M2, M1 ≠ M3, M1 ≠ M4, M1 ≠ M5, M1 ≠ M6, M1 ≠ M7, M1 ≠ M8

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 2,0 µg/Kg

M1 ≠ M3, M1 ≠ M4, M1 ≠ M5, M1 ≠ M6, M1 ≠ M7, M1 ≠ M8

M2 ≠ M3, M2 ≠ M4, M2 ≠ M5, M2 ≠ M6, M2 ≠ M7, M2 ≠ M8

Figura 6 – Pressão Arterial Média (mmHg) nos grupos 10 µg, 1,0 µg/Kg e 2,0 µg/Kg, nos momentos de M1 a M8.

Teste estatístico: Anova

M1 – $p = 0,309$ (ns)

M2 – $p = 0,518$ (ns)

M3 – $p = 0,296$ (ns)

M4 – $p = 0,378$ (ns)

M5 – $p = 0,541$ (ns)

M6 – $p = 0,365$ (ns)

M7 – $p = 0,226$ (ns)

M8 – $p = 0,328$ (ns)

Os valores da Frequência Cardíaca (FC) nos momentos M1 a M8 estão expressos na tabela 5 e na figura 7.

Tabela 5 – Frequência Cardíaca (FC), em batimentos por minuto, apresentada como média e desvio-padrão (entre parênteses) nos momentos M1 a M8, nos diferentes grupos

		Grupos		
	Momentos	10 µg	1,0 µg/Kg	2,0 µg/Kg
FC (b.p.m.)	M1	78,46	75,80	83,00
		(15,10)	(16,21)	(18,73)
	M2	80,66	75,80	80,40
		(15,08)	(16,36)	(19,44)
	M3	75,40	76,26	77,40
		(13,06)	(20,45)	(18,78)
	M4	73,40	73,00	74,73
		(9,65)	(19,26)	(19,76)
	M5	74,00	73,60	72,53
		(9,91)	(18,61)	(19,14)
	M6	73,40	70,60	74,26
		(9,81)	(17,92)	(18,97)
	M7	72,13	71,60	71,46
		(12,17)	(20,56)	(17,41)
	M8	71,33	69,93	72,53
		(11,86)	(20,32)	(16,58)

Anova de medidas repetidas

Grupo 10 µ - $p < 0,0001$ (*)

Grupo 1,0 µg/Kg $p < 0,0001$ (*)

Grupo 2,0 µg/Kg $p < 0,001$ (*)

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 10 µg

M1 ≠ M7, M1 ≠ M8

M2 ≠ M3, M2 ≠ M4, M2 ≠ M5, M2 ≠ M6, M2 ≠ M7, M2 ≠ M8

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 1,0 µg/Kg

M8 ≠ M1, M8 ≠ M2, M8 ≠ M3

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 2,0 µg/Kg

M1 ≠ M4, M1 ≠ M5, M1 ≠ M6, M1 ≠ M7, M1 ≠ M8

M2 ≠ M5, M2 ≠ M7, M2 ≠ M8

Figura 7 – Frequência Cardíaca (b.p.m) nos grupos 10 µg, 1,0 µg/Kg e 2,0 µg/Kg, nos momentos de M1 a M8.

Teste estatístico: Anova

M1 – $p = 0,498$ (ns)

M2 – $p = 0,682$ (ns)

M3 – $p = 0,953$ (ns)

M4 – $p = 0,957$ (ns)

M5 – $p = 0,968$ (ns)

M6 – $p = 0,809$ (ns)

M7 – $p = 0,933$ (ns)

M8 – $p = 0,912$ (ns)

4.2.2 Momentos M9 a M15

Os valores da Pressão Arterial Sistólica (PAS) nos momentos M9 a M15 estão expressos na tabela 6 e na figura 8.

Tabela 6 – Pressão Arterial Sistólica (PAS), em mmHg, apresentada como média e desvio-padrão (entre parênteses) nos momentos M9 a M15, nos diferentes grupos

		Grupos		
	Momentos	10 µg	1,0 µg/Kg	2,0 µg/Kg
PAS (mmHg)	M9	91,93	85,73	83,26
		(22,70)	(13,23)	(16,95)
	M10	91,33	93,8	86,20
		(18,47)	(27,10)	(14,90)
	M11	151,13	132,2	110,8
		(35,90)	(37,22)	(37,69)
	M12	142,53	131,06	109,13
		(38,75)	(34,70)	(36,83)
	M13	132,06	123,8	106,6
		(36,58)	(35,24)	(30,27)
	M14	113,26	113,46	93,46
		(40,45)	(30,71)	(30,15)
	M15	102,53	106,06	90,6
		(32,97)	(28,14)	(25,37)

Teste estatístico: Anova de medidas repetidas

Grupo 10 µ - $p < 0,0001$ (*)

Grupo 1,0 µg/Kg $p < 0,0001$ (*)

Grupo 2,0 µg/Kg $p < 0,001$ (*)

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 10 µg

M9 ≠ M11, M9 ≠ M12, M9 ≠ M13, M9 ≠ M14

M10 ≠ M11, M10 ≠ M12, M10 ≠ M13, M10 ≠ M14

M11 ≠ M13, M11 ≠ M14, M11 ≠ M15

M12 ≠ M14, M13 ≠ M14

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 1,0 µg/Kg
 M9 ≠ M11, M9 ≠ M12, M9 ≠ M13, M9 ≠ M14, M9 ≠ M15
 M10 ≠ M11, M10 ≠ M12, M10 ≠ M13, M10 ≠ M14
 M11 ≠ M14, M11 ≠ M15
 M12 ≠ M14, M12 ≠ M15
 M13 ≠ M15

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 2,0 µg/Kg
 M9 ≠ M11, M9 ≠ M12, M9 ≠ M13
 M10 ≠ M11, M10 ≠ M12, M10 ≠ M13
 M11 ≠ M15
 M12 ≠ M15

Figura 8 – Pressão Arterial Sistólica (mmHg) nos grupos 10 µg, 1,0 µg/Kg e 2,0 µg/Kg, nos momentos de M9 a M15.

Teste estatístico: Anova

M9 – $p = 0,407$ (ns)

M10 – $p = 0,597$ (ns)

M11 – $p = 0,017$ (*)

M12 – $p = 0,051$ (ns)

M13 – $p = 0,126$ (ns)

M14 – $p = 0,194$ (ns)

M15 – $p = 0,319$ (ns)

Pós teste de Newman-Keuls para o Momento 11 (M11)

10 µg ≠ 2 µg/Kg

Os valores da Pressão Arterial Diastólica (PAD) nos momentos M9 a M15 estão expressos na tabela 7 e na figura 9.

Tabela 7 – Pressão Arterial Diastólica (PAD) em mmHg, apresentada como média e desvio-padrão (entre parênteses) nos momentos M9 a M15, nos diferentes grupos

		Grupos		
	Momentos	10 µg	1,0 µg/Kg	2,0 µg/Kg
PAS (mmHg)	M9	48,46	47,20	45,26
		(12,95)	(8,41)	(11,38)
	M10	48,20	49,33	48,66
		(11,95)	(11,56)	(17,34)
	M11	84,26	70,93	60,66
		(23,56)	(17,11)	(24,68)
	M12	77,53	68,4	57,06
		(23,00)	(14,81)	(21,76)
	M13	71,13	64,33	57,66
		(19,08)	(12,44)	(18,66)
	M14	63,33	56,93	50,53
		(17,60)	(12,51)	(17,08)
	M15	57,06	53,46	48,86
		(13,22)	(12,67)	(14,14)

Teste estatístico: Anova de medidas repetidas

Grupo 10 µ - $p < 0,0001 (*)$

Grupo 1,0 µg/Kg $p < 0,0001 (*)$

Grupo 2,0 µg/Kg $p < 0,001 (*)$

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 10 µg

M9 ≠ M11, M9 ≠ M12, M9 ≠ M13, M9 ≠ M14, M9 ≠ M15

M10 ≠ M11, M10 ≠ M12, M10 ≠ M13, M10 ≠ M14

M11 ≠ M13, M11 ≠ M14, M11 ≠ M15

M12 ≠ M14, M12 ≠ M15

M13 ≠ M14, M13 ≠ M15

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 1,0 µg/Kg

M9 ≠ M11, M9 ≠ M12, M9 ≠ M13, M9 ≠ M14

M10 ≠ M11, M10 ≠ M12, M10 ≠ M13, M10 ≠ M14

M11 ≠ M14, M11 ≠ M15

M12 ≠ M14, M12 ≠ M15

M13 ≠ M14, M13 ≠ M15

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 2,0 µg/Kg

M9 ≠ M11, M9 ≠ M12, M9 ≠ M13

M10 ≠ M11

M11 ≠ M15

Figura 9 – Pressão Arterial Diastólica (mmHg) nos grupos 10 µg, 1,0 µg/Kg e 2,0 µg/Kg, nos momentos de M9 a M15.

Teste estatístico: Anova

M9 – $p = 0,729$ (ns)

M10 – $p = 0,975$ (ns)

M11 – $p = 0,019$ (*)

M12 – $p = 0,028$ (*)

M13 – $p = 0,107$ (ns)

M14 – $p = 0,100$ (ns)

M15 – $p = 0,253$ (ns)

Pós teste de Newman-Keuls para o Momento 11 (M11)

10 µg ≠ 2 µg/Kg

Pós teste de Newman-Keuls para o Momento 12 (M12)

10 µg ≠ 2 µg/Kg

Os valores da Pressão Arterial Média (PAM) nos momentos M9 a M15 estão expressos na tabela 8 e na figura 10.

