DENISE QUINTO

O uso de Dexmedetomidina pode diminuir a dor pós-operatória
em pacientes submetidos a prostatectomia radical robótica?

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Mestre em Ciências.

Programa de Urologia

Orientador: Prof. Dr. Carlo Camargo Passerotti

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Quinto, Denise

O uso da Dexmedetomidina pode diminuir a dor pós-operatória em pacientes submetidos a prostatectomia radical robótica? / Denise Quinto. -- São Paulo, 2014.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Urologia.

Orientador: Carlo Camargo Passerotti.

Descritores: 1.Neoplasias da próstata 2.Dexmedetomidina 3.Prostatectomia 4.Dor pós-operatória 5.Procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos 6.Morfina 7.Robótica

USP/FM/DBD-290/14

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos que me acompanharam nesta trajetória e com seu conhecimento, compreensão, amizade, competência, para que esta tese fosse possível e se tornasse realidade, ao Professor Dr. Miguel Srougi, Professor Dr. Homero Bruschini e Professor Dr. Alberto Azoubel Antunes.

Ao meu orientador Professor Dr. Carlo Camargo Passerotti, pela orientação, ensinamento, confiança e competência.

A Sabrina Reis, pela amizade, paciência e ajuda.

Normatização

Esta dissertação 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 Annelise 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

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	A história da cirurgia.....	2
1.2	O entendimento da dor.....	4
1.3	A evolução da anestesia.....	6
1.4	A cirurgia robótica.....	8
1.5	Anestesia, analgesia e cirurgia robótica.....	10
1.6	A Dexmedetomidina.....	11
2	OBJETIVOS.....	16
3	MÉTODOS.....	18
3.1	Pacientes.....	19
3.2	Uso da dexmedetomidina.....	20
3.3	Procedimentos.....	20
3.4	Coleta dedados.....	22
3.5	Avaliação de dados.....	22
3.6	Análise estatística.....	23
4	RESULTADOS.....	24
4.1	Casuística.....	25
4.2	Avaliação do consumo de morfina, consumo de analgésico não opióide e avaliação da dor na RPA.....	27

4.3	Avaliação do consumo de morfina, consumo de analgésico não opióide e avaliação da dor no Pós Operatório Imediato (POI).....	32
4.4	Avaliação do consumo de morfina, consumo de analgésico não opióide e avaliação da dor no Primeiro Pós Operatório (1PO).....	37
5	DISCUSSÃO.....	42
6	CONCLUSÃO.....	51
7	REFERÊNCIAS.....	53
	APÊNDICES.....	64

Lista de abreviaturas

AESOP	<i>Automated Endoscopic System for Optimal Positioning</i>
CAP	câncer de próstata
CO2	dióxido de carbono
DEX	Dexmedetomidina
2D	duas dimensões
EV	endovenoso
EUA	Estados Unidos da América
ENV	Escala numérica verbal
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IMC	Índice de massa corpórea
Inc.	<i>Incorporated</i>
L/h	litros por hora
mcg/kg/h	microgramas por quilograma por hora
ml	mililitro
min	minuto
mcg/ml	microgramas por mililitro
mg	miligramas
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartate</i>
PCA	<i>Patient Controlled Analgesia</i> (Analgesia controlada pelo paciente)
PSA	<i>Prostate Specific Antigen</i> (Antígeno Prostático Específico)

PUMA	<i>The Programmable Universal Machine for Assembly</i>
RPA	Recuperação pós- anestésica
SNC	Sistema Nervoso Central
t $\frac{1}{2}$	tempo médio
USTR	ultrassom transretal
3D	três dimensões
VO	via oral

Lista de Tabelas

Tabela 1- Dados demográficos dos pacientes (valores médios – desvio padrão da idade, peso e IMC dos pacientes)	25
Tabela 2- Dados da avaliação urológica pré-operatória e do intra-operatório.....	26
Tabela 3 – Comparação do consumo de morfina na RPA entre os grupos..	30
Tabela 4 – Comparação do consumo de analgésico não opióide na RPA entre os grupos.....	31
Tabela 5 – Avaliação da dor na RPA entre os grupos.....	31
Tabela 6 – Avaliação do consumo de morfina no POI entre os grupos.....	35
Tabela 7 – Avaliação do consumo de analgésico não opióide no POI entre os grupos.....	35
Tabela 8 – Avaliação da dor no POI entre os grupos.....	36
Tabela 9 – Comparação do consumo de morfina no 1PO entre os grupos..	40
Tabela 10 – Comparação do consumo de analgésico não opióide no 1PO entre os grupos.....	40
Tabela 11 – Avaliação da dor no 1PO em relação aos grupos.....	41

Lista de Figuras

Figura 1 - Avaliação do consumo de morfina na RPA em relação a todos os 4 diferentes grupos de fármacos utilizados (sem morfina e sem DEX, somente DEX, somente morfina e com DEX e com morfina) (%).....	27
Figura 2 - Avaliação do consumo de analgésico não opióide na RPA em relação a todos os 4 diferentes grupos de fármacos utilizados no intraoperatório (sem morfina e sem DEX, somente DEX, somente morfina e com DEX e com morfina) (%).....	28
Figura 3 - Avaliação da dor na RPA em relação a todos os 4 diferentes grupos de fármacos utilizados (sem morfina e sem DEX, somente DEX, somente morfina e com DEX e com morfina).....	29
Figura 4 - Avaliação do consumo de morfina no POI em relação a todos os 4 diferentes grupos (sem morfina e sem DEX, somente DEX, somente morfina e com DEX e com morfina) (%).....	32
Figura 5 - Avaliação do consumo de analgésico não opióide no POI em relação a todos os grupos (sem morfina e sem DEX, somente DEX, somente morfina e com DEX e morfina) (%).....	33
Figura 6 - Avaliação da dor no POI em relação a todos os 4 grupos (sem morfina e sem DEX, somente DEX, somente morfina e com com DEX e com morfina) (%)	34
Figura 7- Avaliação do consumo de morfina no 1PO em relação a todos os 4 diferentes grupos de fármacos utilizados no intraoperatório (sem morfina e sem DEX, somente DEX, somente morfina e com DEX e com morfina) (%) (p=0,555).....	37

Figura 8 - Avaliação do consumo de analgésico não opióide no 1PO (sem morfina e sem DEX, somente DEX, somente morfina e com DEX e com morfina) (%) ($p=0,006$).....38

Figura 9 - Avaliação da dor no 1PO (sem morfina e sem DEX, somente DEX, somente morfina e com DEX e com morfina) (%) ($p=0,000$).....39

Resumo

QUINTO, D. O uso da Dexmedetomidina pode diminuir a dor pós-operatória em pacientes submetidos a prostatectomia radical robótica? [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

