Felipe Chiodini Machado

Uso Intraoperatório da Metadona na Prevenção de Dor Pós-operatória em cirurgias bariátricas

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências**

Programa de Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. Hazem Adel Ashmawi

**(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)**

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Machado, Felipe Chiodini

Uso intraoperatório da metadona na prevenção de dor pós-operatória em cirurgias bariátricas / Felipe Chiodini Machado. -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Anestesiologia.

Orientador: Hazem Adel Ashmawi.

Descritores: 1.Metadona 2.Fentanila 3.Obesidade
4.Dor pós-operatória 5.Cirurgia bariátrica 6.Dor crônica

USP/FM/DBD-095/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas.....	5
Lista de Figuras.....	7
Lista de Tabelas.....	8
Resumo.....	9
Abstract.....	11
1 – INTRODUÇÃO.....	13
1.1 – Hipóteses e objetivos.....	15
2 – REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 – Dor e Estímulo Nociceptivo.....	16
2.2 – Dor Pós-operatória e Analgesia Multimodal.....	19
2.3 – Farmacologia da Metadona.....	23
2.4 – Uso de Metadona como Adjuvante em Dor Pós-operatória.....	26
2.5 – Obesidade, Anestesia para Pacientes Obesos e Cirurgia Bariátrica....	31
3 – MÉTODOS.....	37
3.1 – Tipo de Estudo.....	37
3.2 – Seleção dos Pacientes e Origem dos Dados.....	37
3.3 – Critérios de Inclusão.....	38

3.4 – Critérios de Exclusão.....	39
3.5 – Distribuição dos Pacientes em Grupos.....	39
3.6 – Técnica Anestésica.....	40
3.7 – Analgesia Pós-operatória.....	42
3.8 – Avaliação de Desfechos.....	43
3.9 – Análise estatística.....	44
4 – RESULTADOS.....	45
5 – DISCUSSÃO.....	58
6 – CONCLUSÕES	63
7 – REFERÊNCIAS.....	64
8 – ANEXOS.....	74
9 – APÊNDICE.....	85

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACP	Analgesia controlada pelo paciente
ADT	Antidepressivos tricíclicos
AMPA	Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico
ASA	“American Society of Anesthesiologists”
ASIC	“Acid Sensing Ionic Chanel”
ATP	“Adenosine triphosphate”
CAM	Concentração alveolar mínima
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONSORT	“Consolidated Standards of Reporting Trials”
CPAP	Pressão contínua de vias aéreas
CYP	Citocromos P
DM	Diferença média
DOR	“Delta opioid receptor”
ECG	Eletrocardiograma
EVA	Escala visual analógica
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GABA	“Gamma-Amino Butyric Acid”
H ⁺	Íon hidrogênio
IASP	“International Association for the Study of pain”
IC	Intervalo de confiança
iMAOs	Inibidores de monoamino-oxidase
IMC	Índice de massa corporal
ISRS	Inibidores seletivos da receptação de serotonina
ISRSN	Inibidores seletivos da receptação de serotonina e norepinefrina
KOR	“Kappa opioid receptor”

mg	Miligrama
ms	Milissegundo
MOR	“Mu opioid receptor”
NMDA	N-metil-D-aspartato
NVPO	Náuseas e vômitos no pós-operatório
PA	Pressão arterial sistêmica
PO	Pós-operatório
RASS	“Richmond Agitation and Sedation Scale”
ROS	“Reactive Oxygen Species”
RPA	Recuperação pós-anestésica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TdP	“Torsades des Pointes”
TRPA	“Transient Receptor Potential Ankyrin”
TRPM	“Transient Receptor Potential Melastatin”
TRPV	“Transient Receptor Potential Vanilloid”
TrkA	“Tyrosine receptor Kinase A”
VGNC	“Voltage Gated Sodium Channel”

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma do estudo formato CONSORT.....	46
Figura 2 – Consumo de morfina no PO.....	51
Figura 3 – Dor ao esforço entre 2 h e 72 h PO.....	53
Figura 4 – Dor ao repouso entre 2 h e 72 h PO.....	55

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Características dos pacientes.....	48
Tabela 2 – Período perioperatório.....	49
Tabela 3 – Consumo morfina PO.....	50
Tabela 4 – Escores de dor ao esforço entre 2 h e 72 h PO.....	52
Tabela 5 – Escores de dor ao repouso entre 2 h e 72 h PO.....	54
Tabela 6 – Efeitos adversos relacionados ao uso de opioides.....	56
Tabela 7 – Escore de satisfação dos pacientes entre 24 h e 72 h PO.....	57

RESUMO

Machado FC. Uso intraoperatório da metadona na prevenção de dor pós-operatória em cirurgias bariátricas. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos ainda comumente referem dor pós-operatória moderada ou intensa. Com o aumento da prevalência de obesidade em todo o mundo, existe uma demanda crescente de procedimentos cirúrgicos nesse subtipo de população, relacionados ao controle da própria obesidade ou não. O uso de metadona como adjuvante analgésico no intraoperatório tem sido estudado nos últimos anos, mas não há estudo envolvendo essa população específica. O objetivo deste ensaio clínico foi avaliar o uso da metadona endovenosa como opioide no intraoperatório para controle da dor pós-operatória em obesos submetidos a cirurgia bariátrica.

Métodos: pacientes admitidos no hospital com programação de cirurgia bariátrica foram distribuídos entre dois grupos. Ambos foram submetidos a uma anestesia geral padronizada e receberam Fentanil (grupo F) ou metadona (grupo M) durante a indução e manutenção anestésica. O desfecho primário foi o consumo de morfina nas primeiras 72 horas após a cirurgia. Nas primeiras 48 horas o consumo de opioide era quantificado por meio de um dispositivo de analgesia controlada pelo paciente, enquanto entre 48 h e 72 h foram prescritos *bolus* de morfina conforme necessidade. Como desfechos secundários foram avaliados os escores de dor ao repouso e ao esforço de tosse, efeitos adversos relacionados ao uso de opioides e grau de satisfação do paciente com a analgesia até 72 h no pós-operatório. Os pacientes também foram avaliados três meses após a cirurgia quanto à presença de dor, disestesia e parestesia na cicatriz operatória.

Resultados: o consumo de morfina no pós-operatório foi menor em pacientes do grupo M nos períodos de avaliação pós-operatórios de 2 horas (diferença média [DM] 6,4 mg; intervalo de confiança [IC] 95% entre 3,1 e 9,6;

$p < 0,001$); entre 2 e 6 horas (DM 11,4 mg; IC95% 6,5 a 16,2; $p < 0,001$); entre 6 e 24 horas (DM 10,4 mg; IC95% 5,0 a 15,7; $p < 0,001$) e entre 24 e 48 horas (DM 14,5 mg; IC95% 3,9 a 25,1; $p=0,01$). Pacientes do grupo M também referiram menores escores de dor até 24 horas de pós-operatório, houve menor incidência de náusea e vômito e maior satisfação com a analgesia. Na avaliação três meses após a cirurgia, menos pacientes do grupo M apresentaram dor evocada na cicatriz cirúrgica se comparados aos do grupo F.

Conclusão: o uso da metadona endovenosa no intraoperatório para obesos submetidos a cirurgias bariátricas reduz o consumo de opioide no período pós-operatório e reduz a intensidade da dor pós-operatória quando comparado ao uso do fentanil.

Descritores: Metadona; fentanila; obesidade; dor pós-operatória; cirurgia bariátrica; dor crônica.

ABSTRACT

Machado FC. Intraoperative use of methadone to control postoperative pain after bariatric surgeries. [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo; 2018.

Introduction: patients undergoing surgical procedures still commonly report moderate to severe postoperative pain. With the increasing prevalence of obesity worldwide, there is a growing demand for surgical procedures in this population, whether related to obesity or not. The use of methadone as an adjuvant analgesic in the intraoperative period has been studied in recent years, but there is no research involving this specific population. The aim of this clinical trial was to evaluate the use of intraoperative intravenous methadone for the control of postoperative pain in morbidly obese patients submitted to bariatric surgery.

Methods: patients with a body mass index of 35 Kg.m^{-2} or greater who were admitted to the hospital for bariatric surgery were divided into two groups. Both underwent standardized general anesthesia and received Fentanyl (group F) or methadone (M group) during anesthetic induction and maintenance. The primary endpoint was morphine consumption within the first 72 hours after surgery. In the first 48 h postoperatively, opioid use was measured using a patient-controlled analgesia device, and between 48 h and 72 h opioid boluses were prescribed as needed. Secondary outcomes were pain at rest and while coughing, adverse effects related to the use of opioids and degree of patient satisfaction with analgesia until 72 h postoperatively. Patients were also evaluated three months after surgery for the presence of pain, dysesthesia and paraesthesia at the surgical site.

Results: postoperative morphine consumption was lower in patients in the M group in the postoperative evaluation periods of 2 hours (mean difference [MD] 6.4 mg, 95% confidence interval [CI] between 3.1 and 9.6, $p < 0.001$); between 2 and 6 hours (MD 11.4 mg, 95% CI 6.5 to 16.2, $p < 0.001$); between 6 and 24 hours (MD 10.4 mg, 95% CI 5.0 to 15.7, $p < 0.001$) and between 24 and 48 hours (MD 14.5 mg, CI 95% 3.9 to 25.1, $p = 0.01$).

Patients in the M group also reported lower pain scores up to 24 hours after surgery, there was a lower incidence of nausea and vomiting and greater satisfaction with analgesia. At the three months after the surgery evaluation, less patients in the M group presented evoked pain in the surgical scar compared to those in the F group.

Conclusion: the intraoperative use of intravenous methadone for morbidly obese patients submitted to bariatric surgeries may reduce postoperative opioid use and reduce the intensity of postoperative pain safely when compared to fentanyl.

Descriptors: Methadone; fentanyl; obesity; pain, postoperative; bariatric surgery; chronic pain.

1 – INTRODUÇÃO

A experiência dolorosa envolve os aspectos neurofisiológicos do processo de nocicepção associados a modulações do estímulo nociceptivo por aspectos emocionais, psicológicos e culturais. Sua manifestação vai além do autorrelato de dor e envolve sinais e sintomas do sistema nervoso neurovegetativo, endocrinológico e imunológico (1). O volume de cirurgias realizadas anualmente ao redor do mundo vem crescendo nos últimos anos, sendo estes procedimentos tipicamente associados a queixas de dor durante o período pós-operatório (1). A dor após um procedimento cirúrgico pode aumentar as morbidades cardiovasculares, pulmonares, hematológicas e inclusive aumentar as chances de desenvolvimento de dor crônica. Por isso a atenção na avaliação e tratamento da dor pós-operatória é primordial, especialmente em procedimentos com maiores riscos de ocorrência de dores mais intensas no período pós-operatório (2).

Atualmente há evidência que a dor pós-operatória é prevenida e tratada de forma mais eficaz com o uso de estratégias analgésicas baseadas em fármacos com diferentes mecanismos de ação que agem ao longo do sistema de transmissão do estímulo doloroso. Esta estratégia é conhecida como analgesia multimodal. Além do melhor controle da dor no período pós-operatório, na estratégia analgésica multimodal ocorre a diminuição do consumo de opioide antes, durante e após um procedimento cirúrgico sem comprometer a qualidade da analgesia através do uso de técnicas analgésicas farmacológicas ou não. Há evidência que a redução do consumo perioperatório de opioides pode levar à menor morbidade nesse período, principalmente pela redução de efeitos adversos relacionados a essa classe de fármacos (3).

O uso intraoperatório da metadona pode ser uma estratégia utilizada para redução do consumo de opioides no período perioperatório. Este fármaco é um opioide forte com ação analgésica não limitada apenas a receptores opioides. Também produz analgesia através de agonismo de receptores MOR (“mu opioid receptor”) (4), bloqueio do receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) (5) e inibição de recaptação de monoaminas no sistema

nervoso central (4).

A metadona já vem sendo utilizada em alguns procedimentos cirúrgicos com redução do consumo pós-operatório de opioides, menores índices de dor e maior satisfação dos pacientes quando comparada a outros opioides comumente utilizados na anestesia como adjuvantes analgésicos (6–20).

A metadona é uma opção segura e eficaz em reduzir a dor e o consumo de outros opioides no período pós-operatório de diversos procedimentos cirúrgicos, entre eles cirurgia cardíaca (10,11), cirurgias ortopédicas (7–9) e de coluna vertebral (6,19), videolaparoscopia (12), cirurgias ginecológicas (13,14), pediatria (16) e outras cirurgias de grande porte (18). No entanto até o momento não houve nenhum estudo desenvolvido com o uso intraoperatório de metadona para pacientes obesos. A obesidade é uma condição clínica prevalente na população mundial, especialmente com as mudanças de estilo de vida da humanidade que vêm ocorrendo nas últimas décadas (21).

Com o aumento da prevalência de obesidade é natural a crescente demanda por procedimentos cirúrgicos nessa população. Trata-se de população que apresenta maiores riscos de apresentar complicações cardiovasculares, pulmonares e hematológicas no período pós-operatório, notadamente maior incidência de depressão respiratória (22,23).

Por tais motivos há preocupação adicional quanto ao uso analgésicos nessa população no período perioperatório, em especial opioides, evitando-se o uso excessivo mas oferecendo analgesia multimodal de qualidade. O desenvolvimento de novas formas de analgesia seguras e eficazes para a crescente população obesa é um tema de vital importância na pesquisa científica (3,24,25).

1.1 – Hipóteses e objetivos

Hipóteses:

- H1: A metadona é mais eficiente que o fentanil na redução do consumo de opioides no período pós-operatório de cirurgias bariátricas laparotômicas em pacientes obesos e pode ser usada como parte da analgesia multimodal nesta população.
- H0: A metadona não é mais eficiente que o fentanil na redução do consumo de opioides no período pós-operatório de cirurgias bariátricas laparotômicas em pacientes obesos.

Objetivo principal:

- Avaliar o efeito do uso intraoperatório da metadona comparado ao de fentanil no consumo de morfina no período pós-operatório de cirurgia bariátrica laparotômica para pacientes obesos.