Tabela 8 – Pressão Arterial Média (PAM), em mmHg, apresentada como média e desvio-padrão (entre parênteses) nos momentos M9 a M15, nos diferentes grupos

		Grupos		
	Momentos	10 µg	1,0 µg/Kg	2,0 µg/Kg
PAM (mmHg)	M9	63,20	60,33	58,26
		(14,85)	(10,16)	(13,03)
	M10	62,33	65,26	59,93
		(12,03)	(17,50)	(11,91)
	M11	104,8	93,93	78,06
		(24,80)	(25,87)	(28,97)
	M12	98,40	90,40	76,8
		(28,03)	(20,78)	(28,54)
	M13	90,73	84,73	75,06
		(25,99)	(19,15)	(25,27)
	M14	79,60	77,66	64,86
		(22,93)	(20,26)	(21,70)
	M15	72,6	76,60	64,26
		(18,96)	(20,77)	(18,59)

Teste estatístico: Anova de medidas repetidas

Grupo 10 µ - $p < 0,0001$ (*)

Grupo 1,0 µg/Kg $p < 0,0001$ (*)

Grupo 2,0 µg/Kg $p < 0,001$ (*)

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 10 µg

M9 ≠ M11, M9 ≠ M12, M9 ≠ M13, M9 ≠ M14

M10 ≠ M11, M10 ≠ M12, M10 ≠ M13, M10 ≠ M14

M11 ≠ M13, M11 ≠ M14, M11 ≠ M15

M12 ≠ M14, M12 ≠ M15

M13 ≠ M14, M13 ≠ M15

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 1,0 µg/Kg

M9 ≠ M11, M9 ≠ M12, M9 ≠ M13, M9 ≠ M14, M9 ≠ M15

M10 ≠ M11, M10 ≠ M12, M10 ≠ M13, M10 ≠ M14, M10 ≠ M15

M11 ≠ M14, M11 ≠ M15

M12 ≠ M14, M12 ≠ M15

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 2,0 µg/Kg

M9 ≠ M11, M9 ≠ M12, M9 ≠ M13

M10 ≠ M11, M10 ≠ M12, M10 ≠ M13

M11 ≠ M14, M11 ≠ M15

Figura 10 – Pressão Arterial Média (mmHg) nos grupos 10 µg, 1,0 µg/Kg e 2,0 µg/Kg, nos momentos de M9 a M15.

Teste estatístico: Anova

M9 – $p = 0,575$ (ns)

M10 – $p = 0,586$ (ns)

M11 – $p = 0,029$ (*)

M12 – $p = 0,083$ (ns)

M13 – $p = 0,200$ (ns)

M14 – $p = 0,141$ (ns)

M15 – $p = 0,220$ (ns)

Pós teste de Newman-Keuls para o Momento 11 (M11)

10 µg ≠ 2 µg/Kg

Os valores da Frequência Cardíaca (FC) nos momentos M9 a M15 estão expressos na tabela 9 e na figura 11.

Tabela 9 – Frequência Cardíaca (FC), em batimentos cardíacos por minuto, apresentada como média e desvio-padrão (entre parênteses) nos momentos M9 a M15, nos diferentes grupos

		Grupos		
	Momentos	10 µg	1,0 µg/Kg	2,0 µg/Kg
FC (b.p.m.)	M9	68,33	66,53	68,4
		(12,25)	(14,08)	(13,74)
	M10	66,66	65,33	67,73
		(9,62)	(14,25)	(14,01)
	M11	88,93	82,93	78,46
		(15,16)	(14,65)	(17,56)
	M12	83,93	79,86	76,06
		(16,51)	(16,24)	(13,42)
	M13	83,06	79,06	76,06
		(13,88)	(16,44)	(14,87)
	M14	80,46	73,93	72,66
		(12,51)	(16,30)	(16,60)
	M15	76,26	71,33	69,93
		(12,91)	(15,76)	(17,44)

Teste estatístico: Anova de medidas repetidas

Grupo 10 µ - $p < 0,0001$ (*)

Grupo 1,0 µg/Kg $p < 0,0001$ (*)

Grupo 2,0 µg/Kg $p < 0,001$ (*)

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 10 µg

M9 ≠ M11, M9 ≠ M12, M9 ≠ M13, M9 ≠ M14, M9 ≠ M15

M10 ≠ M11, M10 ≠ M12, M10 ≠ M13, M10 ≠ M14, M10 ≠ M15

M11 ≠ M14, M11 ≠ M15

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 1,0 µg/Kg

M9 ≠ M11, M9 ≠ M12, M9 ≠ M13, M9 ≠ M14, M9 ≠ M15

M10 ≠ M11, M10 ≠ M12, M10 ≠ M13, M10 ≠ M14, M10 ≠ M15

M11 ≠ M14, M11 ≠ M15

M12 ≠ M14, M12 ≠ M15

M13 ≠ M14, M13 ≠ M15

Pós teste de Newman-Keuls para o Grupo 2,0 µg/Kg

M9 ≠ M11

M10 ≠ M11, M10 ≠ M12, M10 ≠ M13

M11 ≠ M15

Figura 11 – Frequência Cardíaca (b.p.m.) nos grupos 10 µg, 1,0 µg/Kg e 2,0 µg/Kg, nos momentos de M9 a M15.

Teste estatístico: Anova

M9 – $p = 0,910$ (ns)

M10 – $p = 0,876$ (ns)

M11 – $p = 0,204$ (ns)

M12 – $p = 0,386$ (ns)

M13 – $p = 0,451$ (ns)

M14 – $p = 0,332$ (ns)

M15 – $p = 0,506$ (ns)

4.3 Sedação

A distribuição dos pacientes de cada grupo segundo os escores de sedação em cada momento estão apresentados na tabela 10 e na figura 12.

Tabela 10 – Número de indivíduos e respectiva porcentagem (entre parênteses) que atingiram determinado escore (escala de Ramsay) nos momentos M4 a M8

Momentos	Escore	Grupos		
		10 µg	1,0 µg/Kg	2,0 µg/Kg
M4	1	0 (0%)	1 (6,67%)	1 (6,67%)
	2	15 (100%)	11 (73,37%)	10 (66,70%)
	3	0 (0%)	2 (13,32%)	3 (20,01%)
	4	0 (0%)	1 (6,67%)	0 (0%),
	5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	6	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,67%)
M5	1	0 (0%)	1 (6,67%)	1 (6,67%)
	2	14 (93,38%)	8 (53,36%)	7 (46,69%)
	3	0 (0%)	4 (26,68%)	3 (20,01%)
	4	1 (6,67%)	1 (6,67%)	3 (20,01%)
	5	0 (0%)	1 (6,67%)	0 (0%)
	6	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,67%)
M6	1	0 (0%)	1 (6,67%)	1 (6,67%)
	2	12 (80,04%)	8 (53,36%)	5 (33,35%)
	3	2 (13,32%)	5 (33,35%)	6 (40,02%)
	4	1 (6,67%)	0 (0%)	0 (0%)
	5	0 (0%)	1 (6,67%)	2 (13,32%)
	6	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,67%)
M7	1	0 (0%)	1 (6,67%)	1 (6,67%)
	2	11 (73,37%)	5 (33,35%)	4 (26,68%)
	3	3 (20,01%)	8 (53,36%)	4 (26,68%)
	4	1 (6,67%)	0 (0%)	1 (6,67%)
	5	0 (0%)	1 (6,67%)	3 (20,01%)
	6	0 (0%)	0 (0%)	2 (13,32%)
M8	1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	2	11 (73,37%)	8 (53,36%)	6 (40,02%)
	3	1 (6,67%)	5 (33,35%)	4 (26,68%)
	4	3 (20,01%)	1 (6,67%)	0 (0%)
	5	0 (0%)	5 (33,35%)	3 (20,01%)
	6	0 (0%)	0 (0%)	2 (13,32%)

Figura 12 – Número de indivíduos em cada um dos escores da Escala Ramsay, nos momentos M4 a M8, nos grupos 10 µg, 1,0 µg/Kg e 2,0 µg/Kg.

4.4 Ventilação e oximetria de pulso

Nenhum paciente do grupo 10 µg apresentou saturação de oxigênio na hemoglobina menor do que 90% nos momentos M4 a M8. No grupo 1 µg/Kg, 4 (quatro) pacientes apresentaram saturação abaixo de 90% e no grupo 2µg/Kg essa situação acometeu 3 (três) pacientes. Um paciente do grupo 2µg/Kg apresentou apneia já no momento M4 e teve que receber suporte ventilatório até o momento da intubação traqueal.

4.5 Glicemia

Na tabela 11 e na figura 13 estão apresentados os valores da glicemia das amostras venosas colhidas nos momentos M1 e M15

Tabela 11 – Média, desvio-padrão e amplitude das glicemias venosas (mg/dL) dos pacientes dos grupos 10 µg, 1 µg/Kg e 2 µg/Kg nos momentos M1 e M15.

		Grupos		
Momentos		10 µg	1,0 µg/Kg	2,0 µg/Kg
M1	Média	120,50	130,70	131,80
	Desvio-padrão	21,53	33,50	33,83
	(amplitude)	(87-151)	(90-216)	(90-232)
M15	Média	113,20	113,90	111,90
	Desvio-padrão	18,74	14,13	16,99
	(amplitude)	(87-148)	(96-154)	(90-146)

Figura 13 – Média das glicemias venosas (mg/dL) e respectivos desvios-padrão (traço vertical) nos grupos 10 µg, 1,0 µg/Kg e 2,0 µg/Kg, nos momentos M1 e M15.