INTRODUÇÃO: A utilização das técnicas minimamente invasivas vem se difundindo principalmente após o desenvolvimento da técnica robótica, principalmente em patologias com alta incidência como a neoplasia da próstata. Apesar da cirurgia minimamente invasiva aparentemente proporcionar menor dor no pós-operatório, ainda assim alguns pacientes necessitam opióides que possuem efeitos colaterais indesejáveis. O uso de medicações adjuvantes durante o intraoperatório, como a Dexmedetomidina (DEX) pode diminuir o seu uso pelo efeito poupador de opióides e analgésico. **OBJETIVOS:** Avaliar o impacto do uso da DEX em pacientes submetidos a prostatectomia radical robótica. **MÉTODO:** Estudo retrospectivo em cem pacientes submetidos a prostatectomia radical robótica. Quarenta e oito pacientes não utilizaram DEX, e 52 pacientes receberam dexmedetomidina na dose de 0,3 a 0,7mcg/kg/h no intraoperatório e desligado meia hora antes do final do procedimento. Durante o procedimento e no pós-operatório receberam analgésico opióide e não opióide sob prescrição ou a critério do anesthesiologista. O consumo de medicação opióide e não opióide e escores de dor através do consumo de analgésicos foram avaliados durante a RPA, POI e 1PO, dividindo os pacientes em quatro grupos (sem DEX, nem Morfina; somente DEX; DEX com morfina; Morfina apenas). **RESULTADOS:** Nossos resultados demonstraram que a utilização de DEX no intra-operatório levou a um aumento da utilização de morfina na RPA, comparado aos grupos (28,1%, 38,5%, 25% e 15,4%, necessitaram de mais do que 5 mg de morfina na RPA) ($p=0,135$). Os pacientes que tomaram apenas DEX também demonstraram mais dor forte (84,6%) e menos pacientes sem dor (15,4%) ($p=0,001$). A DEX foi responsável pela diminuição da utilização de analgésico não opioide na RPA do grupo onde somente a DEX foi utilizada e nenhum paciente necessitou de analgésico não opioide e do grupo onde houve associação de DEX e morfina (2,8%), sendo que nos outros 2 grupos 12,5% necessitaram ($p=0,083$). O grupo que recebeu DEX e morfina foi o que menos recebeu morfina na RPA (59% não recebeu nenhuma morfina) ($p=0,135$). No POI e no 1PO, 100% dos pacientes não receberam nenhuma morfina ($p=0,555$). Este último grupo de pacientes também apresentou menor dor, sendo que 48,7% não apresentou dor na RPA e 51,3% na avaliação durante o POI ($p=0,001$). A combinação das duas drogas levou a uma impressionante redução da dor no POI (10,3%), de aproximadamente 8 vezes menos dor forte do que no grupo sem utilização de nenhuma droga (81,3%) ($p=0,000$). **CONCLUSÃO:** Portanto a utilização da DEX durante o intra-operatório não mostrou resultado favorável na diminuição do consumo de morfina, na diminuição da dor dos pacientes submetidos a prostatectomia radical robótica, mas, quando usamos morfina

associado a morfina houve uma melhora nos resultados da dor e diminuição significativa de consumo de morfina no período pós-operatório.

Descritores: Neoplasias da próstata, Dexmedetomidina, Prostatectomia, Dor pós-operatória, Procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos, Morfina, Robótica

Summary/ Abstract

Quinto D. *Can the usage of Dexmedetomidine decrease post-operative pain in patients undergoing robotic-assisted radical prostatectomy?* [Dissertation]. São Paulo. "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

Introduction: Minimally invasive techniques are spreading in high incidence diseases like prostate cancer. Patients undergoing minimally invasive procedures seem to have a better pain control but many still require opioid analgesia that can induce undesirable side effects. The use of adjuvant agents as DEX intraoperatively can be desirable for their analgesic and opioid sparing effect. **Purpose:** Evaluate the impact of DEX use in patients undergoing robotic radical prostatectomy. **Methods:** The present retrospective study included 100 patients who underwent robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. Forty-eight patients did not receive DEX was the control group and fifty-two received DEX infusion at a rate of 0,3-0,7mcg/kg/h and discontinued 30 minutes before the end of the procedure. Patients received opioid and non-opioid analgesia under prescription and anesthesiologist discretion. Opioid and non-opioid analgesia consumption and pain scores (measured by opioid and non-opioid analgesia consumption) were collected on postoperative period, immediate postoperative period and first postoperative period. **Results:** Our results demonstrated that compared with the groups (28,1%, 38,5%, 25% e 15,4% had more than 5mg of morphine on postoperative care unit), patients that received DEX intraoperatively, required higher doses of morphine on postoperative care unit. The DEX group presented more patients with severe pain (84,6%) and fewer without pain (15,4%). The use of DEX intraoperatively lead to a reduction of non-opioid use in postanesthesia care unit and neither patients had non opioid analgesia, when morphine is associated to DEX 2,8% received, and with the other two groups 12,5% ($p=0,083$). The DEX and morphine received less morphine than the other groups on postanesthesia care unit (59% received any morphine) ($p=0,135$). On immediate postoperative period and first postoperative period, 100% received any morphine ($p=0,555$), this group had more patients with lesser pain, 48,7% had no pain on postanesthesia care unit e 51,3% on immediate postoperative period. The combination of DEX and morphine lead to an impressive reduction of pain on immediate postoperative period (10,3%), patients had about 8 times less severe pain than the group that did not receive neither morphine or DEX (81,3%) ($p=0,000$). **Conclusion:** The use of DEX infusion was not suitable regarding morphine spare and reduction of pain of the patients undergoing robotic-assisted radical prostatectomy. An association between DEX and Morphine seems to be the best option to relieve post-op pain and decrease morphine usage.

Descriptors: Prostatic neoplasm, Dexmedetomidine, Prostatectomy, Postoperative pain, Minimally invasive surgical procedures, Morphine, Robotics

1. INTRODUÇÃO

1.1 A história da cirurgia

Os procedimentos cirúrgicos inicialmente eram praticados por ineptos e religiosos e sua principal preocupação era o tratamento de lesões e deformidades ou pequenos procedimentos e as doenças eram vistas como desequilíbrio de humores ou punição de Deus por pecados cometidos. Com o passar do tempo os procedimentos cirúrgicos deixaram de ser um ofício e ser exercida por curiosos, barbeiros e religiosos, com o aumento do conhecimento de Anatomia, criação de escolas de Medicina, cirurgiões especializados se formaram e as doenças e a dor passaram a ser entendidas de maneira fisiológica e não mais uma fatalidade ⁽¹⁾.

No Egito como os corpos tinham que permanecer intactos para a vida após a morte, a dissecação não era praticada e o conhecimento de Anatomia era limitado a órgãos superficiais. Na Grécia as doenças eram atribuídas a punições divinas e a um desequilíbrio de elementos; na mesma época uma outra escola, fundada por Hipócrates, utilizava o procedimento cirúrgico como último recurso, além da terapia medicamentosa e tratavam luxações, fraturas e realizavam trepanações ⁽¹⁾.