Objetivos secundários:

- Avaliar a intensidade da dor pós-operatória em ambos os grupos.
- Avaliar efeitos adversos em ambos os grupos.
- Avaliar o grau de satisfação dos pacientes em ambos os grupos.
- Avaliar a persistência de dor, disestesia e parestesia em cicatriz operatória após três meses da cirurgia em ambos os grupos.

2 – REVISÃO DE LITERATURA

2.1 – Dor e Estímulo Nociceptivo

2.2 – Dor Pós-operatória e Analgesia Multimodal

2.3 – Farmacologia da Metadona

2.4 – Uso de Metadona como Adjuvante em Dor Pós-operatória

2.5 – Obesidade, Anestesia para Pacientes Obesos e Cirurgia Bariátrica

2.1 – Dor e Estímulo Nociceptivo

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tal lesão (1). Portanto, a dor envolve muito mais que aspectos puramente neurofisiológicos do fenômeno da nocicepção, mas também abrange a modulação do estímulo por aspectos emocionais, psicológicos, culturais, entre outros aspectos que somados levarão ao comportamento doloroso de cada indivíduo. Além dos componentes subjetivos, outros sistemas fisiológicos também estão envolvidos na dor como sistema nervoso neurovegetativo, catecolaminas circulantes, hormônios de resposta a estresse e respostas imunológicas (1).

A dor pode ser classificada de forma temporal em dor aguda e crônica. A dor aguda, normalmente, é uma experiência desagradável em resposta a um trauma sobre os tecidos e/ou à ocorrência de processo inflamatório relacionado. Geralmente o dano tecidual é evidente e mensurável, sendo a duração da dor limitada à duração da lesão. Admite-se que este tipo de dor tenha função evolutiva protetora, como uma forma de sinalização sobre danos ao organismo e para evitar comportamentos de risco que venham a prejudicar a cicatrização tecidual. A dor aguda pós-operatória provém do trauma cirúrgico e segue os mesmos mecanismos que ocorrem após outros tipos de lesões traumáticas. A dor aguda pós-operatória tende a se resolver

nos primeiros dez dias do período pós-operatório na maioria das cirurgias. No entanto em algumas situações a dor pós-operatória pode tornar-se crônica, o que pode ocorrer quando a dor persiste no local da cirurgia por período superior a dois meses, sem outra causa que a explique (1,26).

Quando da incisão cirúrgica, ocorre a transdução do estímulo nociceptivo mecânico em sinal neuronal nos nociceptores. A caracterização de um nociceptor é baseada em sua função de condução do sinal nociceptivo da periferia até o sistema nervoso central (27–29). Tais neurônios podem ser fibras de pequeno diâmetro (0,2 a 1,5 μm) e não mielinizadas, as fibras C; ou fibras de médio diâmetro (1 a 5 μm) pouco mielinizadas, ditas fibras A δ . Esses neurônios estão distribuídos amplamente em regiões de pele e tecido celular subcutâneo, tecido conjuntivo, músculos, tendões, ossos, articulações, vísceras e serosas (26–29). As fibras A δ conduzem o estímulo nociceptivo de forma mais rápida, dada suas características de maior diâmetro e mielinização, quando comparadas às fibras C. A velocidade de condução das fibras A δ varia de 5 a 300 m/s. As fibras C transmitem o estímulo doloroso de forma mais lenta por terem menor diâmetro e serem amielínicas resultando em uma velocidade de condução entre 0,2 e 0,5 m/s. Ambas as fibras também têm potencial de condução de estímulo térmico (27,28).

Nos nociceptores não há corpúsculos específicos, mas terminações nervosas livres nas quais ocorre a transdução dos estímulos nociceptivos em sinal neuronal. Os estímulos podem ser térmicos (calor ou frio), mecânicos, ou químicos. Os tecidos lesados liberam substâncias que estimulam ou sensibilizam canais iônicos ou receptores não iônicos nas membranas dos nociceptores. Os principais canais iônicos são receptores de potencial transitório vaniloide (TRPV – “Transient Receptor Potential Vanilloid”), anquirina (TRPA – “Transient Receptor Potential Ankyrin”), melastatina (TRPM – “Transient Receptor Potential Melastatin”), canais de cátions sensíveis a ácido (ASIC – “Acid Sensing Ionic Channel”). Entre receptores não iônicos, pode-se citar o receptor do NGF (“Nerve Growth Factor”), denominado tirosina cinase (TrkA), e receptores ligados a proteína G. Os

seus ligantes são produtos de lesão celular ou de inflamação diversos incluindo calor, íons H^+ , prostaglandinas, adenosina trifosfato (ATP), bradicinina, capsaicina, fator de crescimento neural, óxido nítrico (NO) e espécies reativas ao oxigênio (ROS). O potencial de ação é gerado então principalmente por canais de sódio voltagem dependentes (VGNC), principalmente NaV 1.7 e 1.8 e propagado ao longo de todo o nociceptor até o corno dorsal da medula, onde ocorre a primeira sinapse (27,29).

No corno dorsal da medula as fibras A δ e C projetam-se principalmente para regiões da substância cinzenta mais superficial, lâminas de Rexed I, II e V, e, em menor grau, para lâminas IV e X. Os mecanorreceptores cutâneos são principalmente fibras A δ se projetando para lâminas I, II e V; enquanto os mecanorreceptores viscerais são principalmente fibras A δ projetadas para lâminas I e V. Os nociceptores polimodais cutâneos são fibras C e se projetam principalmente para lâminas I e II; e os nociceptores polimodais viscerais são fibras C que se projetam para lâminas I, II, IV, V e e, em menor grau, na lâmina X (29–31).

Após a sinapse do neurônio de primeira ordem (nociceptor ou aferente primário) com o neurônio de segunda ordem no corno dorsal da medula, a informação nociceptiva é transmitida cruzando a linha média no mesmo nível ou um a dois segmentos acima de sua entrada no corno dorsal da medula. O principal trato de ascensão até o cérebro é o trato espinotalâmico contralateral ao local do estímulo, que fica na região ventrolateral da substância branca medular. Este trato liga a região da medula com o tálamo. Um de seus componentes é o trato neoespinotalâmico, que conduz os aspectos objetivos de localização, discriminação e intensidade de dor, passando pelo tálamo até as regiões do córtex somatossensitivo primário e secundário. Outro componente é o trato paleoespinotalâmico, que conduz aspectos subjetivos, afetivos e motivacionais da dor até estruturas límbicas como córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal, ínsula, amígdala e hipocampo. Alguns locais de condução do estímulo doloroso podem não passar primariamente pelo tálamo como, por exemplo, os tratos espinoreticular e espinomesencefálico. Os fascículos dorsal e dorsolateral,

projeções medulares diretas, fascículo ventromedial, fascículo espinocervicotalâmico e aferentes da cadeia autonômica também têm influência na condução do estímulo doloroso (29–32).

2.2 – Dor Pós-operatória e Analgesia Multimodal

Estimativas recentes mostram que o volume de cirurgias anualmente realizadas ao redor do mundo é em torno de 187 a 281 milhões, ou seja, uma cirurgia a cada 25 habitantes por ano (1). O volume cirúrgico tende a aumentar consideravelmente durante o desenvolvimento de um país e aumento do acesso da população aos serviços de saúde, sendo que os países com maiores gastos em saúde concentram mais da metade do volume cirúrgico mundial e apenas 15,6% da população (33). A ocorrência de dor durante os primeiros dias após a cirurgia tem complicações importantes como atraso na deambulação, aumento de incidência de complicações cardiovasculares e pulmonares, desenvolvimento de dor crônica e aumento na mortalidade (2,34). Considerando-se as questões pontuadas, o tratamento adequado da dor pós-operatória é de grande importância, principalmente nos procedimentos que levem a dores mais intensas (2,34–37).

Apesar dos recentes desenvolvimentos no controle da dor pós-operatória, muitos pacientes ainda sofrem de dor moderada ou intensa após a cirurgia. Estima-se que dor de forte intensidade no período pós-operatório ocorra entre 20% e 40% de todos os procedimentos cirúrgicos. As cirurgias com maior potencial algico incluem as cirurgias abdominais, torácicas, esternais, ortopédicas e algumas cirurgias pélvicas (2). O controle inadequado da dor no período pós-operatório está relacionado a uma série de motivos, como desconhecimento da equipe assistencial sobre a necessidade de tratamento ou métodos disponíveis; medo de efeitos adversos de analgésicos, em especial opioides; dúvidas sobre métodos utilizados para a avaliação da dor em pacientes específicos; ou limitações e falhas de comunicação (26,38).

Um estudo recente mostrou que a antecipação da dor é a principal

preocupação dos pacientes nos Estados Unidos com indicações cirúrgicas. No período pré-operatório quase metade dos pacientes relata ansiedade relacionada à possibilidade de sentir dor após a cirurgia (39). Dos participantes do estudo, 86% relataram dor após a cirurgia, sendo que 75% dos pacientes classificaram sua dor como moderada ou intensa. Ainda, 74% dos pacientes relataram dor relacionada à cirurgia após a alta hospitalar. Quanto à analgesia pós-operatória, 88% receberam analgésicos em suas prescrições pós-cirúrgicas, sendo que 80% relataram algum efeito adverso e 39% ainda relataram dor moderada ou intensa mesmo após administração dos analgésicos inicialmente prescritos (39).

O trauma tecidual cirúrgico ou por lesão direta de tecido nervoso leva à inflamação e este processo resulta em dor aguda pós-operatória, podendo ser classificada como nociceptiva, neuropática, nociplástica ou mista. O trauma tecidual libera mediadores inflamatórios no local, principalmente bradicinina, H^+ , ATP e adenosina; os quais levam ao recrutamento de células como leucócitos e mastócitos, aumentando a produção de substâncias pró-inflamatórias como as prostaglandinas, histamina, fator de necrose tumoral e interleucinas pró-inflamatórias. Um dos fatores pró-inflamatórios liberados por macrófagos é o fator de crescimento neural, que é transportado retrogradamente pelo neurônio aferente primário até o seu núcleo, onde promove o aumento da expressão de proteínas pró-nociceptivas, incluindo aumento de produção de substância P, canais iônico do subtipo TRPV1 e canais de sódio voltagem-dependentes do subtipo NaV 1.8. Tais alterações de expressões gênicas do aferente primário modificam o seu fenótipo, aumentando sua própria excitabilidade aos estímulos nociceptivos e amplificando a resposta inflamatória neurogênica. Este fenômeno é chamado de sensibilização periférica e, clinicamente, pode ser evidenciado por hiperalgesia e alodinia (26,40).

Outro mecanismo que contribui para hiperalgesia e alodinia é o aumento de excitabilidade de neurônios do sistema nervoso central, denominado de sensibilização central, que é gerada pela ocorrência de estímulos repetidos de nociceptores ou pela estimulação em grande

intensidade dos mesmos. Tais estímulos levam à ativação de canais receptores do NMDA, que são canais ativados por glutamato, normalmente silentes, e que promovem a facilitação de condução do estímulo nociceptivo através da entrada de íons Ca^{++} . Quando o glutamato liga-se ao seu sítio no receptor do NMDA é desencadeada uma resposta intracelular dependente da entrada maciça de cálcio que leva à fosforilação destes canais e de canais receptores de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA), além de migração de receptores já transcritos para a membrana celular e ativação de transcrição de novos receptores, o que gera maior eficácia sináptica para condução do estímulo nociceptivo. Tal mecanismo é conhecido na literatura como “Wind-up”. Os estímulos repetidos ou de forte intensidade de nociceptores também levam à desinibição de interneurônios dependentes de ácido gama-aminobutírico (GABA), facilitando a condução do estímulo e possibilitando as sinapses de fibras condutoras de sensação de tato ($\text{A}\beta$) com neurônios das vias de dor situados no sistema nervoso central, mais especificamente no corno dorsal da medula. Por fim, microlesões neuronais levam ao recrutamento de células da glia como micróglia e astrócitos, que também contribuem para a geração e manutenção da sensibilização central (26,40,41).

Também durante e após o ato cirúrgico podem ser lesados nervos de maior ou menor calibre por trauma direto ou alterações de microambiente local levando ao sofrimento neuronal. Estas lesões podem desencadear potenciais de ação neuronais espontâneos ou anômalos, o que explica a eventual caracterização da dor pós-operatória como neuropática ou dor com componente neuropático. Tais características podem estar presentes desde o período pós-operatório imediato e também na evolução para dor crônica pós-operatória (24,42).

A melhor evidência para o tratamento da dor pós-operatória envolve o uso de analgesia multimodal. Analgesia multimodal é definida como o uso de diversas técnicas analgésicas, de diferentes mecanismos de ação, eventualmente administradas por diferentes vias, voltadas para o sistema nervoso central e/ou periférico, que tenham efeito aditivo ou sinérgico no

controle da dor se comparadas à intervenção unimodal. Tais técnicas podem ser farmacológicas ou não. Seu objetivo é melhorar o controle de dor no período pós-operatório, reduzir o consumo de opioides e diminuir os efeitos adversos dos fármacos utilizados (3). Doses crescentes de opioides podem ser utilizadas para o controle da dor, entretanto, incrementos de dose são limitados por efeitos colaterais como náuseas, vômitos, íleo prolongado, sedação, entre outros (24). De fato, é conhecido que a necessidade de maior consumo de opioide no período pós-operatório está relacionada a maiores taxas de efeitos adversos e de mau uso de opioides. Portanto, a analgesia multimodal é um método de tratamento antálgico recomendado para controle da dor em procedimentos cirúrgicos de menor ou maior porte, desde que não haja contraindicações específicas ao uso das estratégias terapêuticas indicadas para cada caso (3).