Teste estatístico: Teste t pareado

Grupo 10 µ - $p = 0,097$ (ns)

Grupo 1,0 µg/Kg $p < 0,072$ (ns)

Grupo 2,0 µg/Kg $p < 0,034$ (*)

Na tabela 12 e na figura 14 estão apresentados os valores da glicemia das amostras capilares colhidas nos momentos M6 e M13

Tabela 12 – Média, desvio-padrão e amplitude das glicemias capilares (mg/dL) dos pacientes dos grupos 10 µg, 1 µg/Kg e 2 µg/Kg nos momentos M6 e M13.

		Grupos		
Momentos		10 µg	1,0 µg/Kg	2,0 µg/Kg
M6	Média	105,20	105,90	106,50
	Desvio-padrão	22,19	31,39	18,09
	(amplitude)	(79-143)	(79-211)	(77-145)
M13	Média	104,30	104,00	99,40
	Desvio-padrão	21,56	13,28	14,77
	(amplitude)	(80-146)	(89-134)	(66-127)

Figura 14 – Média das glicemias capilares (mg/dL) e respectivos desvios-padrão (traço vertical) nos grupos 10 µg, 1,0 µg/Kg e 2,0 µg/Kg, nos momentos M6 e M13.

Teste estatístico: Teste t pareado

Grupo 10 µ - $p = 0,526$ (ns)

Grupo 1,0 µg/Kg $p < 0,823$ (ns)

Grupo 2,0 µg/Kg $p < 0,006$ (*)

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi comparar o efeito de três doses diferentes de sufentanil, administrado pela via subaracnóidea, na atenuação da resposta de estresse à intubação orotraqueal. Foram testadas as doses de 10 µg, 1,0 µg/Kg e 2,0 µg/Kg. A intenção era que o grupo que recebeu apenas 10 µg funcionasse como um grupo controle, já que as quantidades administradas nos pacientes deste grupo variaram de 0,1 a 0,2 µg/Kg, quantidades pelo menos cinco vezes menores que as utilizadas no grupo 1 µg/Kg.

O período observacional deste estudo englobou momentos próximos à intubação traqueal. Não foram realizadas observações além de seis minutos após esta intervenção. Na prática anestesiológica, não se imagina que algum profissional utilize a via subaracnóidea para injetar medicamentos com a meta exclusiva de promover algum benefício durante o momento da intubação traqueal. Doses altas de opioides por esta via têm o objetivo de propiciar boa analgesia intraoperatória e também pós-operatória. Este estudo foi conduzido para testar se esta administração subaracnóidea seria suficiente para proteger o paciente durante a intubação orotraqueal, já que não se sabe, ainda, qual a melhor dose e qual o tempo ideal a ser aguardado após a administração intratecal para se proceder à hipnose, relaxamento muscular e intubação. Vivancos (2014) realizou estudo com altas doses de sufentanil, mas não se preocupou com qual dose deveria ser administrada por quilograma de peso. Conduziu estudo para investigar se a administração intratecal dessas altas doses de sufentanil seria superior à administração pela via venosa. O intervalo observacional englobou todo o período intraoperatório até 24 horas após o término do procedimento cirúrgico e foi realizado em 20 pacientes (dez em cada grupo) submetidos a cirurgia para tratamento da obesidade. Utilizou, antes da indução anestésica, 200 µg de sufentanil pela via intratecal no primeiro grupo de pacientes e a mesma quantidade pela via venosa no segundo grupo.

Avaliou o efeito produzido na resposta ao estresse por meio de dosagens laboratoriais de ACTH, cortisol, prolactina e glicose e clinicamente por meio da avaliação do comportamento hemodinâmico em seis momentos: basal (T1), após a IOT (T2), após a incisão da pele (T3), após a colocação dos afastadores (T4), ao final da cirurgia (T5) e 24

horas após a cirurgia (T6). O consumo de anestésicos no intraoperatório, a dor pós-operatória e os efeitos colaterais também foram avaliados. A variação nas concentrações plasmáticas de ACTH, cortisol e glicose no final da cirurgia (T5) foram menores nos pacientes do grupo intratecal. Nos demais momentos e nas dosagens de prolactina não foi observada diferença significativa entre os dois grupos. No momento T4 (após colocação dos afastadores) a variação dos valores da pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca foram significativamente menores nos pacientes do grupo intratecal. Ao final da cirurgia (T5), a variação dos valores da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca foram menores nos pacientes do grupo intratecal. Menor porcentagem de pacientes do grupo intratecal necessitou de complementação de sufentanil endovenoso no intraoperatório. Menor porcentagem de pacientes do grupo intratecal apresentou dor no momento do despertar. O tempo médio de analgesia (tempo decorrido até solicitação de analgesia complementar) após o despertar foi de 157,5 minutos contra apenas 10,5 minutos nos pacientes do grupo endovenoso. Concluiu que o uso de 200 µg de sufentanil pela via subaracnóidea atenua a resposta de estresse anestésico cirúrgico de maneira mais intensa que o uso endovenoso e confere maior estabilidade hemodinâmica durante o procedimento e menor grau de dor nos momentos iniciais subsequentes à extubação traqueal.

A utilização de dose tão baixa quanto a de 10 µg pela via subaracnóidea, sem o uso de qualquer dose adicional de opioide pela via venosa no momento da indução, pode pressupor maior risco aos pacientes deste grupo. No entanto, todos os pacientes possuíam bom estado de saúde (estado físico ASA I ou II) e protocolos semelhantes são utilizados, modernamente, para a denominada anestesia livre de opioide. Apesar do uso de opioides em anestesia ser amplamente aceito como técnica anestésica segura e reunir indiscutíveis benefícios como estabilidade hemodinâmica e maior satisfação do paciente no perioperatório, existe, hoje, a suspeição de que o uso destes fármacos está relacionado à maior taxa de recidiva de tumores e metástases nos pacientes submetidos a cirurgias oncológicas (EXADAKTYLOS et al., 2006, SACERDOTE; LIMIROLI; GASPANI, 2003, VALLEJO; de LEON-CASASOLA; BENYAMIN, 2004). No entanto, a maior parte dos relatos publicados possui falhas ou limitações metodológicas. Mesmo assim, essa suspeição causou grande repercussão e aventou-se a possibilidade de a técnica anestésica escolhida representar, eventualmente, um fator determinante no prognóstico do paciente oncológico (DURIEUX;

TIOURIRINE, 2014). Os mecanismos pelos quais os opioides afetariam as taxas de recidiva tumoral não estão totalmente esclarecidos. A maioria dos estudos teoriza sobre possíveis efeitos na angiogênese, na mitogênese e na imunossupressão. Em uma recente revisão (BAJWA, 2015), a morfina figura como o opioide com maior potencial de afetar a recorrência de metástases, pois induz a angiogênese e aumenta a permeabilidade vascular, fatores que facilitam a disseminação tumoral e inibe a atividade apoptótica celular. O sufentanil, por sua vez, parece alterar a função leucocitária, inibir as células NK e suprimir a multiplicação linfocitária desencadeada pela mitose (SHAVIT, 2004). As recomendações para o não uso de opioides têm sido cautelosas, pois a eliminação destes fármacos do arsenal anestésico traria, provavelmente, mais malefícios do que vantagens. Existe, ainda, carência de pesquisas clínicas que sustentem a superioridade da anestesia livre de opioides. Na complexa interação que envolve a doença de base, a cirurgia programada, a técnica anestésica eleita e as particularidades do paciente, muitos fatores perioperatórios além do uso de opioides podem precipitar ou favorecer a ocorrência de recidivas tumorais; inclusive a própria resposta neuroendócrina ao estresse perioperatório, foco deste estudo.

Ainda justificando que a dose de 10 µg não propiciou maior risco aos pacientes deste grupo, Lindgren et al. (1993) compararam propofol e tiopental para indução anestésica e intubação orotraqueal e avaliaram as respostas cardiovasculares e a liberação de catecolaminas no plasma venoso. Nenhuma quantidade de opioide foi utilizada neste estudo. Foram incluídos 12 pacientes em cada grupo. Todos os pacientes receberam 0,2 mg de diazepam pela via venosa cerca de 60 minutos antes da indução anestésica. Os pacientes do grupo propofol receberam a mesma quantidade utilizada neste estudo, ou seja, 2,5 mg/Kg e os pacientes do grupo tiopental receberam 5 mg/Kg, sendo a infusão feita com a duração de 60 segundos. Após perda do reflexo palpebral, realizou-se o relaxamento muscular com vecurônio. Os pacientes foram ventilados durante 4 minutos e depois intubados. Nenhum dos medicamentos bloqueou o aumento da frequência cardíaca após a intubação orotraqueal e o comportamento da pressão arterial diastólica foi semelhante nos dois grupos. Imediatamente após a administração dos fármacos, houve redução da pressão arterial sistólica nos dois grupos, mas o efeito foi mais pronunciado nos pacientes do grupo propofol. Após a intubação traqueal houve aumento da pressão arterial nos dois grupos, mas o aumento foi mais proeminente no grupo tiopental. No grupo tiopental, após a intubação traqueal, a concentração plasmática de adrenalina quadruplicou e no grupo

propofol o aumento foi discreto. Concluiu-se, assim, que o propofol atenua a liberação adrenomedular induzida pela intubação, pois preserva a integridade da via aérea superior com mais eficiência do que o tiopental (MCKEATING; BALI; DUNDEE, 1988).