Após a queda do império Romano, a Medicina e a cirurgia estavam nas mãos da Igreja, as autópsias estavam proibidas e o procedimento cirúrgico era algo sem valor, as doenças eram consideradas punições por pecados e as pessoas recorriam a milagres e feitiços, era a cura pela fé. Neste período a Igreja era íntima dos barbeiros, como eles eram hábeis com ferramentas de corte, o ofício foi ensinado a eles ⁽¹⁾.

Com a permissão para dissecação do corpo humano, durante a Renascença, a Anatomia deixou de ser um mistério e passou a ter parâmetros de exatidão, beneficiando também a Fisiologia e Patologia. Nesta época houve uma elevação da técnica cirúrgica de humilde ofício para profissão; barbeiros que realizavam pequenos procedimentos foram gradualmente sendo substituídos por cirurgiões ⁽²⁾.

No século XVIII houve a criação de escolas de Medicina, os ensinamentos de Anatomia e cirurgia foram estabelecidos e a cirurgia passou a ser feita por indivíduos especializados ⁽²⁾.

O corpo humano e sua Anatomia sempre despertou a curiosidade e a idéia de sua inspeção não é nova, na época de Hipócrates há descrição de um espéculo retal ^(1,3). Uma grande invenção iria mudar a técnica cirúrgica, era um instrumento criado por Bozzini em 1804, para iluminar cavidades internas do corpo humano, usando a chama de vela em um objeto que era uma lanterna em forma de vaso, associado às espéculos ⁽⁴⁾.

Sistemas de lentes também se desenvolveram e em 1902 Kelling fez uma cirurgia endoscópica em um cachorro usando um aparato de insuflação de ar na Alemanha, novas laparoscopias foram feitas mais tarde por Jacobeus em pacientes com ascite, e novos avanços como o uso de dióxido de carbono para insuflação e a introdução da agulha de insuflação por Veress ⁽⁵⁾.

Estes avanços permitiram o rápido uso da laparoscopia na cirurgia geral, diminuindo o trauma cirúrgico, grandes incisões, trazendo benefícios ao paciente sem comprometer a qualidade da exposição do campo cirúrgico ⁽⁶⁾.

Novos desafios foram impostos ao cirurgião como a coordenação de visualização do monitor e manipulação de instrumentos, trabalhar com longos instrumentos em orifícios fixos que restringem os movimentos.

1.2O entendimento da dor

Em povos primitivos a dor era considerada como sendo ligada a maus espíritos, demônios ou fluidos mágicos que se apossavam do corpo, e seu tratamento era feito por feiticeiros e sacerdotes que exorcizavam os demônios da dor e um conjunto de ervas também eram utilizadas pelos povos para acalmar a dor. Nas civilizações antigas os médicos eram religiosos que tinham a função de apaziguar os Deuses. Na Grécia Antiga surgiu o conceito de que o cérebro era o centro das sensações e da razão e Hipócrates achava que a dor era resultado do desequilíbrio de um dos 4 humores ^(9,10).

A dor passou a ser relacionada com inflamação e não ter mais relação com pecados cometidos, quando ela passou a ser entendida na sua fisiologia. Até que no século XIX, marcos importantes ocorreram como o isolamento da morfina em 1806, o isolamento de precursores da aspirina, além do advento da primeira anestesia em 1846 ^(9,10).

Métodos de tratamento da dor aguda e crônica com a síntese de novos analgésicos e terapias adjuvantes foram desenvolvidos durante o século XX ⁽⁹⁾.

O tratamento da dor pós-operatória acelera o processo de recuperação do paciente, previne complicações relacionadas ao imobilismo, acelera o

processo de recuperação, melhora a reabilitação e reduz a internação hospitalar e satisfaz os doentes. A dor pós-operatória varia de acordo com vários aspectos, como natureza do procedimento, local da cirurgia, ocorrência de complicações, duração da cirurgia, características fisiológicas e psicológicas do paciente ⁽¹⁰⁾.

A fisiopatologia da dor envolve vários processos. A partir de uma lesão tecidual ocorre a liberação de bradicinina, serotonina, substância P, leucotrienos (que são mediadores inflamatórios), entre outros que sensibilizam e ativam os nociceptores que são terminações nervosas livres (fibras A, delta e C), estas fibras se ligam ao corno dorsal da medula onde a dor é modulada (ela é amplificada ou inibida) e estes estímulos chegam a estruturas como Tálamo, sistema límbico, córtex, por vias ascendentes que estão envolvidos na percepção e localização da dor, além de uma modulação descendente ^(11,12).

Os desenvolvimentos de regimes de tratamento de dor foram possíveis graças aos avanços no entendimento da fisiopatologia da dor, mostrando que ela é um fenômeno complexo e multifatorial, que requer a combinação de analgésicos de diversas classes e diferentes mecanismos de ação ⁽¹³⁾.

Este conceito de analgesia, chamado multimodal combina diferentes analgésicos como analgésicos não opióides, anestésicos locais, alpha 2 agonistas diminuindo o consumo total de cada um deles por ação aditiva ou sinérgica, diminuindo a dor e reduzindo os efeitos colaterais de cada uma delas ^(13,14,15).

1.3. A evolução da anestesia

A técnica cirurgia avançou, mas pouco se conhecia para o alívio da dor e os pacientes gritavam e choravam de maneira perturbadora. Tentativas de alívio da dor foram descritas durante o período Romano como efeitos da Mandrágora e do vinho para anestesia e também uso da pedra de Memphis que era cortada e colocada nos locais que seriam incisados e cauterizados produzindo analgesia ⁽¹⁶⁾.

Na idade média, foram feitas tentativas de uso de vapores de álcool como analgésico durante cirurgia. Outra técnica descrita, a esponja soporífica é mencionada em numerosos manuscritos nesta mesma época ⁽¹⁶⁾.

Em 30 de março de 1842, Crawford Williamson Long deu início à anestesia geral inalatória pelo éter sulfúrico e com ela operou oito pacientes na pequena cidade de Jefferson, condado de Jackson, Estado da Geórgia (EUA), mas parou quando foi ameaçado de linchamento pela comunidade local se alguém morresse; contudo, às escondidas, Long introduziu a analgesia obstétrica ao aplicá-la em partos de sua esposa. Somente em 1849 Long divulgou sua grande descoberta ⁽¹⁷⁾.

A marca na prevenção do tratamento da dor foi a demonstração pública das propriedades anestésicas do Éter, por Willian Thomas Morton em outubro de 1846 que levou ao desenvolvimento da anestesia geral ⁽¹⁶⁾.