Atualmente há ampla aceitação que o tratamento da dor pós-operatória não leva em conta apenas a expressão dos processos sensitivos nociceptivos discutidos acima. É uma complexa interação de fatores fisiológicos com fatores genéticos, psíquicos e ambientais que influencia a resposta a dor e analgesia no período pós-operatório. Por isso, a abordagem da dor pós-operatória deve ser iniciada na avaliação pré-anestésica, identificando pacientes com maiores riscos de complicações e controlando doenças pré-existentes, inclusive outras causas prévias de dor e medicações analgésicas em uso (26). Este também é um importante momento para educação do paciente e avaliação de expectativas em relação à cirurgia. Existe evidência que ansiedade pela cirurgia e expectativa de dor no período pós-operatório sejam importantes fatores de risco para ocorrência de dor pós-operatória (26,43,44)

Uma das complicações relacionadas à dor pós-operatória é sua cronificação. Ocorre quando a dor em região cirúrgica torna-se persistente após dois meses da cirurgia, quando não relacionada a outras causas e não relacionada a quadros dolorosos pré-existentes. (2,26,45,46). Estima-se que 10 a 50% dos pacientes tenham dor persistente por mais de um mês após os procedimentos cirúrgicos mais comumente realizados, sendo que

aproximadamente 2% a 10% desses pacientes continuarão com a sensação dolorosa, desenvolvendo dor crônica pós-operatória (47). Em alguns casos a incidência de dor crônica pode chegar a até 30% dos procedimentos cirúrgicos, especialmente em cirurgias abdominais, torácicas e de mama. No entanto, pode ocorrer cronificação da dor desde cirurgias de grande porte como toracotomias, até nas de menor porte como herniorrafias inguinais (26).

O mecanismo da dor crônica envolve nociplasticidade (plasticidade específica dos neurônios envolvidos na transdução, transmissão e modulação da dor), que facilita vias excitatórias e inibe vias inibitórias do estímulo doloroso. Fatores de risco pré-operatórios são diabetes mellitus, dor em outro local por mais de um mês, além de aspectos psicológicos e genéticos. Fatores de risco intraoperatórios são local e tipo de incisão, lesões nervosas, necessidade de reabordagem ou complicações cirúrgicas. Após os procedimentos cirúrgicos, os pacientes com maior intensidade e duração de dor, além de maior inatividade e imobilismo tendem a ter maiores índices de cronificação. Existe evidência que fatores como cirurgias menos traumáticas, controle de glicemia em diabéticos, analgesia pré, intra e pós-operatória e mobilização precoce após a cirurgia são fatores que reduzem o risco de dor crônica pós-operatória (25).

2.3 – Farmacologia da Metadona

A metadona é um opioide agonista MOR. Atualmente é disponível no Brasil sobre a forma de uma mistura racêmica de enantiômeros R-metadona e S-metadona. O enantiômero R é 50 vezes mais potente que o enantiômero S, provavelmente por sua afinidade 10 vezes maior ao receptor MOR. Metadona também tem ação analgésica por ligação em KOR (“kappa opioid receptor”) e DOR (“delta opioid receptor”) (4). É considerada um opioide forte, classicamente descrita como 4 vezes mais potente que a morfina. Alguns estudos tem corroborado essa proporção em doses baixas, embora haja evidência de aumento da potência relativa da metadona em relação à morfina quando usada em altas doses (48).

Metadona é também antagonista de Glutamato através do bloqueio do receptor de NMDA, receptor de Glutamato, ação que ocorre *in vivo* e *in vitro* (5). Ambos os enantiômeros, aparentemente, têm afinidade similar ao receptor de NMDA (4). A ativação de tais receptores é relacionada ao desenvolvimento de hiperalgesia, tolerância e dor crônica (5,49). Dado esse mecanismo o uso de metadona pode auxiliar também na reversão de tolerância e hiperalgesia adquirida por outros agonistas MOR (4,6,49).

O enantiômero S da metadona também tem ação inibindo a recaptação de serotonina e noradrenalina no sistema nervoso central, com ação antiálgica principalmente por estimular a via analgésica descendente em suas porções mais dependentes de tais neurotransmissores, notadamente o Núcleo Magno da Rafe e *Locus Coeruleus* (4).

Seus efeitos adversos incluem os efeitos colaterais comuns aos opioides agonistas MOR tais como náuseas e vômitos, prurido, constipação, retenção urinária, sedação, hipotensão, depressão respiratória e hipoxemia (4). Dada sua ação na diminuição da recaptação de serotonina, outro efeito adverso é precipitação de síndrome serotoninérgica, que tem sintomas variáveis em gravidade desde agitação, mioclonia e hiperreflexia até confusão mental, letargia, coma, convulsões e instabilidade autonômica (principalmente hipertermia). Tal complicação ocorre principalmente se a metadona for associada a outros fármacos que aumentam a disponibilidade desse neurotransmissor no sistema nervoso central tais como: inibidores da monoamino-oxidase (iMAOs), antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina (ISRSN) Por esse motivo não se recomenda o uso de metadona associada a iMAOs. Ao associar metadona a ADT, ISRS ou ISRSN a dose dos fármacos deve ser aumentada paulatinamente, sempre monitorando-se os sintomas da síndrome serotoninérgica. (4,50–52).

Outro efeito adverso em potencial específico da metadona é o prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, o que pode levar a arritmias, em especial *Torsades des Pointes* (TdP). O risco dessa arritmia

aumenta quando o uso da metadona é associado a outras medicações que prolongam o intervalo QT. O risco de que TdP se inicia com o intervalo QT corrigido a partir de 450 milissegundos (ms) e é mais significativo a partir de 500 ms ou um aumento de 60 ms além da duração basal do QT do paciente em eletrocardiograma de controle (3). Outros fatores de risco relacionados ao paciente podem colaborar para a ampliação do intervalo QT e eventos arrítmicos relacionados ao uso da metadona, como a hipomagnesemia e hipocalcemia (4). Em recente estudo de caso-controle houve identificação de outros fatores de risco também relacionados ao aumento do intervalo QT em pacientes usuários de metadona, como a insuficiência cardíaca, úlcera péptica, doenças reumatológicas, câncer, dose total de metadona diária maior que 45 mg, uso concomitante de medicações que aumentem os níveis plasmáticos de metadona (53).

Metadona é um opioide altamente lipofílico, o que colabora para sua meia vida prolongada. Após ingestão oral, a biodisponibilidade é muito variável, entre 36% e 100%, com média de 75%. O pico de concentração plasmática ocorre após 2,5 a 4 horas após a administração via oral (4,54). Uma vez no plasma, a metadona move-se rapidamente para tecidos mais lipofílicos. Após a saturação de todo o compartimento lipofílico, inicia-se uma lenta fase de eliminação. Sua meia-vida tem alta variabilidade individual, além de ser dependente de posologia, podendo variar entre 5 e 65 horas (4,54–56). Por esse motivo, durante o uso contínuo de metadona em posologia constante podem ser necessários de 3 a 14 dias para que ocorra o equilíbrio plasmático e, portanto, o efeito completo de uma determinada posologia sobre a analgesia.

No entanto, a metadona pode ser usada em doses esporádicas sem o objetivo de atingir o equilíbrio no curto prazo, mas como medicação de baixa latência. Quando usada por via endovenosa sua latência é de 10 a 20 minutos. Existem evidências que, mesmo administrada em doses únicas de 20 a 30mg, a analgesia gerada pela metadona pode durar de 24 a 36 horas a depender da posologia, devido a sua longa meia-vida (48,57).

A metadona apresenta-se 90% ligada à alfa-1-glicoproteína ácida no

plasma, embora, também, com valores de alta variabilidade individual. Não apresenta metabólitos ativos conhecidos (56). Seus metabólitos são eliminados em urina e fezes, sendo tipicamente 11% eliminados na urina. Sua excreção urinária pode ser aumentada em casos de acidificação urinária para até 57% ou sua excreção biliar pode ser aumentada em casos de insuficiência renal. Por tais motivos, a metadona é considerada segura para uso em pacientes com insuficiência renal, mesmo em estágio dialítico (4,54,58).

Na insuficiência hepática, recomenda-se uso cauteloso ou doses baixas de metadona, dado que é um fármaco de extensa metabolização hepática. A maior parte de seu metabolismo ocorre em citocromos P (CYP) no fígado, principalmente de subtipo CYP 2B6, seguido de CYP 3A4 e CYP 2C19. Tais características metabólicas levam à interação com diversos fármacos alopáticos e tratamentos alternativos e complementares. Essas interações são variáveis e podem resultar desde episódios de redução de analgesia até intoxicação a depender do medicamento (4,54).

2.4 – Uso de Metadona como Adjuvante em Dor Pós-operatória

Até o presente momento, poucos estudos avaliaram o uso da metadona no período intraoperatório. As primeiras pesquisas foram três pequenos estudos na década de 80 em que Gourlay et al. (1982, 1984, 1986) avaliaram o uso da metadona em pacientes que se submeteram à cirurgia ortopédica ou cirurgia geral de abdome superior. Compararam o uso de metadona endovenosa (20 a 30 mg) com morfina após a indução da anestesia. Nos pacientes que receberam metadona houve maior tempo até a necessidade de doses adicionais de opioides, menor uso de opioides, e menores escores de dor no período pós-operatório (8). Em um dos estudos foi dosada a concentração plasmática de metadona durante a avaliação da analgesia, e concluiu-se que era necessária uma dose plasmática mínima de 35µg/L de metadona para que houvesse analgesia efetiva (7).

Alguns ensaios clínicos mais recentes avaliaram o uso intraoperatório

de metadona em cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea. No primeiro, de Udelsmann et al. (2011), os pacientes eram submetidos a anestesia geral padronizada com sufentanil ($0,1\mu\text{g/kg}$) e recebiam como adjuvante após a indução metadona 20mg, ou morfina 20mg, ou solução de NaCl 0,9%. O grupo que usou metadona teve maior tempo até a necessidade de uso de analgésico após o procedimento. O número de pacientes que receberam analgésicos no período pós-operatório foi menor, bem como a dose total usada de analgésicos para esses pacientes. Quanto à avaliação da dor, a escala verbal numérica após 24 horas de cirurgia foi menor no grupo que recebeu metadona. Quanto aos efeitos colaterais, o grupo que usou metadona teve menor incidência de náuseas e vômitos. Não houve diferenças no tempo para extubação ou outros efeitos adversos (10).

No ensaio clínico de Murphy et al. (2015) com pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, a metadona foi usada como único opioide durante a anestesia e comparada com o fentanil. Os pacientes receberam $0,15\text{ mg/kg}$ de metadona ou $6\mu\text{g/kg}$ de fentanil na indução anestésica e doses iguais de manutenção durante a anestesia. O grupo da metadona teve menor consumo de morfina e menores índices de dor nas primeiras 24 horas após a cirurgia, além de uma melhor avaliação pelo paciente quanto ao manejo da dor. Não houve diferença entre os grupos quanto a efeitos adversos durante as primeiras 72h, incluindo náusea, vômito, prurido, depressão respiratória, hipoxemia e sedação (11).

Gottschalk et al. (2011) compararam a metadona com o sufentanil para cirurgias de coluna com mais de um nível de artrodese espinal. Durante a indução anestésica os pacientes recebiam $0,2\text{ mg/kg}$ de metadona ou $0,75\mu\text{g/kg}$ de sufentanil. A manutenção era feita com infusão contínua de sufentanil no grupo que recebia este opioide, enquanto nenhum outro opioide era administrado no grupo metadona. No grupo que recebeu metadona houve redução de aproximadamente 50% na necessidade de opioides em relação ao grupo do sufentanil nas primeiras 48 e 72 horas após a cirurgia. Nesse grupo também houve menores índices de dor à escala analógica visual nas primeiras 48 horas. Quanto aos efeitos colaterais não houve

diferenças entre os dois grupos (6). Outro estudo com metadona em cirurgias de coluna foi publicado recentemente por Martin et al. (2018) com doses de indução similares às usadas por Gottschalk et al. (2011), porém com manutenção da anestesia com remifentanil. Este estudo chegou a resultados similares sobre redução do consumo de opioides e menores índices de dor pós-operatória (19).

O estudo de Simoni et al. (2009) usou a metadona para cirurgias de videolaparoscopia. A indução e manutenção da anestesia foram realizadas com anestesia alvo controlada de remifentanil e propofol, sendo usados também dipirona e cetoprofeno como analgésicos. Antes da incisão cirúrgica, os pacientes recebiam metadona (0,1 mg/kg), ou clonidina (2 µg/kg), ou placebo. Na avaliação da dor pós-operatória, o grupo que recebeu metadona teve menores índices de dor à escala verbal numérica. Apesar de mostrar o uso da metadona intraoperatória como estratégia viável para analgesia pós-operatória, o estudo não abordou o uso de outros opioides de meia vida intermediária ou longa para comparação do efeito analgésico ou do perfil de segurança (12).

Em mulheres submetidas a histerectomia abdominal, o estudo de Chui et al. (1992) comparou a indução anestésica com metadona ou morfina (ambos 0,25 mg/kg) e bolus adicionais do mesmo opioide, conforme necessário. As doses totais utilizadas de metadona e morfina foram similares, somados o período intraoperatório e a recuperação anestésica. Os índices de dor no grupo da metadona pelas 48 horas subsequentes foram menores, além de menor uso de opioides adicionais na enfermaria. Dois terços dos pacientes do grupo da metadona não solicitaram doses adicionais de opioides na enfermaria, enquanto todos os pacientes do grupo da morfina o fizeram. Não houve diferenças nos efeitos adversos entre os dois grupos (13).

Também em população feminina de pacientes submetidas à histerectomia, Richlin et al. (1991) compararam o uso de morfina (20mg) ou metadona (20mg) após a indução anestésica quanto à dor pós-operatória. O grupo da metadona precisou de menores doses adicionais de opioides na

recuperação anestésica e na enfermaria até 72h após a cirurgia, além de apresentar menor intensidade de dor pela escala visual analógica. Também não houve diferenças quanto aos efeitos adversos entre os dois grupos (14).

Em estudo de farmacocinética em adolescentes, a administração de doses entre 0,1 e 0,3 mg/kg de metadona não reduziu de modo dose-dependente os índices de dor ou consumo total de opioide (15). No entanto, no estudo de Berde et al. (1991) com crianças de 3 a 7 anos submetidas a cirurgias de grande porte, houve melhores resultados com a metadona em relação à morfina quanto à analgesia, com menores escores de dor nas primeiras 36 horas após o procedimento. Na indução anestésica, os pacientes receberam morfina ou metadona 0,2 mg/kg e doses tituladas do mesmo opioide na recuperação anestésica se necessário. Os pacientes do grupo da metadona necessitaram de menos doses complementares de opioides até 36 horas após a cirurgia, e referiram menores escores de dor. Não houve atraso no despertar ou necessidade do uso de naloxona em nenhum paciente (16).