Doses baixas de sufentanil, entre 5 e 10 μg , são utilizadas, rotineiramente, para controle da dor do trabalho de parto (ARKOOSH et al., 1998, NELSON et al., 2002). Essas doses produzem excelente alívio da dor, mas provocam também alterações sensoriais, náusea, prurido e hipotensão. Há incerteza sobre a influência de outros fatores nessa alta incidência de efeitos colaterais nas parturientes. Não se pode excluir que a gravidez, a dor do trabalho de parto ou ambos facilitem as reações indesejáveis. Sabe-se que, em modelos experimentais, a ação analgésica dos opioides espinhais bem como os efeitos colaterais são potencializados pela progesterona (JAYARAM; CARP, 1993). A utilização intratecal de doses mais altas (20 μg) para litotripsias realizadas em homens e mulheres não provocou hipotensão ou náusea e induziu prurido somente em 27% dos pacientes (WEI; GREEN; FAERBER, 1997). Há um interesse particular na questão da hipotensão observada nas parturientes quando se utiliza fentanil ou sufentanil intratecal: não se sabe se a hipotensão ocorre pela simpatectomia causada pelo fraco efeito anestésico local do sufentanil ou pelo alívio da dor. Ryley et al. (1997) investigaram esse tema e concluíram que não ocorre simpatectomia. Esse mesmo grupo avaliou o efeito de 10 μg de sufentanil pela via intratecal em voluntários do sexo masculino comparando-os ao grupo controle que recebeu 2 mL de solução fisiológica. Realizaram a investigação em 10 homens com idade entre 18 e 44 anos, divididos em 2 grupos de 5. Avaliou-se o efeito hemodinâmico, a frequência respiratória, a saturação de oxigênio e a temperatura até 60 minutos após a administração intratecal. Avaliou-se, ainda, o grau de sedação, a sensação térmica por meio de teste realizado com algodão embebido em álcool, a sensação dolorosa por meio de teste realizado com agulha e o bloqueio motor realizado por meio da utilização da escala de Bromage modificada. Não houve diferença no comportamento hemodinâmico, frequência respiratória e saturação de oxigênio entre os grupos. Todos os pacientes do grupo sufentanil referiram alteração da sensação térmica, enquanto que não houve alteração em nenhum paciente do grupo controle. Três dos pacientes do grupo sufentanil referiram diminuição da sensação dolorosa após teste com agulha e não houve diferença na temperatura central entre os grupos, mas ocorreu vasodilatação no grupo sufentanil, detectada pelo aumento da temperatura na região dos membros inferiores. Náusea e sedação ocorreram apenas nos pacientes do grupo

sufentanil. Não houve bloqueio motor em nenhum paciente (RILEY; HAMILTON; COHEN, 1998). Este estudo demonstrou que baixas doses de sufentanil pela via intratecal são seguras no tocante ao comportamento hemodinâmico e respiratório. No entanto, ainda existe grande dúvida sobre qual o mecanismo de ação do opioide quando administrado pela via intratecal.

Com o intuito de investigar qual o local de ação do sufentanil administrado pela via intratecal, vários estudos foram conduzidos e alguns deles tornaram-se clássicos na literatura referente ao tema. Contreras-Domínguez e Carbonell Bellodio (2008) administraram 2,5 µg ou 5 µg de sufentanil no espaço subaracnóideo e verificaram que essas quantidades reduzem a dose necessária de propofol para manter a sedação de pacientes. O grau de sedação foi avaliado por meio do índice bispectral. A mesma dose, quando administrada pela via sistêmica, não produziu o mesmo resultado. Denota-se que a administração intratecal produz efeitos mais pronunciados, mesmo quando se avaliam parâmetros relacionados à consciência. Aparentemente, o sufentanil injetado diretamente no liquor atua nos receptores opioides da medula espinhal, em especial nos localizados no corno dorsal da medula (HINDLE, 2008). Essa ação inclui uma analgesia mais potente em relação à administração endovenosa. Tanto a administração endovenosa quanto a intratecal produzem depressão respiratória, mas a administração intratecal confere maior segurança, pois a dose necessária para se obter analgesia pela via sistêmica é mais difícil de ser titulada e seu efeito é menos duradouro. Após a administração intratecal, o sufentanil torna-se biodisponível nos centros cerebrais, pois difunde-se para estes locais através do liquor e da circulação sistêmica. A administração direta no liquor deixa o medicamento muito próximo do seu provável principal local de ação, o corno dorsal da medula. Da mesma forma, a administração pela via sistêmica faz com que o sufentanil chegue rapidamente a este mesmo local, por meio dos capilares da circulação medular. Desta forma, tanto a administração sistêmica quanto a intratecal promovem a chegada do sufentanil ao local de ação, no entanto a administração intratecal propicia maior concentração nesta biofase e de uma forma bem mais rápida.

A biodisponibilidade dos opioides, administrados diretamente no liquor, em sua biofase na medula espinhal, depende de vários fatores e a lipossolubilidade de cada fármaco é o principal deles. A morfina apresenta baixa lipossolubilidade e, conseqüentemente, baixa depuração do liquor. Possui, desta forma, maior potencial para atingir regiões mais rostrais,

pois não penetra rapidamente nos sítios de ação. Esse é o principal fator responsável pela depressão respiratória tardia associada à morfina (BUJEDO, 2014;). O sufentanil, ao contrário, possui alta lipossolubilidade. É retirado rapidamente do liquor para os sítios de ação na medula espinhal, o que limita sua dispersão rostral, determinando menor probabilidade de depressão respiratória. No entanto, a alta lipossolubilidade também facilita a passagem do sufentanil do liquor para a circulação e alguns dos efeitos colaterais que acontecem precocemente podem ser devidos à ação sistêmica. Quando se administram quantidades pequenas, esses efeitos são imperceptíveis, mas podem ser pronunciados após a administração de altas doses (BERNARDS et al., 2003; BUJEDO, 2014; CODA et al., 1994; HANSDOTTIR et al., 1991; UMMENHOFER et al., 2000). Assim, a administração intratecal de altas doses de sufentanil permite que se atinjam receptores espinhais e supraespinhais dos opioides. A ação nesses dois sítios distintos parece ser a grande vantagem dessa estratégia, pois permite um efeito sinérgico (CHEN, NEMIROVSKY, GONG, 2000; NEMIROVSKY et al., 2001; NIV et al., 1998; PIRAT, AKPEK, ARSLAN, 2002).

Neste estudo, apesar de receberem quantidades de sufentanil muito inferiores às utilizadas nos outros dois grupos, a maioria dos pacientes do grupo 10 µg teve comportamento hemodinâmico semelhante ao apresentado pelos pacientes que receberam doses maiores, exceto nos momentos M11 e M12 (30 segundos e 60 segundos após a intubação traqueal, respectivamente). No momento M11, 7 pacientes do grupo 10µg apresentaram pressão arterial sistólica superior a 150 mmHg, sendo que um deles apresentou valor superior a 200 mmHg. Já em M12, o mesmo paciente continuou a apresentar valores superiores a 200 mmHg e este estado se manteve, também, em M13 (dois minutos após a intubação). Este paciente recebeu dose adicional de 50 mg de propofol, conforme protocolo e teve sua pressão controlada rapidamente. O propofol causa vasodilatação periférica marcante (de WIT et al., 2016). O rápido início de ação do propofol sugere possível envolvimento do fator de relaxamento derivado do endotélio, que causa dilatação das arteríolas periféricas dentro de segundos (VALTONEN et al., 1992). Em M12, 5 pacientes tiveram valores de pressão arterial sistólica superiores a 150 mmHg. Assim, a dose de 10 µg não propiciou proteção contra o aumento da pressão arterial, já que quase metade dos pacientes teve aumento substancial da pressão arterial após a intubação orotraqueal.

Não se incluiu, na casuística, pacientes com hipertensão arterial, pois isso poderia afetar a análise do comportamento hemodinâmico dos pacientes. Prys-Roberts et al (1971)

avaliaram o efeito da laringoscopia e intubação orotraqueal nas respostas eletrocardiográficas e hemodinâmicas em pacientes hipertensos sem tratamento em comparação com pacientes hipertensos na vigência de terapia medicamentosa. Testaram vários medicamentos para definir qual a melhor opção para o paciente hipertenso e concluíram que neuroleptanalgesia causou menos hipotensão arterial do que todos os outros agentes, mas garantiu proteção apenas pouco maior do que os outros agentes contra a hipertensão, taquicardia e arritmias associadas à laringoscopia e à intubação orotraqueal. Sugeriram, também, o uso profilático de receptores beta adrenérgicos para a prevenção das crises hipertensivas durante intubação tanto em pacientes hipertensos tratados quanto nos pacientes não tratados. No homem, as respostas predominantes após a intubação orotraqueal são a taquicardia e a hipertensão arterial.