Em 1848, James Young Simpson, descontente com os resultados do éter, experimentou várias outras substâncias e descobriu a importância do

clorofórmio como anestésico geral. A partir de então, outros agentes inalatórios, como etileno e ciclopropano (altamente explosivos), o óxido nitroso e mais tarde, o halotano passaram a fazer parte da rotina anestésica até chegarmos ao isoflurano, sevoflurano e o desflurano ^(16,17).

Os barbitúricos são drogas hipnóticas derivadas do ácido barbitúrico e são usadas na prática clínica para indução e manutenção da anestesia sendo seu representante o tiopental que em 1934 marcou o advento da moderna anestesia e novas drogas foram descobertas desde então como os benzodiazepínicos, as fenciclidinas (cetamina), etomidato, propofol, alfa 2 agonistas, droperidol, morfina e até drogas de metabolização ultrarrápida como remifentanil ^(16,18).

Também, a invenção de dispositivos informatizados para infusão contínua, por Schwilden em 1981 permitiu o planejamento de níveis plasmáticos de fármacos anestésicos administrados por via venosa e o surgimento de bombas de infusão alvo-controladas foram instrumentos básicos para a instalação do sistema de analgesia controlado pelo paciente ⁽¹⁸⁾.

A anestesia e a cirurgia foram evoluindo e os cuidados com os pacientes foram se modificando, tornando mais eficientes, mas novos desafios foram sendo impostos ao anestesista para o cuidado adequado ao paciente ^(8,16).

Com o advento da laparoscopia, novas repercussões foram impostas aos pacientes, como efeitos relacionados ao pneumoperitônio, como alterações cardiovasculares, pulmonares, do posicionamento cirúrgico e a dor ^(19,20).

1.4. A cirurgia robótica

Segundo dados do INCA (Instituto Nacional do câncer) para o ano de 2014 no Brasil estimam-se 68.800 novos casos de câncer de próstata (CaP), sendo o segundo mais prevalente (atrás apenas do câncer de pele-não melanoma). Existindo um risco estimado de 70,42 novos casos a cada 100 mil homens. Sem considerar os tumores de pele não melanoma é o mais frequente nas regiões Centro-Oeste (62,55/100 mil), Sul (91,24/100mil), Sudeste (88,06/100mil), Norte (30,16/100 mil) e Nordeste (47,46/100mil) ⁽²¹⁾.

As opções terapêuticas para o paciente com CaP localizado são a prostatectomia radical, podendo ser aberta, laparoscópica ou robótica ⁽²²⁾.

Vários tipos de cirurgias podem ser realizados com o auxílio do robô, como bariátrica, cardíaca, gastrintestinais e urológicas. O uso do robô em cirurgia urológica tem aumentado com o passar do tempo, neste caso destacamos principalmente avanços na prostatectomia radical robótica, para tratamento do CaP ^(8,26).

O termo robô foi cunhado em 1920 sendo derivado da palavra tcheca – “*robota*” que quer dizer servo e é atribuído ao dramaturgo Karel Capek mas o termo não foi usado até 1942 ^(23,24,25).

O primeiro emprego do robô em cirurgia ocorreu em 1985 com o uso do Puma 560 ®, para realização de biópsias neurocirúrgicas com precisão, PROBOT® desenhado para ressecção transuretral de próstata, ROBODOC® para cirurgia de fêmur e o AESOP® (Automated Endoscopic System for Optimal Positioning) que foi o primeiro robô aprovado pelo FDA (Food and Drug

Administration) em 1994 para cirurgias abdominais, ele consistiam de um único braço que segura a câmera laparoscópica e pode ser controlada por comando de voz e Zeus® em 1998, composto por um console e braços com 4 graus de liberdade ^(22,24,25).

Em 1995 foi fundada a Intuitive Surgical inc. e em 2000 o robô Da Vinci® foi aprovado pelo FDA para cirurgia. Ele possui três componentes: console, quatro braços cirúrgicos e a torre com o sistema de imagem. Possui sistema tridimensional de imagem e o sistema EndoWrist® para melhorar os graus de liberdade ^(25,26,27).

A cirurgia robótica possui vantagens em relação à laparoscopia, como por exemplo, as pinças têm sete graus de liberdade (inserção, rotação e movimentação no eixo x e y fora do corpo relacionado ao ponto de apoio na parede abdominal e articulações intracorporais da pinça e apreensão) de movimentos imitando os movimentos da mão do ser humano e filtro de tremor ⁽⁸⁾.

O cirurgião tem uma visão tridimensional do campo cirúrgico, diferente da bidimensional da laparoscopia e, além disso, na cirurgia robótica ele se posiciona no console (sentado) onde controla a câmera e o movimento dos braços, além do cautério, permitindo um posicionamento mais confortável e ergonômico, e na laparoscopia o cirurgião fica em pé e tem que coordenar a visualização do monitor e as pinças cirúrgicas ^(23,27).

Todas estas vantagens da cirurgia robótica levaram a uma diminuição da transfusão de sangue e derivados além das vantagens já existentes da

laparoscopia como diminuição do trauma cirúrgico, diminuição da dor pós-operatória e melhor resultado cosmético ^(8,26,27).

1.5. Anestesia, analgesia e cirurgia robótica.

O anestesista deve conhecer todas as alterações próprias da abordagem anestésica de um paciente submetido a cirurgia robótica ⁽⁸⁾.

Deve-se ter cuidado especial em relação ao posicionamento de litotomia, com os braços ao longo do corpo e em posição de Trendelenburg acentuado. Este posicionamento pode causar lesões em nervos como femoral, fibular, ulnar e plexo braquial, além do risco do paciente escorregar da mesa cirúrgica. Os braços do robô ou outra parte podem encostar no paciente causando lesões ^(28,29,30).

A posição de Trendelenburg acentuado também pode causar edema de face, faringe, laringe e pálpebras, restrições de colóides e cristalóides infundidos são benéficos para minimizar este edema, além disso, um excesso de diurese pode prejudicar a visualização do campo cirúrgico ^(29,29,30).

Apesar de a cirurgia robótica ser minimamente invasiva, os pacientes apresentam dor e alguns ainda requerem opióides ^(12,31,32).

A etiologia da dor na laparoscopia é multifatorial – dor causada pela distensão do pneumoperitônio (distensão do nervo frênico e acidose causada pelo dióxido de carbono e irritação peritoneal), dor incisional e dor no ombro (secundária a irritação peritoneal do dióxido de carbono), além de dor

relacionada a sondagem vesical de demora nos pacientes submetidos a prostatectomia ^(33,34,35).

A analgesia pós-operatória destes pacientes deve ser feita utilizando uma combinação de analgésicos de diversas classes para atingirmos uma analgesia adequada ^(8,12,36,37,38,39,40,41).