Recentemente, Komen et al. (2018) publicaram estudo sobre o uso intraoperatório de metadona em cirurgias ambulatoriais. Foram incluídos pacientes submetidos a diversos procedimentos cirúrgicos com alta hospitalar no mesmo dia. O grupo que utilizou metadona recebeu 0,1 a 0,15 mg/kg durante a indução e o grupo controle recebeu fentanil ou hidromorfona conforme protocolo do serviço. O grupo que recebeu metadona teve menor consumo de opioide durante a cirurgia e no período pós-operatório, relatando também menores escores de dor. A incidência de efeitos adversos foi similar entre os grupos (20).

Quanto ao melhor momento para se administrar a metadona durante a anestesia, Porter et al. (1983) compararam a administração de 10mg de metadona na indução anestésica ou logo ao término da cirurgia. Na recuperação, era instalado dispositivo de analgesia controlada pelo paciente (ACP) de metadona. O grupo que recebeu metadona ao término da cirurgia teve uma demanda maior de opioide, o que resultou em concentrações plasmáticas de metadona significativamente maiores na manhã seguinte à

cirurgia. A conclusão dos autores foi que a metadona administrada ao término da cirurgia exerceu efeito analgésico menor que quando administrada no período da indução anestésica (17).

Em estudo de segurança de uso de metadona no período intraoperatório, Bowdle et al. (2004) compararam a metadona com o fentanil na indução anestésica de cirurgias de grande porte. Os pacientes receberam 20 mg de metadona ou 10 µg/kg de fentanil. Após a indução, a frequência cardíaca foi similar nos dois grupos em todos os momentos. As pressões arteriais sistólica e diastólica foram mais baixas no grupo do fentanil antes, durante e um minuto após a intubação. Não houve diferenças significativas na mudança de níveis plasmáticos de histamina após o uso dos opioides. Dos 23 pacientes que usaram metadona, em apenas dois os níveis de histamina mostraram-se elevados, embora sem repercussão hemodinâmica. O estudo concluiu que a dose de 20mg de *bolus* endovenoso de metadona é segura para indução anestésica de cirurgias de grande porte, sem diferenças quanto à repercussão hemodinâmica, quando comparada ao fentanil (18).

Há evidência retrospectiva de que o uso da metadona em dose média de 0,26 mg/kg em cirurgias em grandes queimados também pode ser uma opção analgésica, porém, não há informações disponíveis sobre comparação entre a metadona e outros opioides para esse tipo de paciente (59).

A metadona parece ser uma opção eficaz e segura no intraoperatório, como mostraram os estudos acima. No entanto, há limitações quanto aos resultados devido a alguns fatores como pequeno tamanho da amostra estudada (6,9,13–15), falhas na aleatorização ou cegamento (7,8,15), além de falta de grupo controle (7,15) em alguns casos.

Devido a essas características, a metadona pode ser uma opção interessante no tratamento da dor pós-operatória, especialmente em cirurgias de grande porte, sendo que as doses usadas durante a anestesia já podem contribuir para analgesia e redução do consumo de opioides nos primeiros dias do período pós-operatório, quando são relatados os maiores índices de dor. A metadona tem latência comparável à do fentanil e sufentanil, podendo

ser usada na indução anestésica com rápido início de ação (57). Ainda, o uso de metadona em doses de 0,2 a 0,3 mg/kg não está associado a maior incidência de efeitos colaterais relacionados a opioides, se comparado com outros opioides usados no intraoperatório. Também por sua ação analgésica potente e antagonista de receptor de NMDA, a metadona pode prevenir a hiperalgesia e tolerância pelo uso de opioides, além de possivelmente reduzir a incidência de dor crônica pós-operatória (6,8,10,11,13–16,20).

2.5 – Obesidade, Anestesia para Pacientes Obesos e Cirurgia Bariátrica

A Organização das Nações Unidas recentemente estimou que aproximadamente 10% da população mundial é obesa e 39% dos adultos estão com sobrepeso. A maior parte dessa população vive em países onde a morte por causas relacionadas à obesidade é maior que a morte por causas relacionadas à desnutrição (21). A obesidade em geral é classificada de acordo com o índice de massa corporal (IMC), obtido dividindo-se o peso em quilogramas pela altura ao quadrado medida em metros quadrados. Um indivíduo com IMC entre 20 e 25 Kg/m² tem um peso considerado normal para sua altura. IMC entre 26 e 29,9 Kg/m² é considerado sobrepeso; IMC entre 30 e 39,9 Kg/m² é considerado obesidade e IMC de 40 Kg/m² ou maior é considerado obesidade mórbida (60). Obesidade é uma condição clínica que afeta todos os sistemas fisiológicos, aumentando o risco para diversas doenças, como doença coronariana, dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes mellitus, artropatias degenerativas, apneia obstrutiva do sono e inclusive alguns distúrbios psicológicos. Há evidência que o risco de se desenvolver alguma doença relacionada à obesidade é diretamente relacionado ao valor do IMC (61,62).

Com o aumento da incidência de obesidade, é crescente a necessidade de intervenção cirúrgica para esses pacientes. Há evidência que pacientes obesos têm maior risco anestésico-cirúrgico com maior susceptibilidade a complicações no período perioperatório tais como hipóxia, arritmias, isquemia miocárdica, redução do débito cardíaco, eventos

tromboembólicos e infecções, quando comparados a pacientes não obesos (26,61). Todos os processos anestésicos, desde a avaliação pré-operatória, até a indução, oxigenação, manutenção e despertar anestésicos têm implicações específicas para essa população que devem ser observadas durante a anestesia (61).

No pré-operatório, deve-se dar especial importância para a história pregressa do paciente e exame físico, já que obesidade pode ser associada a diversas doenças crônicas dos aparelhos respiratório, cardiovascular, endócrino e musculoesquelético; além de maior risco de alguns tumores e alterações metabólicas diversas. Também devem ser listadas as medicações de uso crônico e planejar seu manejo adequado pré-operatório. Alguns estudos recomendam, além dos exames habituais, avaliação de rotina para antecedentes de isquemia coronariana, hipertensão pulmonar, alterações de cinética ventricular e distúrbios do sono em casos de cirurgias em pacientes obesos (61).

A avaliação da via aérea e de preditores de via aérea difícil deve ser criteriosa, já que intubação difícil e falha de intubação são mais frequentes em pacientes obesos comparados a não obesos (63). Estima-se que a obesidade não seja um risco para laringoscopia difícil, mas está associada a um aumento de 30% em falhas de intubação (64,65). A presença de via aérea difícil antecipada está relacionada a menores complicações do que a via aérea difícil inesperada. Em pacientes obesos, entre todos os preditores de via aérea difícil os que mostraram maior sensibilidade são o índice Mallampati 3 ou 4 e a circunferência cervical maior que 43 cm (61).

Quanto ao posicionamento cirúrgico, podem ser necessárias mesas especiais de maior largura ou com suporte para maiores pesos. Atenção especial deve ser dada a áreas de compressão, já que compressões neurais são mais comuns nesses pacientes, especialmente com diabetes mellitus associado (66,67). Além disso, em obesos na posição supina há redução significativa da capacidade residual funcional, levando à piora da relação ventilação-perfusão; aumento do consumo de oxigênio e débito cardíaco; e compressão da veia cava inferior pelo abdome. Por isso, pacientes obesos

tendem a não tolerar bem a posição supina. Nesses pacientes é recomendado o proclive para o posicionamento da indução anestésica e durante o ato operatório, reduzindo complicações intra e pós-operatórias (68,69). É recomendado também o posicionamento na posição “em rampa” para pré-oxigenação e indução anestésica. Nesta posição há elevação significativa da cabeça, pescoço e ombros, com o queixo posicionado acima do nível do tórax e o lóbulo da orelha ao mesmo nível do esterno, na tentativa de melhor alinhar os eixos de via aérea (70).

Quanto ao monitoramento, este deve seguir os protocolos habituais. O manguito utilizado deve ter o tamanho adequado para o paciente. Monitorização invasiva de pressão arterial ou cateter venoso central não são obrigatórios apenas pela obesidade em si (61,68).

É importante ter em mente que a farmacocinética da maioria dos fármacos usados durante a anestesia é alterada pela obesidade; especialmente os processos de distribuição, ligação proteica e eliminação. A maioria dos fármacos anestésicos tem sua dose calculada de acordo com o peso do paciente, o que pode não ser válido para pacientes obesos (23). A maioria dos anestésicos utilizados tem características lipofílicas e em pacientes obesos o volume de distribuição é significativamente aumentado para fármacos lipofílicos. Para fármacos pouco lipofílicos, não há aumento significativo de volume de distribuição em pacientes obesos. As doses de anestésicos utilizadas em pacientes obesos podem ser calculadas pelo peso real ou pelo peso ideal, quando considera-se o peso ideal para a altura do paciente. No entanto é comum em alguns estudos o uso do peso ideal corrigido, correspondente ao peso ideal para a altura do paciente acrescido de 20 a 40% do excesso de peso real. Foi criada essa forma de cálculo pois conforme há o aumento de peso do paciente, não é apenas no compartimento de gordura em que se concentra esse aumento, mas diversas outras estruturas pertencentes a outros compartimentos corporais tem também acréscimo no seu peso (23,68).

Há evidências controversas para os diferentes tipos de anestésicos quanto à forma de cálculo de sua dose de indução e manutenção. Não há

consenso no cálculo de doses de hipnóticos, opioides e relaxantes musculares na literatura. Embora alguns artigos advoguem que as doses de fármacos muito lipofílicos devam ser calculadas com o peso real, outros trazem a ressalva de que doses altas de anestésicos e analgésicos, especialmente de longa meia vida, devam ter seu cálculo reduzido para peso ideal corrigido para evitar o risco de depressão respiratória (23,61,68,71–73). Quanto a anestésicos inalatórios há evidência que anestesia em pacientes obesos com uso de desflurano ou sevoflurano durante a manutenção tem a recuperação de consciência acelerada, com náuseas e vômitos infrequentes, bom controle hemodinâmico e inclusive melhor evolução no período pós-operatório se comparado a anestesia em pacientes não-obesos. Portanto anestésicos inalatórios podem ser preferidos em cirurgias para pacientes obesos, com evidência significativa para cirurgias bariátricas (74–76).

As principais considerações cirúrgico-anestésicas no período pós-operatório de pacientes obesos envolvem o controle da dor, cuidados com a ferida operatória, profilaxia de trombose venosa e fluidoterapia adequada. Já na recuperação pós-anestésica é frequente o uso de pressão contínua de vias aéreas (CPAP), especialmente para pacientes com antecedente de apneia do sono (61). O manejo da dor pós-operatória em obesos é de especial importância já que analgesia otimizada reduz a morbidade pós-operatória. O uso de opioides é especialmente preocupante nessa população, dado seu risco de depressão respiratória somado aos riscos ventilatórios inerentes à obesidade. Devem ser usadas técnicas multimodais para reduzir o consumo de opioide durante o perioperatório mantendo a qualidade da analgesia. (26,61,72). Mesmo assim há evidência específica para segurança e eficácia do uso de ACP com morfina endovenosa no período pós-operatório de cirurgias bariátricas, especialmente quando usada conforme demanda, sem infusão contínua (61,77).

O tratamento da obesidade inicialmente é feito com mudanças de estilo de vida e fármacos que podem reduzir o apetite, reduzir a absorção intestinal de gorduras ou aumentar a taxa de metabolismo basal. Apesar de ampla farmacoterapia e técnicas não farmacológicas disponíveis, atualmente as

cirurgias bariátricas são consideradas os métodos mais eficazes em redução de peso, independentemente da técnica cirúrgica utilizada (78,79). No entanto, há critérios para sua indicação que envolvem a falha do tratamento conservador, o valor do IMC e morbidades clínicas associadas; mas frequentemente também é desejável o início de perda de peso com mudança comportamental e acompanhamento nutricional e psicológico. Além da perda de peso em si há evidência que a cirurgia bariátrica pode diminuir a morbidade por doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, intolerância a glicose, diabetes mellitus e dislipidemia; podendo ainda reduzir a mortalidade em geral de pacientes obesos após a cirurgia (61).

Existem diferentes técnicas de cirurgia bariátrica restritivas e disabsortivas, que estão continuamente em evolução (61). Tais técnicas são escolhidas de acordo com a história pregressa de cada paciente, disponibilidade de material adequado e experiência da equipe cirúrgica (61,78).

Nos últimos anos o número de cirurgias bariátricas ao redor do mundo vem aumentando significativamente. O estudo de revisão mais recente mostra que mais de 468 mil cirurgias bariátricas foram realizadas no ano de 2013, sendo que o Brasil foi responsável por mais de 86 mil desses procedimentos, ficando atrás apenas de EUA e Canadá no volume de cirurgias bariátricas naquele ano. Esses valores representam 0,04% de toda a população brasileira submetida a cirurgia bariátrica somente em 2013, representando um aumento de aproximadamente 39% em relação aos dados de 2011. Também quando comparados com outros países, a média desse tipo de cirurgia no Brasil por habitante é 4 vezes maior que a média mundial. A maioria dos procedimentos ao redor do mundo foi feita por laparoscopia, embora vários países tiveram incidência significativa de cirurgias por laparotomias, como é o caso do Brasil, Bolívia, China, Egito, Guatemala, Rússia, Ucrânia (78).

As complicações tromboembólicas são a principal causa de mortalidade nos pacientes submetidos a cirurgias bariátricas. Seus fatores de risco são imobilização prolongada, diabetes mellitus, hipercolesterolemia,

policitemia, aceleração da formação de fibrina em pacientes obesos. Uma das intervenções mais eficazes para se evitar o tromboembolismo é a deambulação precoce, a qual está intimamente relacionada à analgesia otimizada no período pós-operatório. Outras estratégias preventivas utilizadas por alguns centros especializados em cirurgias bariátricas é o uso precoce de terapia anticoagulante, que pode ser iniciada imediatamente antes ou após o procedimento cirúrgico (61,80).