No presente estudo, houve apenas uma tentativa de intubação e o tempo de laringoscopia foi limitado a 20 segundos, sendo a laringoscopia realizada sempre com uma lâmina curva. Este quesito que contempla o número de tentativas e o tempo de duração da laringoscopia já foi investigado, inclusive com avaliação de diferentes tipos de lâminas de laringoscópio (TAKESHIMA; NODA; HIGAKI, 1964). Apesar das respostas da pressão arterial e da frequência cardíaca terem curta duração, elas podem causar prejuízos a alguns tipos de pacientes, especialmente naqueles com doença cardiovascular. Essas respostas cardiovasculares estão associadas a aumento das concentrações de catecolaminas na circulação. A principal razão para a hipertensão induzida pela intubação parece ser a liberação de noradrenalina e, em menor grau, de adrenalina. Adicionalmente, aumentos do ACTH e da dopamina também têm sido descritos. Uma variedade de fatores influencia a resposta de estresse: o tipo e a dose da medicação pré-anestésica, os agentes de indução, a habilidade do profissional e a técnica utilizada. Pernerstorfer et al. (1995) avaliaram as respostas hemodinâmicas e hormonais após intubação oral às cegas e intubação realizada por meio de laringoscopia direta e concluíram que não houve maior resposta hormonal e hemodinâmica de estresse com a intubação oral às cegas, apesar do maior tempo necessário para realizá-la. Pacientes intubados por meio da laringoscopia direta tiveram aumento significativo da pressão arterial média, enquanto os pacientes intubados pela outra técnica, não. As reações hemodinâmicas observadas no grupo laringoscopia direta foram acompanhadas, ou talvez induzidas, por um aumento significativo das concentrações plasmáticas da noradrenalina e da prolactina. A pressão exercida pelo laringoscópio tem

importante papel na gênese das respostas hemodinâmicas após a intubação traqueal. Acredita-se que o maior determinante da reatividade simpática seja o estímulo na região anterior da faringe e não a duração do procedimento de intubação. Neste estudo, tentou-se, ao máximo, padronizar todos os procedimentos, pois foram controlados o tempo de laringoscopia, o número de tentativas e o tipo de lâmina utilizada.

O planejamento deste estudo previu a observação dos pacientes em dois intervalos distintos: um que contemplou o período compreendido entre a administração do sufentanil pela via subaracnóidea até imediatamente antes da indução anestésica e outro que compreendeu o período após a indução anestésica com propofol e relaxamento muscular com vecurônio até seis minutos após a intubação orotraqueal. No primeiro período, este protocolo permitiu avaliar o impacto do sufentanil subaracnóideo no comportamento hemodinâmico, no grau de sedação e no nível de ventilação, sem a execução de quaisquer manobras com os pacientes, a não ser as de proteção à vida, caso fossem necessárias. No segundo período foi avaliado o comportamento hemodinâmico dos pacientes após a indução anestésica e a intubação traqueal. A glicemia foi quantificada nos dois períodos e também serviu como parâmetro da resposta de estresse.

Os grupos participantes do estudo foram semelhantes no tocante à idade e ao peso e todos os dados demográficos tiveram distribuição normal. Não foi realizada comparação no tocante à distribuição quanto ao sexo masculino ou feminino entre os grupos. Pelo fato do estudo obedecer a protocolo rígido de aleatorização, é de se supor que a falta desta análise não tenha afetado a conclusão do estudo.

O comportamento hemodinâmico dos pacientes no período pré-indução anestésica (M1 a M8) foi avaliado por meio da quantificação da pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca. As doses de 10 µg e 1,0 µg/Kg não produziram quaisquer efeitos na pressão arterial sistólica. Já a dose de 2,0 µg/Kg produziu redução da pressão arterial sistólica cerca de 8 a 10 minutos após a administração. Quando se compararam os momentos entre os três grupos, não se detectou nenhuma diferença no comportamento hemodinâmico. Isso demonstra, claramente, que doses tão altas quanto as de 2 µg/Kg podem produzir leve hipotensão após a sua administração e que este efeito não acontece imediatamente, pois demora cerca de 8 a 10 minutos para se manifestar. Com relação à pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca, as três doses testadas produziram algum efeito nos valores mensurados. Houve

redução de todas estas variáveis e as reduções foram mais proeminentes por volta de 8 a 10 minutos após a administração do sufentanil intratecal. As doses de 10 µg e 1,0 µg/Kg não produziram quaisquer efeitos na pressão arterial sistólica. No entanto, a pressão arterial diastólica, pressão arterial média e a frequência cardíaca foram afetadas pelas três doses utilizadas. Esse efeito pode ser atribuído ao sufentanil, já que a quantidade utilizada de midazolam foi pequena e, provavelmente, não suficiente para provocar quaisquer efeitos hemodinâmicos. Resultados semelhantes foram encontrados por Bhavsar et al. (2011) que demonstraram que o sufentanil preserva a função ventricular esquerda mesmo nos pacientes com doença cardíaca isquêmica. Estes autores avaliaram 30 pacientes submetidos a procedimento de revascularização do miocárdio. Utilizaram doses de sufentanil entre 1,5 e 2,0 µg/Kg, com dose mínima de 100 µg e dose máxima de 200 µg. Mantiveram os pacientes sob oxigenação por meio de máscara facial durante três minutos e realizaram as avaliações ecocardiográficas ao final deste período. Demonstraram que os índices avançados da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo mantiveram-se preservados em relação ao período pré-administração do medicamento. Houve, no entanto, ligeira diminuição da pressão arterial sistólica. Numa comparação entre sufentanil intratecal e endovenoso, Borgdorff et al. (2004) obtiveram resultados semelhantes, ou seja, a administração de 150 µg de sufentanil pela via intratecal não produziu alterações importantes na pressão arterial média e na frequência cardíaca. A administração intratecal em comparação à administração de 50 µg pela via venosa foi mais eficaz no controle hemodinâmico, mas esse estudo avaliou todo o procedimento anestésico cirúrgico e não apenas os períodos adjacentes ao momento da intubação orotraqueal.

Com relação ao grau de sedação medido pela escala de Ramsay, nenhum paciente dos grupos 10 µg e 1,0 µg/Kg atingiu o escore máximo. No entanto, cinco pacientes do grupo 1,0 µg/Kg apresentaram-se sedados, com resposta lenta ao leve estímulo glabellar ou forte estímulo auditivo (escore 5 numa escala de 1 a 6). Nenhum paciente do grupo 10 µg atingiu o escore 5. Os pacientes dos grupos 1,0 µg/Kg e 2 µg/Kg apresentaram escores de sedação mais profundos, sobretudo cerca de 8 a 10 minutos após a administração intratecal do sufentanil. Não se realizou análise estatística deste parâmetro, pelo alto índice de linhas com frequência zero na Tabela 10, fator que impossibilitou a aplicação de testes para verificar se houve ou não diferença estatística. Mesmo sendo mais seguro do que a morfina, o sufentanil pode produzir depressão respiratória e do grau de consciência quando administrado em

altas doses. Apesar do sufentanil ser um dos opioides com menor difusão rostral pelo liquor (HANSDOTTIR et al., 1991), ele foi detectado em quantidades substanciais na cisterna magna pouco tempo após a injeção lombar (SWENSON et al., 2001). Dessa maneira, efeito direto em sítios supraespinhais, independentes da circulação sistêmica, podem explicar o efeito do sufentanil no grau de sedação.

Da mesma forma que se observou o grau de sedação nestes momentos, a oxigenação e a ventilação também foram avaliadas. Nenhum paciente do grupo 10 µg apresentou saturação de oxigênio na hemoglobina menor do que 90% nos momentos M4 a M8. No grupo 1,0 µg/Kg, 4 (quatro) pacientes apresentaram saturação abaixo de 90% e no grupo 2,0 µg/Kg essa situação acometeu 3 (três) pacientes. Um paciente do grupo 2,0µg/Kg apresentou apneia já no momento M4 e teve que receber suporte ventilatório até o momento da intubação traqueal. Estes achados limitam ou impedem o uso de altas doses de sufentanil nas situações nas quais não se pretende instituir ventilação artificial. A analgesia e a depressão respiratória podem acontecer poucos minutos após a injeção, com efeitos que podem perdurar por até 4 a 6 horas (IONESCU et al., 1991; UMMENHOFER et al., 2000). Neste trabalho, o período de observação da ocorrência de depressão respiratória foi limitado a dez minutos após a administração do medicamento, mas ocorreu com uma frequência digna de nota quando foram utilizadas doses de 2,0 µg/Kg. A morfina, apesar de permitir analgesia espinal mais prolongada que o sufentanil, tem efeitos supraespinhais de menor intensidade (pois é pouco absorvida para a circulação) e em momento tardio após a administração, com risco de depressão respiratória quando o paciente não está mais sob estreita vigilância. Os efeitos supraespinhais da morfina são decorrentes, principalmente, da difusão rostral pelo liquor após a injeção intratecal (BROMAGE et al., 1982; UMMENHOFER et al., 2000). Por meio da quantificação dos opioides no liquor, demonstrou-se, no porco, que a difusão do fentanil e do sufentanil pelo liquor é muito menos significativa que a da morfina. Dessa forma, os efeitos supraespinhais do sufentanil são mais creditados à absorção sistêmica e, por isso, ocorrem mais rapidamente. A duração prevista dos efeitos do sufentanil, baseada nos modelos farmacocinéticos existentes (4 a 6 horas), explica o critério de seleção dos pacientes, ou seja, o de se utilizar doses altas somente nos procedimentos de maior duração. O alfentanil tem a propriedade de atingir mais rapidamente a medula espinal com início mais rápido da analgesia, mas também teria uma depuração mais rápida e assim um efeito mais curto (UMMENHOFER et al., 2000). Não se localizou, na literatura de

língua inglesa ou portuguesa, nenhum estudo com a utilização de altas doses de alfentanil pela via intratecal.