Os opióides sempre foram a medicação importante no tratamento da dor, mas sua administração possui muitos efeitos colaterais indesejáveis como náusea, vômitos, íleo paralítico, depressão respiratória o que pode levar a internação mais prolongada, gerando insatisfação do paciente, por aumentar o tempo de recuperação e retorno as suas atividades ^(8,36,37,38,39,40,41).

Várias medicações podem ser utilizadas como adjuvantes no tratamento da dor como anti-inflamatórios (cetorolaco), alfa 2 agonistas (dexmedetomidina), acetaminofen, cetamina e anestésicos locais, entre outros, para diminuir o uso de opióides ^(40,41).

1.6 A dexmedetomidina

As drogas alfa agonistas eram conhecidas como drogas anti-hipertensivas e descongestionantes nasais, mas com o passar do tempo novos papéis foram estabelecidos para seu uso como tratamento da dor e adjuvantes para anestesia ⁽⁴²⁾.

O uso de alfa agonistas não é novo, os veterinários usam estas medicações (xylazina, detomidina, medetomidina) por muitos anos e parte do conhecimento do uso destas drogas vem deste uso. A medetomidina é utilizada correntemente como agente psicofarmacológico veterinário e tem forte propriedade sedativa e analgésica, a DEX é um d-enantiômero da medetomidina ⁽⁴³⁾.

Esta droga foi liberada pelo FDA em 1999 para uso em sedação de pacientes intubados e em ventilação mecânica na unidade de terapia intensiva, devendo ser administrada somente em infusão contínua e não devendo exceder 24 horas (seu uso além de 24 horas tem sido associado a tolerância, taquifilaxia e reações adversas dose relacionado), podendo ser utilizado antes da extubação, durante e depois, não sendo necessária a descontinuação. É indicada também para sedação em pacientes não intubados antes e ou durante procedimentos cirúrgicos e outros procedimentos ⁽⁴⁴⁾.

O hidrocloreto de dexmedetomidina é um d- enantiômero da medetomidina e é quimicamente descrito como (+) -4-(S)-[1-(2,3-dimetilfeniletil) etil] -1H imidazolemonohidrocloreto. Tem peso molecular de 236.7 e sua formula empírica é C₁₃H₁₆N₂.HCl ⁽⁴⁴⁾.

O seu mecanismo de ação é do tipo agonista alfa 2.que inibe a liberação de noradrenalina por ação nos receptores alfa 2a localizados no locus ceruleus e medula resultando em sedação e analgesia ^(43,44).

Os receptores adrenérgicos são classificados em alfa e beta e ainda alfa 1 e alfa 2 e ainda em alfa 2A ,2B e 2C, que estão localizados em várias áreas do SNC. Os adrenoceptores localizados no corno dorsal da medula estão

implicados na modulação nociceptiva nesta área. Os receptores alfa 2 causam efeito por inibição da adenilciclase, ativação dos canais de potássio e diminuição da liberação de noradrenalina. A DEX inibe a liberação de noradrenalina nos receptores alfa 2A localizados na medula espinhal resultando em analgesia ⁽⁴⁵⁾.

Após a infusão observa-se uma rápida fase de distribuição com meia vida de distribuição ($t_{1/2}$) de aproximadamente 6 minutos, meia vida de eliminação ($t_{1/2}$) de aproximadamente 2 horas, volume de distribuição no estado de equilíbrio é de aproximadamente 118 litros e o clearance é de 39 L/h. Tem farmacocinética linear na dose de 0,2 a 0,7 mcg/kg/h quando administrada por infusão intravenosa por até 24 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é de 94% e ela é similar em ambos os sexos, somente em pacientes com função hepática diminuída a ligação proteica é significativamente diminuída ⁽⁴⁴⁾.

Esta droga sofre biotransformação com eliminação na urina e fezes. Seus metabolitos são inativos. Sua biotransformação envolve tanto glucoronidação bem como citocromo P 450. Sua farmacocinética não é alterada pelo sexo, nem pela idade e em pacientes com vários graus de insuficiência hepática (Child-Pugh classe A, B ou C) os valores de clearance da dexmedetomidina foram menores do que em adultos saudáveis ⁽⁴⁴⁾.

A DEX tem vários efeitos benéficos como analgésico, sedativo, ansiolítico, simpatolítico, promove sinergismo analgésico e tem efeito poupador

de anestésicos e analgésicos, mas tem efeitos indesejados como hipotensão, bradicardia e sedação ⁽⁴⁵⁾.

A DEX utilizada como medicação pré-anestésica em cirurgias ginecológica, abdominal (colecistectomia) e intraocular levou a atenuação do aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, causado pela intubação, de maneira mais eficiente ⁽⁴⁶⁾.

Utilizada em cirurgia ginecológica (dilatação do colo e curetagem uterina) 15 minutos antes da indução da anestesia levou a uma diminuição de aproximadamente 30% da quantidade de Tiopental necessária para o procedimento ⁽⁴⁷⁾ e em cirurgia bariátrica quando foram comparados 2 grupos que utilizaram DEX ou fentanila, o grupo que utilizou DEX teve um consumo menor de desflurano ⁽⁴⁸⁾ e teve efeito poupador de opióides no pós operatório e RPA em várias outras cirurgias (recuperação pós anestésica) ^(49,50,51,52,53,54).

Em ressonância magnética as crianças que receberam DEX, tiveram grau de sedação mais adequado que com uso de propofol e em amigdalectomias em crianças a incidência e duração da agitação pós cirurgia foi reduzida além da redução das necessidades de opióides ⁽⁵⁶⁾.

Quando adicionado a PCA (analgesia controlada pelo paciente) com morfina para cirurgia de coluna em crianças, a analgesia foi também mais adequada no grupo da DEX ⁽⁵⁷⁾.

Em anestesia para litotripsia a infusão de DEX levou a menor consumo menor de opióide, melhor sedação e melhor recuperação do paciente do que o grupo controle ⁽⁵⁸⁾.

2. OBJETIVOS

2. Objetivos

2.1. Primário

Avaliar o impacto do uso da DEX na analgesia pós-operatória em prostatectomia radical robótica;

2.2. Secundário

Avaliar a quantidade de morfina e medicações não opióides utilizadas no pós-operatório de pacientes que utilizaram DEX, morfina ou não durante o período intraoperatório, e avaliar a dor (através do consumo de analgésicos), durante toda a internação dos pacientes.

3. MÉTODOS

3.1. Pacientes

Após aprovação do comitê de ética médica, 100 pacientes participaram do estudo realizado no Hospital Alemão Oswaldo Cruz no período de março a dezembro de 2010.