3 – MÉTODOS

- 3.1 – Tipo de Estudo
- 3.2 – Seleção dos Pacientes e Origem dos Dados
- 3.3 – Critérios de Inclusão
- 3.4 – Critérios de Exclusão
- 3.5 – Distribuição dos Pacientes em Grupos
- 3.6 – Técnica Anestésica
- 3.7 – Analgesia Pós-operatória
- 3.8 – Avaliação de Desfechos
- 3.9 – Análise Estatística

3.1 Tipo de Estudo

Estudo clínico, prospectivo, aleatorizado, duplamente encoberto e controlado para avaliar como objetivo primário a eficácia da metadona na redução do consumo de morfina necessário para tratar a dor pós-operatória em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

3.2 Seleção dos Pacientes e Origem dos Dados

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP) no dia 17 de fevereiro de 2016, número do parecer 1.412.317 na cidade de São Paulo – SP. Uma cópia do parecer consubstanciado da CEP-FMUSP foi inserido nos anexos (Anexo 1).

Este estudo foi elaborado e planejado de acordo com as regras do “Consolidated Standards of Reporting Trials” (CONSORT) para ensaios clínicos, sendo que uma cópia do diagrama está apresentada na sessão seguinte.

O projeto deste estudo foi registrado na Plataforma Brasil

(<http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil>) para aprovação sob o título: “Uso intraoperatório da metadona na prevenção de dor pós-operatória em cirurgias bariátricas”, identificador: 55896116.1.0000.0068. Após a aprovação em comitê de ética competente, foi também registrado na plataforma “Clinical Trials” (<http://clinicaltrials.gov>) com identificador: NCT02775474.

Os pacientes foram recrutados entre os programados para cirurgia bariátrica (gastroplastia laparotômica com ou sem “Y de Roux” associado) do Centro de Referência em Cirurgia Bariátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Tais pacientes já haviam sido triados pela clínica de origem, com acompanhamento prévio clínico e psicológico.

Os pacientes agendados para cirurgia bariátrica foram identificados pela equipe médica e de enfermagem do HC-FMUSP e pelo grupo de pesquisa deste protocolo. Foram então informados sobre a existência e a natureza protocolo de pesquisa através do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O TCLE usado encontra-se no Apêndice 1 e apenas os pacientes que concordaram com o protocolo de pesquisa e assinaram este documento foram incluídos no estudo. Todos os pacientes elegíveis para cirurgia bariátrica foram avaliados. Foram incluídos pacientes submetidos a gastroplastia por laparotomia, com ou sem reconstrução em “Y de Roux”.

Todos os pacientes que seriam submetidos a cirurgia bariátrica durante a duração do estudo foram entrevistados pela equipe de pesquisa para avaliar a possibilidade de participarem do estudo. Foi explicado o propósito desta pesquisa e deixada clara sua participação opcional. O TCLE era lido com o paciente e era perguntado se havia alguma dúvida.

3.3 – Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- Pacientes de ambos os sexos submetidos a cirurgia bariátrica laparotômica;

- Com idade entre 18 e 70 anos;
- Com estado físico de acordo com a classificação da “American Society of Anesthesia” (ASA) de III.

3.4 – Crítérios de Exclusão

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- Recusa do paciente em participar do estudo;
- Antecedente de cardiopatia ou doença coronariana diagnosticada;
- Anormalidades de condução cardíaca no eletrocardiograma (ECG), incluindo arritmias e intervalo QT no ECG com duração de 450 ms ou maior;
- Clearance de creatinina inferior a 60 ml.min⁻¹;
- Antecedente psiquiátrico diagnosticado de transtorno de humor ou de personalidade;
- Uso pré-operatório de opioides;
- História de abuso de álcool, fármacos psicotrópicos ou substâncias ilícitas;
- História de alergia a qualquer medicamento utilizado durante o estudo.

3.5 – Distribuição dos Pacientes em Grupos

Após se enquadrarem em todos os critérios de inclusão, não se enquadrarem em nenhum critério de exclusão e concordarem em participar do estudo, os pacientes eram aleatoriamente distribuídos entre dois grupos. Um para receber fentanil como opioide durante a anestesia e outro para receber metadona. Foi usada uma sequência gerada em um gerador de sequências aleatórias (<https://www.randomizer.org>) para a divisão nos dois grupos. Apenas um pesquisador não-cego tinha acesso a esta distribuição, o qual também não se envolveu em nenhuma etapa do cuidado ao paciente ou coleta de dados, não estando disponível a nenhum pesquisador ou outro

profissional relacionado ou não à atenção ao paciente.

Foi usado o desfecho primário para calcular o tamanho da amostra. Estipulou-se que uma redução de 40% do consumo de opioide no período pós-operatório seria considerado como resultado clinicamente significativo, usando como referência outros estudos anteriores (6–20). Cinquenta e seis pacientes eram necessários para a detecção da diferença escolhida, com desvio padrão de 6%. O cálculo levou em conta um poder de teste de 80% e nível de significância de 5%.

3.6 – Técnica Anestésica

Após a divisão em grupos, um “pesquisador não-cego” preparava as soluções de pesquisa em três seringas diferentes. Uma das seringas continha a dose de indução de metadona com 0,15 mg/kg ou fentanil 6 µg/kg e estava identificada como “opioide indução”. Outras duas seringas continham doses adicionais do opioide usado na indução e estavam identificadas como “opioide *bolus*”. Cada 5mL da solução de “opioide *bolus*” era correspondente a 0,05 mg/kg de metadona ou 2 µg/kg de fentanil. Tais doses de fentanil e metadona são consideradas equipotentes (81–83). Todas as seringas de indução e de *bolus* tinham apresentação visual final idêntica, não sendo possível sua diferenciação pelos outros pesquisadores. O pesquisador “não-cego” não participou de nenhuma outra etapa no cuidado ao paciente ou coleta de dados nos períodos pré-operatório, intraoperatório ou pós-operatório. O peso utilizado para cálculo dos volumes foi o peso ideal corrigido, calculado como o peso ideal acrescido de 20% da diferença entre o peso ideal e o peso real. O peso ideal neste estudo foi calculado pela fórmula de Robinson, considerada a forma mais precisa para o cálculo de peso ideal (84,85). Foi realizada e registrada visita pré-operatória de todos os pacientes, sendo coletados dados clínicos de interesse para o procedimento anestésico-cirúrgico de acordo com os protocolos da instituição e da pesquisa.

Após entrada em sala cirúrgica, todos os pacientes foram monitorizados com eletrocardioscopia, pressão arterial invasiva e oximetria

de pulso. Após a indução anestésica foram utilizados ainda capnografia com forma de onda, analisador de gases e temperatura esofágica. Na indução anestésica foi utilizado midazolam 3 mg, todo o opioide da seringa “opioide indução”, contendo 0,15 mg/kg de metadona ou 6 µg/kg de fentanil, propofol titulado para a perda de consciência e cisatracúrio 0,15 mg/kg. Para o cisatracúrio foi utilizado o peso real ou peso total do paciente.

A manutenção da anestesia foi feita com sevoflurano na dose de 1 concentração alveolar mínima (CAM) e *bolus* repetidos de cisatracúrio para otimizar o relaxamento cirúrgico. Hipotensão com valores de pressão arterial média 20% ou menores que a pressão inicial (PA) eram tratados com *bolus* de metaraminol (0,5 mg) ou efedrina (5 mg) conforme indicação clínica. Hipertensão com qualquer valor de PA média acima do valor inicial era tratada com um *bolus* de 5 mL da seringa etiquetada como “opioide *bolus*”. Esse volume continha 0,05 mg/kg de metadona ou 2 µg/kg de fentanil. O opioide utilizado como bolus era o mesmo utilizado para indução em todos os pacientes.

Adjuvantes foram utilizados para otimizar a analgesia multimodal e prevenir náuseas e vômitos no período pós-operatório (NVPO) no início e ao final do procedimento. No início de todos os procedimentos eram administrados pantoprazol 40 mg, dexametasona 4 mg e cetoprofeno 100mg endovenosos. Ao final eram administrados dipirona 2 g, ondansetrona 4 mg e morfina 3 mg endovenosos. Uma incisão na linha média do abdome superior foi feita pela equipe de cirurgia em todos os pacientes para acesso cirúrgico e foi infiltrada com 20 mL de ropivacaína 0,375% ao final do procedimento pela equipe cirúrgica. Antes de extubados, todos os pacientes receberam neostigmina 30 µg/kg e atropina 15 µg/kg. Após a extubação, se houvesse sinais de hipoventilação, definida na pesquisa como frequência respiratória de 8 incursões por minuto ou menos, era aplicada pressão positiva de via aérea por 15 minutos. Se não houvesse resposta clínica a essa medida, um *bolus* de 40 µg de naloxona era administrado a cada 2 minutos até a reversão do quadro de hipoventilação.

Todas as cirurgias foram realizadas pela mesma equipe cirúrgica, com

experiência na técnica cirúrgica de escolha. Todas as anestесias foram realizadas pela mesma equipe anestésica, composta por anesthesiologistas com experiência nesse procedimento, e acompanhadas por um pesquisador cego para garantir a aplicabilidade do protocolo. Os fármacos e materiais utilizados no protocolo foram fornecidos pela Divisão de Farmácia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e já fazem parte dos fármacos padronizados na instituição que podem ser utilizados nos procedimentos anestésicos e período perioperatório.

3.7 – Analgesia Pós-operatória

Todos os pacientes foram encaminhados à sala de recuperação pós-anestésica (RPA) com bomba de ACP (Hospira, Gemstar 7 Therapy®) instalada ainda na sala cirúrgica e com orientações de como usar esse dispositivo pela equipe de anestesia. Todas as bombas de ACP continham morfina 1 mg/ml (0,1%) e foram programadas sem fluxo ou infusão contínua, com *bolus* de 2 ml, intervalo de bloqueio entre doses de 5 minutos e limite de uso em 4 horas de 30 ml. Foi prescrita também dipirona 2 g a cada 6 horas para todos os pacientes.

Na RPA os pacientes foram monitorados com eletrocardioscopia, oxímetro de pulso e pressão arterial não invasiva. Conforme rotina do serviço todos os pacientes receberam oxigenioterapia por cateter nasal de oxigênio 2 L/min e foram reavaliados a cada 15 minutos quanto à necessidade de manutenção da oxigenioterapia pela equipe de RPA. Todos os pacientes permaneceram na RPA por pelo menos 2 horas antes de serem encaminhados à enfermaria. Quando surgiam dúvidas sobre a analgesia os pacientes eram novamente orientados sobre o uso da ACP pela equipe de enfermagem do local de internação ou por um dos pesquisadores.

3.8 – Avaliação de Desfechos

Pacientes tiveram sua dor avaliada pela escala visual analógica (EVA), uma linha numerada entre 0 e 10 na qual era pedido que o paciente apontasse para um número que melhor representasse sua dor. Os pacientes eram esclarecidos que “0” significava nenhuma dor e “10” o máximo de intensidade de dor que poderiam imaginar. A escala de Sedação e Agitação de Richmond (RASS) foi usada para avaliar a sedação, enquanto outros efeitos adversos eram obtidos por meio de sinais e sintomas relatados pelos pacientes e pesquisados durante as visitas.

Foram realizadas visitas após 2 h, 6 h, 24 h, 48 h, e 72 h no período pós-operatório. Se o paciente se queixava de dor, as equipes de assistência e pesquisadores eram orientados a lembrar o paciente que havia a ACP disponível para uso. A ACP foi substituída por resgates de morfina endovenosos a partir das 48 horas de sua instalação, a não ser que o paciente necessitasse da mesma por dor moderada a intensa após este período.

O desfecho primário foi o consumo de morfina medido em miligramas nos tempos 2 h, 6 h, 24 h, 48 h, e 72 h após a cirurgia. Desfechos secundários foram os escores de dor (EVA) ao repouso e ao esforço (quando era pedido ao paciente que fizesse esforço de tosse), efeitos adversos relacionados ao uso de opioides (náusea, vômitos, prurido, retenção urinária e necessidade de oxigênio suplementar) e escore de sedação pela escala de RASS. Oxigênio suplementar era instalado se a saturação de O₂ medida por oxímetro de pulso fosse de 92% ou inferior. Os efeitos adversos foram pesquisados 10 minutos após a extubação, além de 2 h, 6 h, 24 h, 48 h, e 72 h após a cirurgia. Foi investigada ainda a satisfação do paciente com a analgesia pós-operatória 24 h, 48 h e 72 horas após a cirurgia com uma escala que variava entre 0 e 10. Os pacientes eram orientados que “0” significava completamente insatisfeito e “10” completamente satisfeito.

Três meses após a cirurgia os pacientes foram avaliados sobre a presença de dor espontânea, dor evocada, disestesia ou parestesia na área de cicatriz operatória. Os pacientes eram questionados se sentiam dor ou alguma sensação desagradável na região da cirurgia. Dor evocada foi avaliada pela palpação manual ao redor da área de cicatriz pelos pesquisadores, enquanto parestesia foi avaliada por teste tátil e de temperatura utilizando-se de um algodão com álcool. Mesmo durante o período pós-operatório todos os profissionais envolvidos na assistência e coleta de dados não sabiam a qual grupo o paciente pertencia.

3.9 – Análise Estatística

Médias foram comparadas usando o teste T de Student para dados com distribuição normal (teste de Kolmogorov-Smirnov), e medianas foram comparadas usando o teste de Kruskal-Wallis para dados sem distribuição normal (86). O teste de Fisher foi usado para comparar proporções. O teste ANOVA com análise de variância bidirecional foi conduzido com correção de Bonferroni para comparações múltiplas (87). Os testes estatísticos foram bilaterais e realizados com nível de significância de 0,05 no software IBM SPSS®.

4 – RESULTADOS

Um total de 56 pacientes foram programados para serem incluídos no estudo. No entanto, ao longo da coleta de dados, dois padrões claramente diferentes de consumo de morfina foram observados, com alguns pacientes usando doses muito baixas de morfina, enquanto outros utilizavam doses elevadas no período pós-operatório. Por isso, uma análise preliminar foi feita por um pesquisador “não-cego” durante a coleta de dados. Esta análise mostrou resultados estatisticamente relevantes e o recrutamento foi interrompido, por não se considerar ético expor um grupo de pacientes a receber doses maiores de morfina para o controle da dor. Assim, o final da coleta deu-se com 32 pacientes, 16 no grupo Metadona (M) e 16 no grupo Fentanil (F) (Figura 1 – Fluxograma do estudo formato CONSORT).