O foco principal do estudo foi a avaliação do comportamento hemodinâmico após a intubação traqueal. Isso foi avaliado nos momentos compreendidos entre M9 e M15. Neste período, foi possível observar o que acontece após a indução anestésica realizada com dose padronizada de propofol e vecurônio e também o que acontece quando existe o estímulo de potencial estresse acarretado pela laringoscopia e intubação traqueal.

A pressão arterial sistólica teve comportamento semelhante nos três grupos, exceto no momento M11 (30 segundos após a intubação traqueal), momento no qual o grupo 2,0 µg/Kg apresentou diferença em relação ao grupo 10 µg. O teste estatístico não registrou diferença em relação ao grupo 1,0 µg/Kg. O comportamento foi semelhante entre os três grupos nos demais momentos, ou seja, após a indução anestésica houve diminuição discreta ou manutenção dos valores da pressão arterial sistólica. Após a intubação traqueal, houve aumento da pressão arterial sistólica, mas este aumento foi menos intenso ou inexistente nos pacientes do grupo 2,0 µg/Kg. Cerca de dois minutos após a intubação traqueal, a pressão arterial voltou aos seus valores basais nos pacientes dos três grupos.

Com relação à pressão arterial diastólica, o comportamento foi muito semelhante ao apresentado pela pressão arterial sistólica, exceto pelo fato de o teste estatístico ter detectado diferenças entre o grupo 10 µg e o grupo 2,0 µg/Kg nos momentos M11 e M12 (trinta segundos e 1 minuto após a intubação traqueal, respectivamente). A pressão arterial média comportou-se tal qual a pressão arterial sistólica e só houve diferença em M11 entre o grupo 10 µg e o grupo 2,0 µg/Kg.

O comportamento da frequência cardíaca também seguiu o mesmo padrão, ou seja, manteve-se inalterada após a administração do propofol e sofreu ligeiro aumento após a intubação traqueal, mas não houve detecção de diferença entre os três grupos em nenhum dos momentos compreendidos entre M9 e M15. Talvez a frequência cardíaca seja o principal indicador utilizado pelo anestesiológista para acompanhar o estado de estresse do paciente, pois ela tende a se alterar mais precocemente do que a pressão arterial sistólica. Isso acontece, de fato, na clínica. O anestesiológista, ao acompanhar o paciente durante um procedimento, utiliza a alteração da frequência cardíaca como um guia de alerta, tanto quando ocorre taquicardia como quando ocorre bradicardia.

A perspectiva era, ao se desenhar este estudo, que a dose de 2,0 µg/Kg fosse muito superior no tocante aos efeitos de proteção durante a intubação traqueal e que as diferenças acontecessem também em relação ao grupo de 1,0 µg/Kg e não só em relação ao grupo 10 µg. Existia, ainda, a expectativa de que houvesse diferença no tocante ao comportamento da frequência cardíaca, principal guia utilizado pelo anestesiológico. Parece lógico concluir, a partir dos resultados apresentados, que a dose de 1,0 µg/Kg é suficiente para conferir efetividade na proteção do paciente durante a intubação traqueal, principalmente quando se leva em consideração os efeitos na frequência cardíaca. No entanto, quando se observam os valores individuais apresentados pelos pacientes de cada grupo, é possível enxergar que maior quantidade de pacientes do grupo 1,0 µg/Kg teve hipertensão arterial em M11 em relação ao grupo 2,0 µg/Kg (três pacientes versus 1 paciente).

A ativação do sistema nervoso autônomo (SNA) simpático é um dos principais componentes da resposta metabólica ao estresse anestésico cirúrgico. Os principais marcadores laboratoriais dessa resposta são os aumentos das concentrações plasmáticas de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), que não foram quantificadas neste estudo e a ativação do SNA simpático foi avaliada indiretamente por meio das medidas das pressões arteriais (média, sistólica e diastólica) e frequência cardíaca, que apresentam aumento de seus valores nas situações de estresse. Os resultados dessas medidas mostraram, em parte, a inibição do SNA com uso do sufentanil intratecal e o efeito foi mais intenso quando foram utilizadas doses de 2,0 µg/Kg, embora a dose de 1,0 µg/Kg já tenha conferido alguma proteção quando se utilizou a frequência cardíaca como parâmetro. Esta estabilidade hemodinâmica também apareceu no trabalho de HOUWELING e JOOSTEN (1993) que encontraram resultados semelhantes nos pacientes que receberam altas doses de sufentanil intratecal em comparação com as vias peridural e endovenosa durante cirurgia para correção de aneurisma de aorta abdominal.

Estes resultados relativos ao comportamento hemodinâmico após intubação traqueal sugerem que a administração intratecal conferiu curta latência, provavelmente pelo efeito sinérgico descrito do sufentanil nos sítios espinhais e supraespinhais. Entretanto esse tipo de conclusão pode não ser correto, já que existem, ainda, muitas dúvidas sobre as ações do sufentanil. A avaliação de parâmetros clínicos como a pressão arterial e a frequência cardíaca é simples e faz parte do cotidiano do anestesiológico, servindo para avaliação

fidedigna do sistema nervoso autônomo simpático. No futuro, talvez tenhamos disponíveis métodos baratos que permitam a avaliação da resposta de estresse de uma forma rápida e segura. Alguns destes métodos já estão disponíveis no mercado, mas possuem limitações e ainda carecem de comprovação e padronização (GRUENEWALD; ILIES, 2013; RANTANEN et al., 2006).

Pela impossibilidade do uso de outros marcadores, no presente trabalho foi utilizada a quantificação da glicose plasmática como único marcador de estresse. Ela foi quantificada no momento da chegada do paciente à recepção do centro cirúrgico e no final do período de observação dos pacientes (M15). A glicose capilar também foi quantificada nos momentos M6 (seis minutos após a administração do sufentanil) e M13 (dois minutos após a intubação traqueal). A reação de estresse, no homem, pode ser acarretada por qualquer lesão relevante. Está intimamente relacionada ao conceito da reação de luta-fuga e instinto de sobrevivência. Recebe, ainda, em alguns textos médicos, o nome de síndrome de adaptação geral. A avaliação da resposta endócrina ao estresse em anestesia e cirurgia é controversa. Não é possível abolir essa reação, apenas modulá-la, já que é fisiológica. Sua abolição poderia ser deletéria para a preservação da vida. Em geral, a magnitude da resposta é proporcional à extensão da lesão e grandes lesões produzem respostas exacerbadas, com consequente prejuízo à recuperação do paciente. O mais difícil nesta delicada equação é encontrar o ponto de equilíbrio entre lesão e modulação da resposta.

Os mecanismos que iniciam, regulam e sustentam essa resposta ainda não foram totalmente identificados. Uma área de interesse tem sido o eixo neuroendócrino. Quando ativado, ocorrem aumentos dos hormônios insulina, cortisol, glucagon e catecolaminas. A insulina aumenta, mas não a ponto de evitar a hiperglicemia. Assim, a avaliação da glicemia é útil, mas ela não é o principal marcador. A quantificação de catecolaminas seria a forma mais útil de avaliar a resposta de estresse. O aumento do cortisol, também um marcador do estresse, provoca resistência à insulina, com consequente hiperglicemia. Esta resposta se manifesta não apenas durante a cirurgia, mas também durante o período pós-operatório (WEISSMAN, 1990).

Neste estudo, a glicemia (plasmática e capilar) teve redução significativa apenas no grupo de pacientes que recebeu 2,0 µg/Kg, pressupondo que apenas esta dose é capaz de abolir a resposta ao estresse. No entanto, houve redução da glicemia nos outros dois grupos, mas não de forma significativa. Vivancos (2014) utilizou quatro marcadores para medir a

resposta ao estresse anestésico-cirúrgico nos pacientes submetidos a procedimentos para tratamento da obesidade: dosagens de ACTH, cortisol, glicose e prolactina. Esses marcadores, no entanto, não apresentaram resposta uniforme. Houve aumento das concentrações plasmáticas de glicose e prolactina no curso do estudo, em relação aos valores basais. Seria esperado, pela fisiopatologia, mas não se encontrou diferença significativa de aumento dos valores de ACTH e cortisol ao longo do estudo para os grupos que receberam sufentanil endovenoso ou intratecal. Para esses hormônios, mais evidente ainda para o ACTH, houve uma grande variabilidade entre indivíduos do mesmo grupo. De forma semelhante, neste trabalho, os valores de glicemia apresentaram grande variabilidade entre os indivíduos do mesmo grupo. Mesmo assim, é possível afirmar que o uso de altas doses de opioides atenua a resposta neuroendócrina e metabólica ao estresse cirúrgico. Tal conceito já foi bem demonstrado em ensaios clínicos com a utilização de opioides em altas doses pela via venosa. Blunnie et al. (1983) demonstraram que o uso de altas doses de fentanil durante anestesia geral para histerectomias abdominais pode bloquear a resposta metabólica de estresse de maneira mais intensa que o uso de baixas doses, mesmo quando a raquianestesia foi associada à anestesia geral. Crozier et al. (1994) observaram diminuição do cortisol plasmático após altas doses de alfentanil endovenoso em pacientes submetidas à histerectomia abdominal. Duncan et al. (2000) não evidenciaram aumento nas concentrações de glicose, cortisol e catecolaminas em crianças submetidas à cirurgia cardíaca quando foram utilizadas altas doses de fentanil pela via venosa (50 ou 100 µg/Kg) em comparação com baixas doses (2 µg/Kg).