Os critérios de inclusão para seleção dos pacientes foram:

1. Pacientes que aceitassem participar do estudo
2. Pacientes com indicação para a remoção completa da próstata por câncer. Os pacientes foram selecionados de acordo com expectativa de vida maior que 10 anos, valor do PSA menor do que 15 ng/ml e o volume da próstata menor que 50 gramas no ultrassom transretal. Estes pacientes fazem parte de um estudo maior, que avaliou a Prostatectomia Robótica e o acesso Retropúbico

Os critérios de exclusão foram:

1. Pacientes que não aceitaram participar deste estudo, ou com contra indicação para realizar o procedimento por via robótica, como radioterapia prévia, cirurgias abdominais prévias e obesidade mórbida.
2. Pacientes em tratamento para dor crônica
3. Pacientes com contra-indicação ao uso da DEX

3.2. Uso da dexmedetomidina

Não existem contra indicações ao uso da DEX, deve-se considerar a redução da dose em pacientes geriátricos ou com disfunção hepática;

Além disso, deve ser usado com precaução em pacientes com bloqueios cardíacos avançados e hipertensos; deve ser sempre infundido em bomba de infusão e devemos ficar atentos a alterações causadas pela droga como hipotensão e bradicardia e parada cardíaca [44].

3.3. Procedimentos

Antes do procedimento cirúrgico os pacientes receberam avaliação pré-operatória onde foi obtida história completa sobre os diversos sistemas principalmente cardiovascular e pulmonar, além da avaliação dos exames pré-operatórios e medicação pré-anestésica, a critério do anestesiológico.

Ao chegar no centro cirúrgico todos os pacientes foram monitorizados com pressão arterial não invasiva (mmHg), cardioscópio com 5 derivações e análise do segmento ST, oximetria de pulso (%), temperatura esofágica (grau Celsius), índice bispectral e mensuração do CO₂ expirado (mmHg), além do analisador de gases (O₂ e Ar inspirado e expirado em %).

A anestesia geral foi induzida com propofol 2mg/kg, fentanila 2-10 mcg/kg, cisatracúrio 0,15 mg/kg e lidocaína 2% 20 a 60 mg; os pacientes eram intubados e a anestesia foi mantida com propofol a 2% em infusão contínua (2

a 3 mcg/ml), remifentanil na dose de 0,15-0,25mcg/kg/min e cisatracúrio 2-3mcg/kg/min e os pacientes receberam DEX a critério do anesthesiologista na dose de 0,2-0,7mcg/kg/h e desligado meia hora antes do término do procedimento. Desta maneira 52 pacientes receberam DEX e 48 não.

Durante o período intra-operatório todos os pacientes receberam analgésicos não opióides que consistiam de combinação de escopolamina 20mg e dipirona 2,5g ou somente escopolamina 20mg e cetorolaco 30mg e ainda doses de morfina ou outro opióide a critério do anestesista.

Ao final do procedimento os pacientes foram extubados e encaminhados para a sala de recuperação pós-anestésica (RPA).

No pós-operatório imediato os pacientes receberam de horário ou se necessário dipirona 1g EV de 6 em 6 horas e cetorolaco 30 mg EV de 12 em 12 horas ou diclofenaco R 30mg IM se necessário e oxicodona 20mg VO a cada 12 horas se dor forte ou meperidina 100mg EV se dor forte.

No primeiro pós-operatório a dipirona EV é substituída por um comprimido oral de 500mg a cada 6 horas ou se necessário e o diclofenaco R passa a ser oral se necessário e a oxicodona a cada 12 horas.

No segundo pós-operatório o paciente fica somente com medicações via oral não opióides se necessário.

A cada 6 horas o paciente foi avaliado com relação a dor. Se tivesse queixa espontânea ele era medicado e reavaliado em até uma hora, e medicado conforme prescrição.

3.4. Coleta de dados

Foram avaliados consecutivamente os 100 prontuários dos pacientes relacionados ao estudo e foram obtidos os dados relativos, idade, peso, altura, PSA pré-operatório, ultrassom pré-operatório (volume da próstata), tempo cirurgico e perda sanguínea.

A quantidade de analgésicos opióide e não opióide foi avaliada durante a internação e as medicações opióide foram todas convertidas para morfina EV para uniformizar o cálculo do consumo de morfina.

A quantidade de oxicodona (VO) recebida pelos pacientes foi convertida a morfina (EV) usando a seguinte fórmula: 30 mg de morfina VO = 20 mg de oxicodona VO e para converter a quantidade de morfina VO em EV dividimos a dose VO por 3: 30mg de morfina VO= 10mg de morfina EV [59].

Os escores de dor não foram considerados, pois estes pacientes além de apresentarem dor por nocicepção e visceral relacionada à laparoscopia, além de dor visceral relacionada à sonda vesical de demora, tornando a quantificação da dor pela escala numérica verbal de difícil avaliação.

3.5. Avaliação dos dados

A utilização de morfina foi avaliada pela quantidade utilizada sendo avaliada entre nenhum uso, até 5mg e mais de 5mg entre os quatro grupos e depois os grupos dois a dois.

A avaliação de analgésicos não opióide foi feita pelo uso de forma afirmativa ou negativa.

Os escores de dor foram avaliados pelo consumo de analgésicos entre os quatro grupos e depois dois a dois, sendo dor ausente quando o paciente não fez uso de nenhum analgésico, dor leve usou não opióide e dor forte quando usou morfina ou associação de morfina e não opióide. Todas as avaliações foram feitas durante toda a internação (RPA, POI e 1PO e subsequentes se houverem).

3.6. Análise estatística

Utilizamos o software SPSS versão 19.0 (Chicago, IL) para análise estatística dos resultados. Como as variáveis eram categóricas, a análise foi feita pela análise do qui-quadrado. O nível de significância dos resultados foi estabelecido em $p < 0,05$ (95% confiabilidade).

4. RESULTADOS

4.1.Casuística

Dos 100 pacientes que foram submetidos a prostatectomia radical robótica para tratamento do CaP, 52 pacientes fizeram uso de DEX durante o procedimento cirúrgico e 48 não. Para verificarmos a homogeneidade entre os grupos, comparamos entre eles a idade, peso, IMC (índice de massa corpórea), valor de PSA pré-operatório, volume prostático, tempo de cirurgia e perda sanguínea. Conforme descrito na tabela 1 e 2, tanto os pacientes que tomaram DEX quanto os que não tomaram, apresentaram-se homogêneos quanto as variáveis descritas.

Tabela 1- Dados demográficos dos pacientes (valores médios (desvio padrão) da idade, peso e IMC dos pacientes)

	DEX Sim	DEX Não	p
Idade (anos)	62,51 (6,89)	64,06 (5,87)	0,229
Peso (kg)	75,07 (11,89)	76,20 (13,54)	0,661
IMC	26,01 (3,58)	26,38 (5,16)	0,686

Tabela 2 - Dados da avaliação urológica pré-operatória e do intra-operatório

	DEX não	DEX sim	p
PSA pré-operatório(ng/ml)	7,14 (2,61)	6,17 (2,86)	0,082
USTR pré- operatório (g)	37,16 (16,12)	33,70 (10,79)	0,243
Tempo de console (h)	02:20 (00:30)	02:15 (00:32)	0,430
Sangramento intraoperatório (ml)	291,50 (205,64)	226,92 (185,24)	0,102
Perda sanguínea (ml)	322,45 (203,88)	257,35 (185,29)	0,098

A tabela acima descreve os valores médios (desvio padrão) de PSA pré-operatório, USTR pré- operatório, tempo cirurgico e perda sanguínea dos 100 pacientes do estudo que receberam ou não DEX.