Figura 1

Figura 1: fluxograma do estudo (formato CONSORT).

Ambos os grupos apresentaram perfil demográfico e características clínicas similares (Tabela 1 – Características dos pacientes). No período intraoperatório, a necessidade do uso de doses adicionais de opioide além da indução foi similar entre os dois grupos, bem como a duração da anestesia, o tempo para despertar, o uso de propofol durante a indução, hidratação intraoperatória e as doses de vasopressor necessárias para tratar hipotensão intraoperatória. Dez minutos após a extubação não havia diferença entre os escores de sedação (RASS), embora os pacientes do grupo F apresentassem mais frequentemente queixas de dor e náusea nessa avaliação, enquanto nenhum paciente do grupo M apresentou dor na avaliação perioperatória (Tabela 2 – Período perioperatório). Ainda na avaliação perioperatória de 10 minutos após a extubação, nenhum paciente havia apresentado vômito ou prurido. Dois pacientes necessitaram do uso de naloxona na dose de 40 µg, um do grupo F e um do grupo M.

Tabela 1

	Grupo F	Grupo M
N	16	16
Gênero Feminino (n e %)	13 (81,2%)	11 (68,7%)
Idade (anos)	43,2 ± 11,0	46,2 ± 13,3
Índice de massa corporal (kg.m ⁻²)	44,2 ± 9,4	47,6 ± 5,7
Antecedente de tabagismo	5 (31,2%)	7 (43,7%)
Antecedente de alcoolismo	0	0
Hipertensão	10 (62,5%)	12 (75%)
Hipertensão refratária *	5 (31,2%)	5 (31,2%)
Diabetes mellitus insulínodépendente	2 (12,5%)	1 (6,2%)
Diabetes mellitus não insulínodépendente	6 (37,5%)	6 (37,5%)
Doença tireoidiana	4 (25%)	2 (12,5%)
Dislipidemia	5 (31,2%)	6 (37,5%)
Apnéia do sono	2 (12,5%)	3 (18,7%)
Dor crônica osteomuscular **	6 (37,5%)	5 (31,2%)
Pontuação na escala de APFEL para náusea e vômitos	2,5 [2 – 3]	2,3 [2 – 3]

Tabela 1: características dos pacientes. Dados são descritos como média ± desvio padrão (se distribuição normal); mediana [mínimo – máximo] (se distribuição não-normal); ou número de pacientes (%).

* Hipertensão refratária: hipertensão arterial sistêmica que mantém-se não controlada (valores de 140 x 90 mmHg ou maior) apesar de uso regular de pelo menos dois fármacos anti-hipertensivos em dose otimizada e com pelo menos 1 mês após o último ajuste de dose.

** Dor por mais de 3 meses. Foram referidos como locais de dor pelos pacientes os joelhos (18% de n= 32), coluna lombar (15% de n= 32) e quadril (9% de n= 32). Pacientes com história de uso de opioide não foram incluídos no estudo (critérios de exclusão).

Tabela 2

	Grupo F (n=16)	Grupo M (n=16)	p
Volume necessário de opioides após a indução (mL) *	25,3 ± 7,2	21,6 ± 6,8	0,14
Duração de anestesia (min)	250,0 [220 – 310]	250,0 [220 – 300]	0,73
Tempo para o despertar (min)	16,4 ± 3,0	16,8 ± 4,1	0,77
Dose de propofol durante a indução (mg)	130 ± 39,8	141,9 ± 54,7	0,49
Bolus de vasopressores necessários (n) **	2 [0 – 12]	0,5 [0 – 10]	0,16
Volume de cristalóide no intraoperatório (mL)	1900 ± 468,7	1887 ± 332,4	0,93
Escala de RASS 10 minutos após a extubação (-5 a +4)	-1,0 [-4 – 0]	-1,1 [-3 – 0]	0,23
Escala de Dor 10 minutos após a extubação (0-10)	0 [0 – 7]	0 [0 – 0]	0,003
Pacientes que apresentaram náusea ou vômito após 10 minutos da extubação (n)	6 (37,5%)	0	0,02

Tabela 2: período perioperatório. Dados são descritos como média ± desvio padrão (se distribuição normal); mediana [mínimo – máximo] (se distribuição não-normal); ou número de pacientes (%).

* Mililitros de uma solução padronizada de opioide (metadona ou fentanil) para o volume final idêntico. Cada 5 mL continha metadona 0,05 mg/kg ou fentanil 2 mcg/kg.

** *Bolus* padronizados de metaraminol ou efedrina.

Quanto ao desfecho primário, pacientes do grupo F tiveram um consumo médio de morfina no período pós-operatório de 6,5 mg até 2 h (Intervalo de Confiança – IC 95% – 3,2 a 9,7); de 12,5 mg entre 2 h e 6 h após a cirurgia (IC 95% 7,4 a 17,1); de 13,5 mg entre 6 h e 24h (IC 95% 8,3 a 18,7); de 16,6 mg entre 24 h e 48 h (IC 95% 6,1 a 27,2); e de 4,2 mg entre 48 h e 72h (IC 95% -0,3 a 8,6). Pacientes do grupo M tiveram um consumo médio de morfina no período pós-operatório de 0,1 mg até 2 h (IC 95% -0,1 a 0,4); de 0,9 mg entre 2 h e 6 h após a cirurgia (IC 95% 0,2 a 1,6); de 3,1 mg entre 6 h e 24h (IC 95% 1,9 a 4,4); de 2,1 mg entre 24 h e 48 h (IC 95% 0,8 a 3,4); e de 0,2 mg entre 48 h e 72h (IC 95% -0,1 a 0,6) (Tabela 3 – Consumo morfina PO).

Tabela 3

	Grupo F: Média (IC95%) (n=16)	Grupo M: Média (IC95%) (n=16)	Grupo F x Grupo M (Diferença média) (IC95%)	p*
Consumo de morfina: 2h PO (mg)	6,5 (3,2 a 9,7)	0,1 (-0,1 a 0,4)	6,4 (3,1 a 9,6)	< 0,001
Consumo de morfina: 6h PO (mg)	12,5 (7,4 a 17,1)	0,9 (0,2 a 1,6)	11,4 (6,5 a 16,2)	< 0,001
Consumo de morfina: 24h PO (mg)	13,5 (8,3 a 18,7)	3,1 (1,9 a 4,4)	10,4 (5,0 a 15,7)	< 0,001
Consumo de morfina: 48h PO (mg)	16,6 (6,1 a 27,2)	2,1 (0,8 a 3,4)	14,5 (3,9 a 25,1)	0,01
Consumo de morfina: 72h PO (mg)	4,2 (-0,3 a 8,6)	0,2 (-0,1 a 0,6)	3,9 (-0,5 a 8,4)	0,08

Tabela 3: consumo de morfina no PO.

* Teste de Bonferroni.

Quando se comparam os dois grupos, os pacientes do grupo F tiveram um consumo médio de morfina maior em relação aos pacientes do grupo M entre a extubação e 2 h após a cirurgia (Diferença média – DM 6,4 mg; IC 95% 3,1 a 9,6; $p<0,001$); entre 2 h e 6 h após a cirurgia (DM 11,4 mg; IC 95% 6,5 a 16,2; $p<0,001$); entre 6 h e 24 h após a cirurgia (DM 10,4 mg; IC 95% 5,0 a 15,7; $p<0,001$); e entre 24h e 48 h após a cirurgia (DM 14,5 mg; IC 95% 3,9 a 25,1; $p=0,01$). Não houve diferença estatisticamente relevante entre os grupos no consumo de morfina entre 48 h e 72 h após a cirurgia (DM 3,9 mg; IC 95% -0,5 a 8,4; $p=0,08$) (Figura 2 – Consumo de morfina no PO).

Figura 2

Figura 2: Consumo de morfina no PO (gráfico comparativo dos dois grupos)

Dados são média (segmento de reta preto horizontal); Intervalo de confiança 95% (gráfico “bloxpot” azul ou verde); intervalo mínimo e máximo (seguimento de reta preto vertical).

Os pacientes do grupo F tiveram maiores escores de dor ao esforço de tosse que os pacientes do grupo M. A diferença média dos escores de dor na escala EVA entre os pacientes do grupo F e grupo M ao esforço foi de 5,3 (IC 95% 4,1 a 6,5; $p<0,001$) em 2h de período pós-operatório; 3,4 (IC95% 2,4 a 4,5; $p<0,001$) em 6 h de período pós-operatório; 2,6 (IC 95% 1,3 a 3,9; $p<0,001$) em 24 h de período pós-operatório; 1,2 (IC 95% 0,3 a 2,2; $p=0,02$) em 72 h de período pós-operatório. Na avaliação de 48 h (DM 1,1; IC95% - 0,1 a 2,2; $p=0,05$) não houve diferença relevante entre os grupos (Tabela 4 – Escores de dor ao esforço entre 2 h e 72 h PO). Os dados de intensidade de dor ao esforço em cada grupo são apresentados na Figura 3 (Dor ao esforço entre 2 h e 72 h PO).

Tabela 4

	Grupo F: Média (IC95%) (n=16)	Grupo M: Média (IC95%) (n=16)	Grupo F x Grupo M (Diferença média) (IC95%)	p*
Dor ao esforço 2h PO (0-10)	5,9 (4,8 a 7,0)	0,6 (0,1 a 1,1)	5,3 (4,1 a 6,5)	< 0,001
Dor ao esforço 6h PO (0-10)	4,5 (3,7 a 5,4)	1,1 (0,5 a 1,7)	3,4 (2,4 a 4,5)	< 0,001
Dor ao esforço 24h PO (0-10)	4,5 (3,5 a 5,4)	1,9 (1,1 a 2,8)	2,6 (1,3 a 3,9)	< 0,001
Dor ao esforço 48h PO (0-10)	2,9 (2,0 a 3,7)	1,7 (1,0 a 2,5)	1,1 (-0,1 a 2,2)	0,05
Dor ao esforço 72h PO (0-10)	2,3 (1,5 a 3,1)	1,1 (0,5 a 1,6)	1,2 (0,3 a 2,2)	0,02

Tabela 4: escores de dor ao esforço entre 2 h e 72 h PO.

* Teste de Bonferroni.

Figura 3

Figura 3: Dor ao esforço entre 2h e 72h PO (gráfico comparativo dos dois grupos)
 Dados são média (segmento de reta preto horizontal); Intervalo de confiança 95% (gráfico “bloxpot” azul ou verde); intervalo mínimo e máximo (seguimento de reta preto vertical).

Os pacientes do grupo F também tiveram maiores escores de dor ao repouso que os pacientes do grupo M. A diferença média dos escores de dor na escala EVA entre os pacientes do grupo F e grupo M ao repouso foi de 3,1 (IC95% 1,9 a 4,2) em 2h após a cirurgia; 2,4 (IC 95% 1,5 a 3,3; $p < 0,001$) em 6 h após a cirurgia; 0,9 (IC 95% 0,2 a 1,5; $p = 0,001$) em 24 h após a cirurgia. Nas avaliações de 48 h (DM 0,2; IC 95% -0,1 a 0,6; $p = 0,13$) e 72 h (DM 0,1; IC 95% -0,1 a 0,4; $p = 0,3$) não houve diferença relevante entre os grupos (Tabela 5 – Escores de dor ao repouso entre 2 h e 72 h PO). Os dados de intensidade de dor ao repouso em cada grupo são apresentados na Figura 4 (Dor ao repouso entre 2 h e 72 h PO).

Tabela 5

	Grupo F: Média (IC95%) (n=16)	Grupo M: Média (IC95%) (n=16)	Grupo F x Grupo M (Diferença média) (IC95%)	p*
Dor ao repouso 2h PO (0-10)	3,1 (1,9 a 4,2)	0 (0,0 a 0,0)	3,1 (1,9 a 4,2)	< 0,001
Dor ao repouso 6h PO (0-10)	2,5 (1,6 a 3,4)	0,1 (-0,1 a 0,2)	2,4 (1,5 a 3,3)	< 0,001
Dor ao repouso 24h PO (0-10)	0,9 (0,2 a 1,5)	0 (0,0 a 0,0)	0,9 (0,2 a 1,5)	0,001
Dor ao repouso 48h PO (0-10)	0,2 (-0,1 a 0,6)	0 (0,0 a 0,0)	0,2 (-0,1 a 0,6)	0,13
Dor ao repouso 72h PO (0-10)	0,1 (-0,1 a 0,4)	0 (0,0 a 0,0)	0,1 (-0,1 a 0,4)	0,30

Tabela 5: escores de dor ao repouso entre 2 h e 72 h PO.

* Teste de Bonferroni.

Figura 4

Figura 4: Dor ao repouso entre 2h e 72h PO (gráfico comparativo dos dois grupos)

Dados são média (segmento de reta preto horizontal); Intervalo de confiança 95% (gráfico “bloxpot” azul); intervalo mínimo e máximo (seguimento de reta preto vertical).

Nesta tabela os IC95% e intervalos mínimos e máximos do grupo Metadona foram todos de zero ou próximo ao zero, descaracterizando o gráfico “bloxpot” e aparecendo como um segmento de reta em zero.

Náuseas e vômitos foram mais frequentes em pacientes do grupo F quando comparados aos do grupo M. Náusea no período pós-operatório ocorreu em 75% dos pacientes do grupo F e em 6,25% dos pacientes do grupo M ($p=0,001$). Vômitos no período pós-operatório ocorreram em 31,25% dos pacientes do grupo F e não ocorreu em nenhum paciente do grupo M ($p=0,001$). Quanto aos demais efeitos adversos do uso de opioide não houve diferença entre os grupos para prurido (25% no grupo F e 0% no grupo M; $p=0,1$); necessidade do uso de oxigenioterapia na avaliação 2 h após a cirurgia (87,5% no grupo F e 68,75% no grupo M; $p=0,39$) e em 6 h após a cirurgia (25% no grupo F e 12,5% no grupo M; $p=0,65$); escore de sedação de RASS menor que zero em 2 h no período pós-operatório (62,5% no grupo F e 31,25% no grupo M; $p=0,16$) e em 6 h no período pós-operatório (12,5%

em ambos os grupos; $p=1$). (Tabela 6 – Efeitos adversos relacionados ao uso de opioides). Nenhum paciente necessitou de oxigenioterapia suplementar nas avaliações de 24 h, 48 h e 72 h. Todos os pacientes pontuaram o valor de zero no escore de RASS nas avaliações de 24 h, 48 h e 72 h. Em nenhum momento os pacientes tiveram pontuação maior que zero ou menor que -2. Não houve casos de retenção urinária em nenhum dos dois grupos.