A presença de receptores opioides no hipotálamo explica porque os agonistas opioides bloqueiam o eixo hipotálamo-hipófise (DELITALA et al., 1994). Roy et al. (2001) encontraram elevadas concentrações de ACTH e cortisol em ratos “knockout” para receptores μ , sugerindo papel importante desses receptores na inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Existem receptores opioides também nos tecidos periféricos e a presença deles no tecido imunológico explica a interação que existe entre sistema endócrino e imunológico na modulação da resposta ao estresse (WANG et al., 2005). Uma vez que o sufentanil é tido como o agonista opioide com maior afinidade aos receptores μ (VOLPE et al., 2011), seu efeito direto no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e nas vias imunológicas de ativação desse eixo podem ter papel importante no bloqueio da resposta metabólica ao estresse cirúrgico.

O presente estudo foi desenhado para investigar se a dose de 2,0 µg/Kg seria muito superior à dose de 1,0 µg/Kg. Os resultados demonstram que a utilização de 2,0 µg/Kg é superior, pois tem maior efeito na atenuação da resposta ao estresse. No entanto, a dose de 1,0 µg/Kg é suficiente para prover razoável proteção durante a intubação, sobretudo nos pacientes com bom estado de saúde. Este protocolo permitiu, ainda, comprovar que o tempo de 10 minutos é suficiente para que ocorra difusão do sufentanil para sítios supraespinhais, independentemente do mecanismo responsável para que isso ocorra. Essa é uma dúvida que ainda perdurará. Em síntese, a dose de 2,0 µg/Kg é superior à dose 1,0 µg/Kg para atenuar a resposta de estresse após intubação traqueal.

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Dentre as doses testadas, somente a de 2,0 µg/Kg atenua a resposta de estresse após intubação orotraqueal.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ABOU-MADI, M. N.; KESZLER, H.; YACOUB, J.M. Cardiovascular reactions to laryngoscopy and tracheal intubation following small and large intravenous doses of lidocaine. **Can Anaesth Soc J**, v. 24, n. 1, p. 12-19, 1977.
- ADAMS, H. A.; HEMPELMANN, G. The endocrine stress reaction in anesthesia and surgery – origin and significance. **Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther**, v. 26, n. 6, p. 294-305, 1991.
- ARKOOSH, V. A. et al. Intrathecal sufentanil dose response in nulliparous patients. **Anesthesiology**, v. 89, n. 2, p. 364-370, 1998.
- BAJWA, S. J.; ANAND, S.; KAUR, G. Anesthesia and cancer recurrences: The current knowledge and evidence. **Cancer Res Ther**, v. 11, n. 3, p. 528-534, 2015.
- BENEDETTI, C. Intraspinal analgesia: an historical overview. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 31, p. 17-24, 1987. Supplement 85.
- BHAVSAR, R. et al. Sufentanil preserves hemodynamics and left ventricular function in patients with ischemic heart disease. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 55, n. 8, p. 1002-1009, 2011.
- BLUNNIE, W. P. et al. Cardiovascular and biochemical evidence of stress during major surgery associated with different techniques of anaesthesia. **Br J Anaesth**, v. 55, n. 7, p. 611-618, 1983.
- BORGDORFF, P. J. et al. Large-dose intrathecal sufentanil prevents the hormonal stress response during major abdominal surgery: a comparison with intravenous sufentanil in a prospective randomized trial. **Anesth Analg**, v. 99, n. 4, p. 1114-1120, 2004.
- BOVILL, J. G.; SEBEL, P. S.; STANLEY, T. H. Opioid analgesics in anesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anesthesia. **Anesthesiology**, v. 61, n. 6, p. 731-755, 1984. Review.
- BOVILL, J. G. et al. The influence of sufentanil on endocrine and metabolic responses to cardiac surgery. **Anesth Analg**, v. 62, n. 4, p. 391-397, 1983.
- BROMAGE, P. R. et al. Rostral spread of epidural morphine. **Anesthesiology**, v. 1, n. 6, p. 431-436, 1982.
- BUJEDO, B. M. Spinal opioid bioavailability in postoperative pain. **Pain Prac: the official journal of World Institute of Pain**, v. 14, n. 4, p. 350-364, 2014.

CAMANN, W. R. et al. A comparison of intrathecal, epidural, and intravenous sufentanil for labor analgesia. **Anesthesiology**, v. 77, n. 5, p. 884-887, 1992.

CHEN, L.; NEMIROVSKY, A.; GONG, Q. Y. Interaction of combined administration of intrathecal morphine with subcutaneous morphine or buprenorphine. **Acta pharmacologica Sinica**, v. 21, n. 8, p. 685-689, 2000.

CODA, B. A. et al. Pharmacology of epidural fentanyl, alfentanil, and sufentanil in volunteers. **Anesthesiology**, v. 81, n. 5, p. 1149-1161, 1994.

CONTRERAS-DOMÍNGUEZ, V.; CARBONELL-BELLOLIO, P. Intrathecal but not systemic sufentanil reduces the consumption of propofol for bispectral index-guided sedation. **Rev Esp Anestesiología Reanimación**, v. 55, n. 5, p. 282-288, 2008.

CROZIER, T. A. et al. Total intravenous anesthesia with methohexital-alfentanil or propofol-alfentanil in hypogastric laparotomy. Clinical aspects and the effects of stress reaction. **Anaesthesiology**, v. 43, n. 9, p. 594-604, 1994.

DAHLGREN, N.; MESSETER, K. Treatment of stress response to laryngoscopy and intubation with fentanyl. **Anaesthesia**, v. 36, n. 11, p. 1022-1026, 1981.

de WIT, F. et al. The effect of propofol on haemodynamics: cardiac output, venous return, mean systemic filling pressure, and vascular resistances. **Br J Anaesth**, v. 116, n. 6, p. 784-789, 2016.

DELITALA, G. et al. Opioid peptide and alpha-adrenoceptor pathways in the regulation of the pituitary-adrenal axis in man. **J Endocrinol**, v. 141, n. 1, p. 163-168, 1994.

DENLINGER, J. K.; ELLISON, N.; OMINSKY, A. J. Effects of intratracheal lidocaine on circulatory responses to tracheal intubation. **Anesthesiology**, v. 41, n. 4, p. 409-412, 1974.

DESBOROUGH, J. P. The stress response to trauma and surgery. **Br J Anaesth**, v. 85, n. 1, p. 109-117, 2000.

DOIG, G. S.; SIMPSON, F. Randomization and allocation concealment: a practical guide for researchers. **Journal of Critical Care**, v. 20, n. 2, p. 187-193, 2005.

DUNCAN, H. P. et al. Reducing stress responses in the pre-bypass phase of open heart surgery in infants and young children: a comparison of different fentanyl doses. **Br J Anaesth**, v. 84, n. 5, p. 556-564, 2000.

DURIEUX, M. E.; TIOURIRINE, M. Anesthesia and cancer recurrence: is the balance of evidence shifting? **Reg Anesth Pain Med**, v. 39, n. 3, p. 177-178, 2014.

EXADAKTYLOS, A. K. et al. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? **Anesthesiology**, v. 105, n. 4, p. 660-664, 2006.

FORBES, A. M.; DALLY, F. G. Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation in normotensive man. **Br J Anaesth**, v. 42, n.7, p. 618-624, 1970.

FOURNIER, R. et al. A comparison of intrathecal analgesia with fentanyl or sufentanil after total hip replacement. **Anesth Analg**, v. 90, n. 4, p. 918-922, 2000.

FOURNIER R.; WEBER A.; GAMULIN Z. Intrathecal sufentanil is more potent than intravenous for postoperative analgesia after total-hip replacement. **Reg Anesth Pain Med**, v. 30, p. 249-254, 2005.

GOODCHILD, C. S.; NADESON, R.; COHEN, E. Supraspinal and spinal cord opioid receptors are responsible for antinociception following intrathecal morphine injections. **Eur J Anaesthesiol**, v. 21, n. 3, p. 179-185, 2004.

GRUENEWALD, M.; ILIES, C. Monitoring the nociception-anti-nociception balance. **Best Pract Res Clin Anaesthesiol**, v. 27, n. 2, p. 235-247, 2013.

GURULINGAPPA et al. Attenuation of cardiovascular responses to direct laryngoscopy and intubation: A comparative study between intravenous bolus fentanyl, lignocaine and placebo. **J Clin Diagn Res**, v. 6, n. 10, p. 1749-1752, 2012.

GUSTAFSSON, L. L.; WIESENFELD-HALLIN, Z. Spinal opioid analgesia: a critical update. **Drugs**, v. 35, n. 6, p. 597-603, 1988.

HANSDOTTIR, V. et al. The CSF and plasma pharmacokinetics of sufentanil after intrathecal administration. **Anesthesiology**, v. 74, n. 2, p. 264-269, 1991.

HARRIS, C. E. et al. Effects of thiopentone, etomidate and propofol on the haemodynamic response to tracheal intubation. **Anaesthesia**, v. 43, p. 32-36, 1988. Supplement.

HINDLE, A. Intrathecal opioids in the management of acute postoperative pain. **Contin Educ Anaesth Crit Care Pain**, v. 8, n. 3, p. 81-85, 2008.