Para análise estatística subdividimos os pacientes em quatro diferentes de acordo com a utilização de fármacos no intra-operatório que são: **Grupo 0**: sem morfina e sem DEX (32,0%); **Grupo 1**: somente DEX (13,0%); **Grupo 2**: somente morfina (16,0%); **Grupo 3**: com DEX e com morfina (39,0%).

Os 4 grupos foram estudados em relação ao consumo de morfina, consumo de analgésico não opióide e avaliação da dor na RPA, POI e 1PO. A seguir os grupos foram estudados dois a dois, em relação a essas mesmas variáveis.

4.2 Avaliação do consumo de morfina, consumo de analgésico não opióide e avaliação da dor na RPA

Nossos dados demonstraram um aumento de utilização de morfina no pos-operatório imediato, ainda durante a RPA nos pacientes que tomaram apenas DEX, mesmo comparando apenas com o grupo que não tomou nem DEX, nem morfina. Não encontramos diferenças significativas quando comparamos o consumo de morfina na RPA entre os quatro grupos analisados. Entretanto notamos que houve um menor consumo de morfina nos pacientes que utilizaram morfina e DEX/morfina ($p=0,145$) (figura 1).

Figura 1 - Avaliação do consumo de morfina na RPA em relação a todos os 4 diferentes grupos de fármacos utilizados (sem morfina e sem DEX, somente DEX, somente morfina e com DEX e com morfina) (%)

Considerando o consumo de outros analgésicos também não houve significancia quando comparamos os quatro grupos. Entretanto, curiosamente

50% dos pacientes que fizeram uso apenas de morfina necessitaram de outros analgésicos na RPA, enquanto pacientes que não utilizaram nada, DEX ou DEX e morfina necessitaram de outros analgésicos em 15,6%, 30,8% e 35,9% dos casos ($p=0,083$) (figura 2).

Figura 2 - Avaliação do consumo de analgésico não opióide na RPA em relação a todos os 4 diferentes grupos de fármacos utilizados no intra-operatório (sem morfina e sem DEX, somente DEX, somente morfina e com DEX e com morfina) (%).

De acordo com o escore de dor, quase metade dos pacientes que fizeram uso de DEX e morfina não tinham dor na RPA, entretanto apenas 15,4% dos pacientes que utilizaram somente DEX ficaram sem dor neste momento, e 25,0% dos pacientes que fizeram uso apenas de morfina ($p=0,001$) (figura 3).

Figura 3 - Avaliação da dor na RPA em relação a todos os 4 diferentes grupos de fármacos utilizados (sem morfina e sem DEX, somente DEX, somente morfina e com DEX e com morfina).

Em um segundo momento fizemos análises das mesmas variáveis, entretanto comparando os grupos de dois a dois. As porcentagens estão descritas na tabela 3 considerando o consumo de morfina na RPA. Não encontramos diferenças quando comparamos o consumo de morfina na RPA entre pacientes que utilizaram somente DEX ($p=0,348$), somente morfina ($p=0,409$) ou DEX e morfina junto ($p=0,178$) versus aqueles que não utilizaram nada. Entretanto percebemos que houve uma menor necessidade de morfina na RPA considerando os pacientes que utilizaram somente morfina e DEX e morfina. Na avaliação dos pacientes que utilizaram DEX versus pacientes que utilizaram somente morfina, observamos que o uso da morfina diminui a necessidade da utilização de mais morfina na RPA, 56,3% dos pacientes que utilizaram morfina não necessitaram de mais na RPA versus 15,4% no grupo

DEX ($p=0,070$). A associação de DEX e morfina mostrou-se como o procedimento mais benéfico para o paciente, neste caso 59,0% dos pacientes não necessitaram de morfina na RPA que foi melhor que os pacientes que tomaram somente DEX (15,4%) ($p=0,022$). Entretanto, os pacientes que utilizaram morfina versus a combinação (DEX/morfina) não apresentaram diminuição da necessidade posterior da droga ($p=0,664$).

Tabela 3 - Comparação do consumo de morfina na RPA entre os grupos.

	Não	Até 5mg	Mais que 5mg
DEX	15,4%	46,2%	38,5%
Morfina	56,3%	18,8%	25,0%
DEX e Morfina	59,0%	25,6%	15,4%
Nada	37,5%	34,4%	28,1%

Considerando o consumo de outros analgésicos também na RPA, as distribuições das porcentagens estão expostas na tabela 4. Curiosamente encontramos que pacientes que não utilizaram nada no intra-operatório em 84,4% dos casos não precisaram de outros analgésicos na RPA, versus 69,2% no grupo DEX ($p=0,250$), 50% no grupo morfina ($p=0,012$), e 64,1% no grupo DEX/morfina ($p=0,055$). Não houve diferença quando comparamos o grupo DEX com os grupos morfina ($p=0,296$) e com o grupo DEX/morfina ($p=0,736$), tão pouco quando comparamos o grupo morfina com a combinação DEX/morfina ($p=0,332$).

Tabela 4 - Comparação do consumo de analgésico não opióide na RPA entre os grupos.

	Não	Sim
DEX	69,2%	30,8%
Morfina	50,0%	50,0%
DEX e Morfina	64,1%	35,9%
Nada	84,4%	15,6%

As mesmas comparações foram feitas considerando a dor avaliada na RPA, as porcentagens estão expostas na tabela 5. Neste caso, 62,5% dos pacientes que não utilizaram nada no intra-operatório tiveram uma dor considerada forte na RPA, versus 84,6% no grupo DEX ($p=0,146$), e apenas 43,8% no grupo morfina (**$p=0,004$**), e 43,6% no grupo DEX/morfina ($p=0,124$). Pacientes que utilizaram somente morfina ou DEX e morfina tiveram menos dor considerada forte na RPA quando comparado aos pacientes que utilizaram somente DEX ($p=0,043$, $p=0,035$ respectivamente). Embora a porcentagem de dores fortes entre o grupo morfina e DEX/morfina foram praticamente as mesmas, e a associação das drogas no intra parece beneficiar a ausência de dor na RPA que foi de 48,7% versus 25,0% no grupo morfina ($p=0,054$).