Tabela 6

	Grupo F (n=16)	Grupo M (n=16)	p *
Náusea	12 (75%)	1 (6,25%)	0,001
Vômitos	5 (31,25%)	0	0,001
Prurido	4 (25%)	0	0,10
Necessidade de O2 suplementar 2h PO	14 (87,5%)	11 (68,75%)	0,39
Necessidade de O2 suplementar 6h PO	4 (25%)	2 (12,5%)	0,65
Escore de RASS menor que 0 em 2h PO	10 (62,5%)	5 (31,25%)	0,16
Escore de RASS menor que 0h em 6h PO	2 (12,5%)	2 (12,5%)	1

Tabela 6: efeitos adversos relacionados ao uso de opioides. Os dados são mostrados em números absolutos (%).

* Teste “Fisher’s Exact Test”.

Quanto à satisfação do paciente, a pontuação mediana em uma escala de zero a 10 foi menor no grupo F se comparado ao grupo M em 24 h ($p=0,004$); 48 h ($p=0,015$); e 72 h ($p=0,015$) no período pós-operatório (Tabela 7 – Escore de satisfação dos pacientes entre 24 h e 72 h PO).

Tabela 7

	Grupo F: mediana [mín. – máx.]	Grupo M: mediana [mín. – máx.]	p*
Escore de satisfação com a analgesia 24h PO	8,5 [6 – 10]	10 [9 – 10]	0,004
Escore de satisfação com a analgesia 48h PO	9,0 [6 – 10]	10 [9 – 10]	0,015
Escore de satisfação com a analgesia 72h PO	9,5 [7 – 10]	10 [9 – 10]	0,015

Tabela 7: escore de satisfação dos pacientes no período pós-operatório entre 24 h e 72 h PO. Dados são mostrados como mediana [mín. – máx.].

* Teste de Kruskal-Wallis.

Na avaliação de três meses após a cirurgia, ambos os grupos apresentaram escores similares de dor ao repouso ($p=0,6$), dor ao esforço de tosse ($p=0,39$) e sintomas de disestesia ($p=1$). No entanto, o grupo F teve 56% dos pacientes com dor evocada à palpação de cicatriz cirúrgica enquanto o grupo M teve 12,5% ($p=0,02$).

5 – DISCUSSÃO

Apesar dos avanços das técnicas analgésicas e anestésicas e constante pesquisa científica sobre o assunto, a dor pós-operatória ainda é atualmente muito prevalente e com manejo nem sempre satisfatório. As melhores evidências para manejo de dor após procedimentos cirúrgicos estão relacionadas ao uso de analgesia multimodal, principalmente em cirurgias com alto potencial algico. Uma das estratégias para o uso da analgesia multimodal pode ser o uso de metadona como opioide durante a anestesia, dadas suas características farmacológicas diferentes de outros opioides. A metadona vem sendo usada com sucesso para diversos procedimentos cirúrgicos, como na cirurgia cardíaca (10,11), cirurgias ortopédicas (7–9) e de coluna vertebral (6,19), videolaparoscopia (12), cirurgias ginecológicas (13,14), cirurgias ambulatoriais (20), cirurgia em população pediátrica (16) e outras cirurgias de grande porte (18).

Uma doença que vem se tornando mais prevalente nas últimas décadas pelo estilo de vida da população atual é a obesidade, gerando o crescimento do número de intervenções cirúrgicas nessa população. Até o momento, não havia estudo sobre a eficácia do uso da metadona no período intraoperatório especificamente para pacientes obesos. Este estudo mostrou que o uso intraoperatório de metadona endovenosa foi eficaz em reduzir o consumo de opioides no período pós-operatório, reduziu escores de dor ao repouso e ao esforço, levou a menor incidência de náusea e vômitos e proporcionou melhores índices de satisfação dos pacientes.

Os pacientes que receberam Fentanil ou Metadona durante a anestesia foram submetidos ao mesmo procedimento cirúrgico e tinham características similares. As variáveis intraoperatórias como o consumo de opioides após a indução, necessidade de uso de vasopressor, hidratação intraoperatória, duração da anestesia e tempo de despertar também apresentaram resultados similares entre os grupos. A cirurgia bariátrica laparotômica foi escolhida por conveniência, dado que era a cirurgia mais frequentemente realizada em obesos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo à época do estudo. Foi

padronizado um protocolo de anestesia geral com Metadona como fármaco de pesquisa e com Fentanil como controle nas doses habitualmente já realizadas neste serviço durante a anestesia. Não foi indicado bloqueio de neuroeixo pois os pacientes recebiam doses profiláticas de heparina de baixo peso molecular no pré-operatório para reduzir o risco de trombose. Como analgesia regional foi utilizada a infiltração de ferida operatória ao final da cirurgia.

O desfecho primário foi o consumo de morfina no período pós-operatório. Os pacientes do grupo fentanil tiveram maior necessidade do consumo de opioides até 48 h após a cirurgia. A diferença foi ainda maior que os 40% estimados inicialmente e utilizados para calcular o tamanho da amostra do estudo. A redução do consumo de opioide com o uso de metadona está em acordo com outros ensaios clínicos que utilizaram a metadona como único opioide para indução e manutenção anestésica para pacientes não obesos (6,11,13).

Um dos desfechos secundários estudados foi dor ao repouso e durante o esforço de tosse. Os pacientes do grupo fentanil referiram maior intensidade de dor ao repouso em relação ao grupo metadona desde a primeira avaliação, que ocorreu 10 minutos após a extubação, até 24 h após a cirurgia. Os pacientes que receberam fentanil também referiram maior intensidade de dor ao esforço de tosse nas avaliações até 72 h após a cirurgia, exceto na avaliação de 48 h quando é possível verificar uma tendência a maior intensidade de dor, mas não estatisticamente significativa ($p=0,05$). Apesar de os pacientes terem à sua disposição nos primeiros dias os resgates de morfina endovenosos por ACP, a maior solicitação de *bolus* de opioide do grupo F no período pós-operatório não foi suficiente para igualar os escores de dor em ambos os grupos nas avaliações pós-operatórias. De fato, a redução da dor pós-operatória associada ao uso da metadona já foi relatada em estudos com outras populações (6,11,13).

Os pacientes do grupo F também apresentaram mais efeitos adversos relacionados ao uso de opioides. Na avaliação realizada 10 minutos após a extubação, os pacientes que receberam fentanil apresentavam mais

frequentemente queixas de náusea. Nas demais avaliações, os pacientes deste grupo apresentaram mais náuseas e vômitos no período pós-operatório. O uso de opioides neste período está relacionado ao aumento da incidência de náuseas e vômitos e atualmente são estudadas estratégias que reduzam seu uso após os procedimentos cirúrgicos (88). Dado que os pacientes do grupo fentanil utilizaram mais os resgates de morfina da ACP, era esperada maior incidência de eventos adversos relacionados ao uso de opioide neste grupo.

Neste estudo, apenas os efeitos adversos náusea e vômitos tiveram uma redução significativa, no entanto, há evidência que o menor uso de opioides após a cirurgia tem potencial para reduzir a incidência também de outros efeitos relacionados aos opioides como tremores, íleo prolongado e retenção urinária (88). Após a cirurgia os pacientes foram mantidos em RPA monitorizados com cardioscopia contínua por, pelo menos, duas horas e não houve evidência de arritmias ou alterações do intervalo QT durante esse período em nenhum paciente, demonstrando a segurança no uso da metadona nas doses utilizadas no estudo. Na maioria dos estudos que comparam o uso da metadona com outros opioides durante a anestesia não foi demonstrada redução de efeitos adversos no grupo que utilizou metadona (6,11,13,14). No entanto, em outro estudo houve redução de náuseas e vômitos no grupo que usou metadona em comparação com o grupo que usou fentanil; sem no entanto haver diferença entre os grupos em relação ao ritmo cardíaco ou distúrbios de condução cardíaca (10).

A satisfação com a analgesia também foi maior nos pacientes do grupo metadona nas avaliações de 24 h a 72 h após a cirurgia. Atribuiu-se esse resultado à melhor analgesia no grupo metadona, já comentada anteriormente, que resultou em maior satisfação com a analgesia. Mesmo no grupo F, o índice de satisfação foi alto, provavelmente, um reflexo da pronta disponibilidade de resgates para dor através do uso da ACP. Outro estudo comparou a satisfação dos pacientes com a analgesia utilizando metadona ou fentanil encontrando diferença relevante entre os grupos à favor da metadona (11). No entanto, no estudo mencionado, a analgesia pós-

operatória foi realizada sob demanda e também utilizando hidrocodona oral associada à paracetamol por via oral, portanto, de qualidade inferior à técnica de analgesia controlada pelo paciente, utilizada no presente estudo.

O resultado favorável à metadona em termos de redução do consumo de opioide, diminuição da dor pós-operatória, diminuição de efeitos adversos e melhor satisfação pode ser o resultado de uma combinação de fatores. Metadona é um opioide de meia vida de eliminação prolongada (entre 13 e 50 horas) (9,56,57) se comparada ao fentanil (entre 8 e 10 horas) (89), o que pode resultar em um efeito analgésico da metadona mantido por mais tempo após sua administração. Ainda, o fentanil tem efeito analgésico por ação em MOR, enquanto a metadona é, principalmente, um agonista MOR, mas também antagoniza glutamato bloqueando o canal receptor de NMDA no corno dorsal da medula e inibe a recaptação de noradrenalina e serotonina no sistema nervoso central (57). Tais diferenças favorecem o efeito analgésico da metadona comparado ao fentanil.

Este é o primeiro estudo com uso de metadona intraoperatória a realizar avaliação da dor crônica pós-operatória. A avaliação foi realizada três meses após a cirurgia, tempo superior ao de dois meses, que é considerado na definição de dor crônica pós-operatória (2,26,45,46,90). Não houve diferenças nas queixas de dor espontânea ou disestesia entre os grupos. No entanto, um menor número de pacientes do grupo M relatou dor evocada à palpação de cicatriz cirúrgica, sugerindo efeito relacionado ao uso da metadona sobre este aspecto da dor crônica pós-operatória.

Existe evidência de que o melhor controle da dor aguda leva a menor incidência de dor crônica no período pós-operatório, em consonância com o efeito aqui observado com a metadona (91). Deve-se ressaltar que o cálculo do tamanho da amostra foi realizado a partir do desfecho primário de consumo de morfina no período pós-operatório, e não para avaliação deste desfecho secundário, dor crônica pós-operatória. Portanto, estudos desenhados especificamente para este fim devem ser realizados para se entender os efeitos de longo prazo das diferentes estratégias de analgesia multimodal, e, no caso específico, da metadona intraoperatória.

Neste estudo atual, o recrutamento de pacientes foi encerrado antes de ser atingida a amostragem inicial proposta em função dos resultados obtidos na análise estatística preliminar. A análise foi realizada pois foram identificados dois padrões com grande diferença em consumo de morfina no período pós-operatório, sendo que alguns pacientes chegaram a não consumir resgate de morfina após a cirurgia, o que era incomum para pacientes submetidos a esta cirurgia, segundo a experiência prévia deste centro de cirurgia bariátrica.

A análise parcial foi realizada por um pesquisador não-cego que não havia participado em momento algum do estudo, tanto na coleta de dados, como na intervenção clínica nos pacientes, não comprometendo, assim, o cegamento do estudo. A opção pela interrupção deu-se por dilema ético enfrentado pela equipe de pesquisa, sendo colocada a questão: “É adequado proporcionar a um grupo de pacientes um tratamento claramente inferior a outro?” Os pesquisadores entenderam que frente à significativa diferença encontrada na análise seria melhor encerrar o estudo.

O uso da metadona na população de obesos pode ser criticado por seu perfil farmacológico altamente lipofílico e sua meia-vida de eliminação longa e variável; além de ser uma população com maior propensão à apneia do sono e obstrução de vias aéreas superiores. Os resultados deste estudo sugerem que o uso da metadona como opioide durante cirurgia bariátrica laparotômica em pacientes obesos foi seguro e eficaz na redução do consumo de opioides e da dor pós-operatória, além de reduzir efeitos adversos relacionados ao uso de opioides e levar a melhor satisfação do paciente neste período.

6 – CONCLUSÕES

A administração intraoperatória de metadona na dose de indução de 0,15 mg/kg e doses de manutenção de 0,05 mg/kg, quando comparada a doses equivalentes de fentanil, em pacientes obesos submetidos a cirurgia bariátrica laparotômica:

- reduziu o consumo de morfina no período pós-operatório;
- reduziu escores de dor ao repouso e ao esforço;
- resultou em menor incidência de náuseas e vômitos;
- resultou em maior satisfação dos pacientes;
- a dor evocada após três meses da cirurgia foi menor.

7 – REFERÊNCIAS

1. Chapman CR, Vierck CJ. The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *J Pain*. 2017;18(4):359.e1-359.e38.
2. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJM, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013;118(4):934–44.
3. Chou R, Gordon DB, De Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of postoperative pain: A clinical practice guideline from the American pain society, the American society of regional anesthesia and pain medicine, and the American society of anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive commi. *J Pain*. 2016;17(2):131–57.
4. Sunilkumar MM, Lockman K. Practical Pharmacology of Methadone: A Long-acting Opioid. *Indian J Palliat Care*. 2018;24(Suppl 1):S10–4.
5. Inturrisi CE. Pharmacology of methadone and its isomers. *Minerva Anesthesiol*. 2005;71(7–8):435–7.
6. Gottschalk A, Durieux ME, Nemergut EC. Intraoperative methadone improves postoperative pain control in patients undergoing complex spine surgery. *Anesth Analg*. 2011;112(1):218–23.
7. Gourlay GK, Wilson RP, Glynn JC. Methadone produces prolonged postoperative analgesia. *BMJ*. 1982;284(2):630–1.
8. Gourlay GK, Willis RJ, Wilson PR. Postoperative Pain Control with Methadone: Influence of Supplementary Methadone Doses and Blood Concentration-Response Relationships. 1984;61(1):19-26.
9. Gourlay GK, Willis RJ, Lamberty J. A double-blind comparison of the efficacy of methadone and morphine in postoperative pain control.