HOUWELING, P. L. et al. Comparison of the cardiovascular effects of intravenous, epidural and intrathecal sufentanil analgesia as a supplement to general anaesthesia for abdominal aortic aneurysm surgery. **Eur J Anaesthesiol**, v. 10, n. 6, p. 403-411, 1993.

HOUWELING, P. L.; JOOSTEN, W. A haemodynamic comparison of intrathecal morphine and sufentanil supplemented with general anaesthesia for abdominal aortic surgery. **Eur J Vasc Surg**, v. 7, n. 3, p. 283-290, 1993.

IONESCU, T. I. et al. Pharmacokinetic study of extradural and intrathecal sufentanil anaesthesia for major surgery. **Br J Anaesth**, v. 66, n. 4, p. 458-464, 1991.

JAYARAM, A.; CARP, H. Progesterone-mediated potentiation of spinal sufentanil in rats. **Anesth Analg**, v. 76, n. 4, p. 745-750, 1993.

KAUTTO, U. M. Attenuation of the circulatory response to laryngoscopy and intubation by fentanyl. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 26, n. 3, p. 217-221, 1982.

KIHARA, S. et al. Hemodynamic responses among three tracheal intubation devices in normotensive and hypertensive patients. **Anesth Analg**, v. 96, n. 3, p. 890-895, 2003.

KOURAKLIS, G. et al. Epidural analgesia attenuates the systemic stress response to upper abdominal surgery: a randomized trial. **Int Surg**, v. 85, v. 4, p. 353-357, 2000.

KOVAC, A. L. Controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. **J Clin Anesth**, v. 8, n. 1, p. 63-79, 1996. Review.

LAURITO, C. E. et al. Effects of aerosolized and/or intravenous lidocaine on hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation in outpatients. **Anesth Analg**, v. 67, n. 4, p. 389-392, 1988.

LEVIN, J. **Estatística aplicada a ciências humanas**. 2 ed. São Paulo: Harbra, 1987. 392 p. ISBN 852940207, 9788529402079.

LINDGREN, L. et al. Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone. **Br J Anaesth**, v. 70, n. 3, p. 306-310, 1993.

LIU, N. et al. A randomized, double-blinded comparison of intrathecal morphine, sufentanil and their combination versus IV morphine patient-controlled analgesia for postthoracotomy pain. **Anesth Analg**, v. 92, n. 1, p. 31-36, 2001.

MASON, N. et al. Intrathecal sufentanil and morphine for post-thoracotomy pain relief. **Br J Anaesth**, v. 86, n. 2, p. 236-240, 2001.

McKEATING, K.; BALI, I. M.; DUNDEE, J. W. The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. **Anaesthesia**, v. 43, n. 8, p. 638-640, 1988.

NELSON, K. E. et al. A comparison of intrathecal fentanyl and sufentanil for labor analgesia. **Anesthesiology**, v. 96, n. 5, p. 1070-1073, 2002.

NEMIROVSKY, A. et al. The antinociceptive effect of the combination of spinal morphine with systemic morphine or buprenorphine. **Anesth Analg**, v. 93, n. 1, p. 197-203, 2001.

NIGRO NETO, C. et al. Sufentanil intratecal para revascularização do miocárdio. **Rev Bras Anestesiol**, v. 64, n. 2, p. 73-78, 2014.

NIV, D. et al. Antinociceptive effect induced by the combined administration of spinal morphine and systemic buprenorphine. **Anesth Analg**, v. 87, n. 3, p. 583-586, 1998.

PERNERSTORFER, T. et al. Stress response to tracheal intubation: direct laryngoscopy compared with blind oral intubation. **Anaesthesia**, v. 50, n. 1, p. 17-22, 1995.

PIRAT, A.; AKPEK, E.; ARSLAN, G. Intrathecal versus IV fentanyl in pediatric cardiac anesthesia. **Anesth Analg**, v. 95, n. 5, p. 1207-1211, 2002.

POLO-GARVÍN, A. et al. Evaluation of the hemodynamic and endocrino-metabolic response to tracheal intubation in patients anesthetized with thiopental or propofol. **Rev Esp Anesthesiol Reanim**, v. 40, n. 6, p. 344-348, 1993.

POURAGHAEI, M. et al. Comparison between the effects of alfentanil, fentanyl and sufentanil on hemodynamic indices during rapid sequence intubation in the emergency department. **Anesth Pain Med**, v. 4: e14618, 2014.

PRYS-ROBERTS, C. et al. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II: Hemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. 1971. **Br J Anaesth**, v. 80, n. 1, p. 106-122, 1998.

RAMSAY, M. A. E. et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. **Br Med J**, v. 22, n. 2, p. 656-659, 1974.

RANTANEN, M. et al. Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia. **Br J Anaesth**, v. 96, n. 3, p. 367-376, 2006.

REID, L. C.; BRACE, D. E. Irritation of the respiratory tract and its reflex effect upon heart. **Surg Gynaec & Obst.**, v. 70. p. 157-62, 1940.

RILEY, E. T.; HAMILTON, C. L.; COHEN, S. E. Intrathecal sufentanil produces sensory changes without hypotension in male volunteers. **Anesthesiology**, 89, n. 1, p. 73-78, 1998.

RILEY, E. T. et al. Intrathecal sufentanil for labor analgesia does not cause a sympathectomy. **Anesthesiology**, v. 87, n. 4, p. 874-878, 1997.

ROY, S. et al. Role of hypothalamic-pituitary axis in morphine-induced alteration in thymic cell distribution using mu-opioid receptor knockout mice. **J Neuroimmunol**, v. 116, n. 2, p. 147-155, 2001.

SACERDOTE, P.; FRANCHI, S.; PANERAI, A. E. Non-analgesic effects of opioids mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. **Current pharmaceutical design**, v. 18, n. 37, p. 6034-6042, 2012.

SHAFER, S. L, VARVEL, J. R: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. **Anesthesiology**, v. 74, ,p. 53-63, 1991.

SHAVIT, Y. et al. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. **Neuroimmunomodulation**, v. 11, n. 4, p. 255-260, 2004.

SEBEL, P. S.; BOVILL, J. G. Cardiovascular effects of sufentanil anesthesia. **Anesth Analg**, v. 61, n. 2, p. 115-119, 1982.

SIEGEL, S. Estatística não paramétrica para as ciências do comportamento . Tradução de FARIAS, A. A. D.: McGraw-Hill, 1975.

STOELTING, R. K. Intrathecal morphine: an underused combination for postoperative pain management. **Anesth Analg**, v. 68, n. 6, p. 707-709, 1989.

SWENSON, J. D. et al. The effect of distance from injection site to the brainstem using spinal sufentanil. **Reg Anesth Pain Med**, v. 26, n. 4, p. 306-309, 2001.

TAKESHIMA, K.; NODA K.; HIGAKI M. Cardiovascular response to rapid anesthesia induction and endotracheal intubation. **Anesth Analg**, v. 43, n. 2, p. 201-208. 1964.

UMMENHOFER, W. C. et al. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil and sufentanil. **Anesthesiology**, v. 92, n. 3, p. 739-753, 2000.

VALLEJO, R.; DE LEON-CASASOLA, O.; BENYAMIN, R. Opioid therapy and immunosuppression: a review. **Am J Ther**, v. 11, n. 5, p. 354-365. 2004.

VALTONEN, M. et al. Hypotensive anesthesia for middle ear surgery: a comparison of propofol infusion and isoflurane. **Methods Find Exp Clin Pharmacol**, v. 14, n. 5, p. 383-388, 1992.

VIVANCOS, G. G. Comparação entre sufentanil intratecal e sufentanil endovenoso na resposta ao estresse em cirurgia bariátrica. 2014. 100 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, 2014,

VOLPE, D. A. et al. Uniform assessment and ranking of opioid μ receptor binding constants for selected opioid drugs. **Regul Toxicol Pharmacol**, v. 59, n. 3, p. 385-390, 2011.

WANG, J. et al. Morphine impairs host innate immune response and increases susceptibility to *Streptococcus pneumoniae* lung infection. **Journal of Immunol**, v. 174, n. 1, p. 426-434, 2005.

WEISSMAN, C. The metabolic response to stress: an overview and update. **Anesthesiology**, v.73, n. 2, p. 308-327, 1990.

WILSON, M. E.; SKENE, A. M. General statistical applications in anesthesia. In: PRYS-ROBERTS, C.; BROWN JR, B. R. (Ed.). **International practice of anaesthesia**. Oxford, 1996. Cap. 163. p. 1-16.

ZALUNARDO, M. P. et al. Effects of intravenous and oral clonidine on hemodynamic and plasma-catecholamine response due to endotracheal intubation. **J Clin Anesth**, v. 9, n. 2, p. 143-147, 1997.

ANEXOS

ANEXOS

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 27 de maio de 2015

Ofício nº 1920/2015
CEP/MGV

Prezado Senhor,

O trabalho intitulado **“EFEITO DO SUFENTANIL INTRATECAL NA RESPOSTA AO ESTRESSE APÓS INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL: COMPARAÇÃO ENTRE TRÊS DOSES DIFERENTES”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 408ª Reunião Ordinária realizada em 25/05/2015 e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – versão 2, de 30/03/2015**, de acordo com o Processo HCRP nº 2059/2015.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 466/12 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DR^ª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor

PROF.DR.LUÍS VICENTE GARCIA

Depto. de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do Aparelho Locomotor