- Anesthesiology. 1986;64(3):322–7.
10. Udelsmann A, Maciel FG, Servian DCM, Reis E, de Azevedo TM, Melo M de S. Methadone and morphine during anesthesia induction for cardiac surgery. Repercussion in postoperative analgesia and prevalence of nausea and vomiting. *Rev Bras Anesthesiol*;61(6):695–701.
 11. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Marymont JH, Shear T, et al. Intraoperative Methadone for the Prevention of Postoperative Pain: A Randomized, Double-blinded Clinical Trial in Cardiac Surgical Patients. *Anesthesiology*. 2015;122(5):1112–22.
 12. Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AMSA, Abreu MP, Cangiani LH, Zemi G. Efficacy Of Intraoperative Methadone And Clonidine In Pain Control In The Immediate Postoperative Period After The Use Of Remifentanyl. *Brazilian J Anesthesiol*. 2009;59(4):421–30.
 13. Chui PT, Gin T. A double-blind randomised trial comparing postoperative analgesia after perioperative loading doses of methadone or morphine. *Anaesth Intensive Care*. 1992;20(1):46–51.
 14. Richlin DM, Reuben SS. Postoperative pain control with methadone following lower abdominal surgery. *J Clin Anesth*. 1991;3(2):112–6.
 15. Sharma A, Tallchief D, Blood J, Kim T, London A, Kharasch ED. Perioperative pharmacokinetics of methadone in adolescents. *Anesthesiology*. 2011;115(6):1153–61.
 16. Berde CB, Beyer JE, Bournaki MC, Levin CR, Sethna NF. Comparison of morphine and methadone for prevention of postoperative pain in 3- to 7-year-old children. *J Pediatr*. 1991 Jul;119(1):136–41.
 17. Porter EJ, McQuay HJ, Bullingham RE, Weir L, Allen MC, Moore RA. Comparison of effects of intraoperative and postoperative methadone: acute tolerance to the postoperative dose? *Br J Anaesth*. 1983;55(4):325–32.

18. Bowdle TA, Even A, Shen DD, Swardstrom M. Methadone for the induction of anesthesia: Plasma histamine concentration, arterial blood pressure, and heart rate. *Anesth Analg*. 2004;98(6):1692–7.
19. Martin DP, Samora WP, Beebe AC, Klamar J, Gill L, Bhalla T, et al. Analgesic effects of methadone and magnesium following posterior spinal fusion for idiopathic scoliosis in adolescents: a randomized controlled trial. *J Anesth*. 2018;32(5):702–8.
20. Komen H, Brunt LM, Deych E, Blood J, Kharasch ED. Intraoperative Methadone in Same-Day Ambulatory Surgery. *Anesth Analg*. 2018;31(5):287-293.
21. World Health Organization. Obesity and overweight . Fact Sheets, 16 February 2018. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
22. Fernandez AZ, Demaria EJ, Tichansky DS, Kellum JM, Wolfe LG, Meador J, et al. Multivariate analysis of risk factors for death following gastric bypass for treatment of morbid obesity. *Ann Surg*. 2004;239(5):698-702.
23. Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth*. 2000;85(1):910-108.
24. Brennan TJ. Pathophysiology of Postoperative Pain. *Pain*. 2011;152(3):S33–40.
25. Sadatsune EJ, Clivatti J, Sakata RK. Dor crônica pós-operatória : fisiopatologia , fatores de risco e prevenção. *Rev Dor*. 2011;12(1):58–63.
26. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative Pain Control. *Surg Clin North Am*. 2015;95(2):301–18.
27. Benarroch EE. Ion channels in nociceptors. *Neurology*. 2015;84(11):1153–64.

28. Bove GM, Dilley A. The conundrum of sensitization when recording from nociceptors. *J Neurosci Methods*. 2010;188(2):213–8.
29. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: A neuroanatomical review. *Brain Res*. 2004;1000(1–2):40–56.
30. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9(4):463–84.
31. Zhuo M. Long-term potentiation in the anterior cingulate cortex and chronic pain. *Philos Trans R Soc London*. 2014;369(1):4–15.
32. Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal”; or “balanced analgesia”; in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*;77(5):1048–56.
33. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008;372(9633):139–44.
34. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367(9522):1618–25.
35. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000;321(7275):1493.
36. Beattie WS, Badner NH, Choi PT-L. Meta-analysis demonstrates statistically significant reduction in postoperative myocardial infarction with the use of thoracic epidural analgesia. *Anesth Analg*. 2003;97(3):919–20.
37. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Remy C, Tramèr MR. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg*. 2008;143(10):990–9.

38. Grosu I, de Kock M. New Concepts in Acute Pain Management: Strategies to Prevent Chronic Postsurgical Pain, Opioid-Induced Hyperalgesia, and Outcome Measures. *Anesthesiol Clin*. 2011;29(2):311–27.
39. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(1):149–60.
40. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 2009;139(2):267–84.
41. Ashmawi HA, Freire GMG. Peripheral and central sensitization. *Pain Med An Essent Rev*. 2016;17(Suppl 1):31–4.
42. Martinez V, Ben Ammar S, Judet T, Bouhassira D, Chauvin M, Fletcher D. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain*. 2012;153(7):1478–83.
43. Gramke H-F, de Rijke JM, van Kleef M, Kessels AGH, Peters ML, Sommer M, et al. Predictive factors of postoperative pain after day-case surgery. *Clin J Pain*. 2009;25(6):455–60.
44. Lautenbacher S, Huber C, Kunz M, Parthum A, Weber PG, Griessinger N, et al. Hypervigilance as predictor of postoperative acute pain: its predictive potency compared with experimental pain sensitivity, cortisol reactivity, and affective state. *Clin J Pain*. 2009;25(2):92–100.
45. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):77–86.
46. Werner MU, Kongsgaard UE. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? *Br J Anaesth*. 2014 Jul;113(1):1–4.
47. White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology*. 2010;112(1):220–5.
48. Fredheim OMS, Moksnes K, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O.

- Clinical pharmacology of methadone for pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(7):879–89.
49. Salpeter SR, Buckley JS, Bruera E. The use of very-low-dose methadone for palliative pain control and the prevention of opioid hyperalgesia. *J Palliat Med*. 2013;16(6):616–22.
 50. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth*. 2005;95(4):434–41.
 51. Lee J, Franz L, Goforth HW. Serotonin syndrome in a chronic-pain patient receiving concurrent methadone, ciprofloxacin, and venlafaxine. *Psychosomatics*. 2009;50(6):638–9.
 52. Rastogi R, Swarm RA, Patel TA. Case scenario: opioid association with serotonin syndrome: implications to the practitioners. *Anesthesiology*. 2011;115(6):1291–8.
 53. Juba KM, Khadem TM, Hutchinson DJ, Brown JE. Methadone and Corrected QT Prolongation in Pain and Palliative Care Patients: A Case-Control Study. *J Palliat Med*. 2017;20(7):722–8.
 54. Lugo RA, Satterfield KL, Kern SE. Pharmacokinetics of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2005;19(4):13–24.
 55. Toombs JD, Kral LA. Methadone treatment for pain states. *Am Fam Physician*. 2005;71(7):1353–8.
 56. Shaiova L, Berger A, Blinderman CD, Bruera E, Davis MP, Derby S, et al. Consensus guideline on parenteral methadone use in pain and palliative care. *Palliat Support Care*. 2008;6(2):165–76.
 57. Kharasch ED. Intraoperative Methadone: Rediscovery, reappraisal, and reinvigoration? *Anesth Analg*. 2011;112(1):13–6.
 58. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual Variability of the Clinical Pharmacokinetics of Methadone. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(14):1153–93.

59. Cancio LC, Cuenca PB, Walker SC, Shepherd JM. Total intravenous anesthesia for major burn surgery. *Int J Burns Trauma*. 2013;3(2):108–14.
60. Renquist K. Obesity classification. *Obes Surg*. 1997;7(6):523.
61. Soleimanpour H, Safari S, Sanaie S, Nazari M, Alavian SM. Anesthetic Considerations in Patients Undergoing Bariatric Surgery: A Review Article. 2017;7(4).
62. Bray GA. Pathophysiology of obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(2):488–494.
63. Juvin P, Lavaut E, Dupont H, Lefevre P, Demetriou M, Dumoulin J-L, et al. Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients. *Anesth Analg*. 2003;97(2):595–600.
64. Lundstrøm LH, Møller AM, Rosenstock C, Astrup G, Wetterslev J. High Body Mass Index Is a Weak Predictor for Difficult and Failed Tracheal Intubation. *Anesthesiology*. 2009;PAP(2):266–74.
65. Ezri T, Medalion B, Weisenberg M, Szmuk P, Warters RD, Charuzi I. Increased body mass index per se is not a predictor of difficult laryngoscopy. *Can J Anesth Can d'anesthésie*. 2003;50(2):179–83.
66. Jupiter JB, Ring D, Rosen H. The complications and difficulties of management of nonunion in the severely obese. *J Orthop Trauma*. 1995;9(5):363–70.
67. Sawyer RJ, Richmond MN, Hickey JD, Jarratt JA. Peripheral nerve injuries associated with anaesthesia. *Anaesthesia*. 2000;55(10):980–91.
68. Ogunnaike BO, Jones SB, Jones DB, Provost D, Whitten CW. Anesthetic considerations for bariatric surgery. *Anesth Analg*. 2002;95(6):1793–805.
69. Dybec RB. Intraoperative positioning and care of the obese patient. *Plast Surg Nurs*. 2004;24(3):118–22.

70. Collins JS, Lemmens HJM, Brodsky JB, Brock-Utne JG, Levitan RM. Laryngoscopy and Morbid Obesity: a Comparison of the “Sniff” and “Ramped” Positions. *Obes Surg.* 2004;14(9):1171–5.
71. Varin F, Ducharme J, Théorêt Y, Besner JG, Bevan DR, Donati F. Influence of extreme obesity on the body disposition and neuromuscular blocking effect of atracurium. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;48(1):18–25.
72. Tank Y, Gohil P. Anesthetic considerations for bariatric surgery. *Gujart Med J.* 2011;66(1):46–50.
73. Sabharwal A, Christelis N. Anaesthesia for bariatric surgery. *Contin Educ Anaesthes Crit Care Pain.* 2010;10(4):99–103.
74. Juvin P, Vadam C, Malek L, Dupont H, Marmuse JP, Desmonts JM. Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective, randomized study. *Anesth Analg.* 2000;91(3):714–9.
75. Torri G, Casati A, Albertin A, Comotti L, Bignami E, Scarioni M, et al. Randomized comparison of isoflurane and sevoflurane for laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *J Clin Anesth.* 2001;13(8):565–70.
76. Sollazzi L, Perilli V, Modesti C, Annetta MG, Ranieri R, Tacchino RM, et al. Volatile anesthesia in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2001;11(5):623–6.
77. Choi YK, Brolin RE, Wagner BK, Chou S, Etesham S, Pollak P, et al. Efficacy and safety of patient-controlled analgesia for morbidly obese patients following gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2000;10(2):154–9.
78. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg.* 2015;25(10):1822–32.

79. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):342–62.
80. Eriksson S, Backman L, Ljungström KG. The incidence of clinical postoperative thrombosis after gastric surgery for obesity during 16 years. *Obes Surg.* 1997;7(4):332–5.
81. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Gambaro V. Opioid Plasma Concentrations during a Switch from Transdermal Fentanyl to Methadone. *J Palliat Med.* 2007;10(2):338–44.
82. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A, Intravaia G, Mangione S. Frequency, Indications, Outcomes, and Predictive Factors of Opioid Switching in an Acute Palliative Care Unit. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37(4):632–41.
83. Mercadante S, Bruera E. The Effect of Age on Opioid Switching to Methadone: A Systematic Review. *J Palliat Med.* 2012;15(3):120–8.
84. Robinson JD, Lupkiewicz SM, Palenik L, Lopez LM, Ariet M. Determination of ideal body weight for drug dosage calculations. *Am J Hosp Pharm.* 1983;40(6):1016–9.
85. Shah B, Sucher K, Hollenbeck CB. Comparison of ideal body weight equations and published height-weight tables with body mass index tables for healthy adults in the United States. *Nutr Clin Pract.* 2006;21(3):312–9.
86. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab.* 2012;10(2):486–9.
87. Kucuk U, Eyuboglu M, Kucuk HO, Degirmencioglu G. Importance of using proper post hoc test with ANOVA. *Int J Cardiol.* 2016;209:346.
88. de Boer HD, Detriche O, Forget P. Opioid-related side effects:

- Postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and shivering. A review of the literature. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(4):499–504.
89. Lötsch J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of opioids. *J Pain Symptom Manage.* 2005;29(5):S90-103.
 90. Correll D. Chronic postoperative pain: recent findings in understanding and management. *F1000Research.* 2017;6:1054.
 91. de Brito Cançado TO, Omais M, Ashmawi HA, Torres MLA. Chronic pain after cesarean section. Influence of anesthetic/surgical technique and postoperative analgesia. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62(6):762–74.

8 – ANEXOS

Esclarecimentos sobre o Anexo 1:

Este projeto de pesquisa foi proposto em fevereiro de 2016 pelo Grupo de Controle de Dor da Divisão de Anestesia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Consta como pesquisador responsável Claudia Carneiro de Araújo Palmeira no parecer consubstanciado da CEP-FMUSP, no entanto os autores Felipe Chiodini Machado e Hazem Adel Ashmawi também são listados como pesquisadores no projeto no CEP-FMUSP, na Plataforma Brasil e na plataforma “Clinical Trials”.