Tabela 5 - Avaliação da dor na RPA entre os grupos

	Sem dor	Dor leve/moderada	Dor forte
DEX	15,4%	%	84,6%
Morfina	25,0%	31,3%	43,8%
DEX e Morfina	48,7%	7,7%	43,6%
Nada	37,5%	%	62,5%

4.3 Avaliação do consumo de morfina, consumo de analgésico não opióide e avaliação da dor no Pós operatório imediato (POI).

Figura 4 - Avaliação do consumo de morfina no POI em relação a todos os 4 diferentes grupos (sem morfina e sem DEX, somente DEX, somente morfina e com DEX e com morfina) (%)

No POI, não houve diferença quando comparamos os quatro grupos com o consumo de morfina. Mas gostaríamos de ressaltar que nenhum dos pacientes que receberam somente morfina utilizaram morfina no POI, mas desta vez, a diferença entre os grupos é pequena em termos percentuais, sendo que o grupo sem morfina e sem DEX foi o que mais utilizou morfina no POI ao contrário do que aconteceu na RPA ($p=0,406$) (Figura 4).

Figura 5 - Avaliação do consumo de analgésico não opióide no POI em relação a todos os grupos (sem morfina e sem DEX, somente DEX, somente morfina e com DEX e com morfina) (%)

Os pacientes do grupo que não utilizaram nada no intraoperatório utilizaram mais analgésico não opióide no POI (90,6%), enquanto o grupo que necessitou menor quantidade de analgésicos foi o grupo de pacientes que receberam somente morfina (31,3%) ($p=0,000$) (Figura 5).

Da mesma forma, o grupo que recebeu somente morfina apresentou menos dor no POI (68,8%), sendo que no grupo DEX e DEX/morfina 46,2% e 30,8% dos pacientes não tiveram dor respectivamente ($p=0,001$) (figura 6), já nos que não utilizaram nada, apenas 9,4% dos pacientes não sentiram dor.

Figura 6 - Avaliação da dor no POI em relação a todos os 4 grupos (sem morfina e sem DEX, somente DEX, somente morfina e com DEX e com morfina) (%)

Ao comparar os grupos de dois a dois, não notamos diferença quando comparamos os grupos DEX, morfina e DEX/morfina versus o grupo de pacientes que não utilizaram nada no intra-operatório considerando o consumo de morfina no POI ($p=0,642$; $p=0,140$; $p=0,266$ respectivamente). Quando comparamos o grupo DEX versus morfina e DEX/morfina também foram semelhantes ($p=0,259$; $p=0,731$), bem como os pacientes que receberam morfina versus a combinação DEX/morfina ($p=0,356$). Entretanto como demonstrado na tabela 6, podemos perceber que nenhum paciente do grupo morfina precisou de morfina no POI.

Tabela 6 - Avaliação do consumo de morfina no POI entre os grupos

	Não	Mais de 5mg de morfina
DEX	92,3%	7,7%
Morfina	100,0%	Zero
DEX e morfina	94,9%	5,1%
Sem morfina e DEX	87,5%	12,5%

De acordo com o consumo de analgésicos não opióides no POI, como demonstrado na tabela 7, os pacientes que não utilizaram nada, foram os que mais precisaram deles, no POI (90,6%), entretanto não foi diferente do grupo que utilizou somente DEX ($p=0,789$), nem do grupo de pacientes que utilizaram DEX/morfina ($p=0,055$). Apenas quando comparado com o grupo que recebeu somente morfina no apresentou-se diferente ($p=0,000$). O grupo somente DEX tem um consumo aumentado de analgésico não opióide no POI em relação ao grupo somente morfina ($p=0,004$) e também em relação ao grupo DEX/morfina embora neste caso sem significância estatística ($p=0,447$). O grupo morfina também necessitou de menos analgésicos quando comparado ao grupo DEX/morfina ($p=0,003$).

Tabela 7- Avaliação do consumo de analgésico não opióide no POI entre os grupos

	Não	Sim
DEX	15,4%	84,6%
Morfina	68,8%	31,3%
DEX e morfina	25,6%	74,4%
Sem morfina e DEX	9,4%	90,6%

Considerando a dor avaliada no POI, o grupo que não utilizou nada foi o que mais apresentou dor considerada forte (18,8%), o que aparentemente

era esperado, diferente dos outros grupos: DEX (7,7%) ($p=0,019$), morfina (0%) ($p=0,000$) e DEX/morfina (5,1%) ($p=0,032$). Já, o grupo DEX e os grupos morfina e DEX/morfina não foram diferentes ($p=0,321$; $p=0,521$ respectivamente), somente o grupo morfina foi diferente do grupo DEX/morfina ($p=0,031$), neste caso os pacientes que utilizaram somente morfina tiveram menos dor comparado a combinação das drogas (68,8% versus 30,8%). Talvez devido a quantidade de morfina aplicada durante o procedimento.

Tabela 8 - Avaliação da dor no POI entre os grupos

	Sem dor	Dor leve/moderada	Dor forte
DEX	46,2%	46,2%	7,7%
Morfina	68,8%	31,3%	Zero
DEX e morfina	30,8%	64,1%	5,1%
Sem morfina e sem DEX	9,4%	71,9%	18,8%

4.4 Avaliação do consumo de morfina, consumo de analgésico não opióide e avaliação da dor no primeiro Pós Operatório (1PO).

Figura 7 - Avaliação do consumo de morfina no 1PO em relação a todos os 4 diferentes grupos de fármacos utilizados no intraoperatório (sem morfina e sem DEX, somente DEX, somente morfina e com DEX e com morfina) (%) ($p=0,555$)

O benefício da utilização da DEX parece ser visto apenas no 1PO, neste caso 100% dos pacientes que utilizaram DEX, não precisaram de morfina no 1PO, no grupo DEX/morfina essa porcentagem caiu para 92,3%, e no grupo morfina para 87,5%, que foi a mesma nos pacientes que não receberam nada, entretanto essas diferenças não foram significativas ($p=0,555$) (Figura 7). Já considerando a utilização de analgésicos não opióides no 1PO, as diferenças encontradas foram significativas ($p=0,006$). Encontramos que o grupo DEX/morfina foi o grupo que menos necessitou da utilização destes (53,8%), seguidos pelo grupo somente morfina (43,8%). O grupo DEX e o grupo de

pacientes que não utilizaram nada no intra-operatório foram praticamente iguais considerando o consumo de analgésicos não opióides no 1PO (Figura 8).

Figura 8 – Avaliação do consumo de analgésico não opióide no 1PO (sem morfina e sem DEX, somente DEX, somente morfina e com DEX e com morfina) (%) ($p=0,006$)

No 1PO, os pacientes que tiveram menos dor, considerada forte, foi o grupo que utilizou DEX/morfina (10,3%), seguido pelo grupo morfina (12,5%), DEX (61,5%), sendo que o grupo de pacientes que não utilizaram nada foi o que teve mais dor (81,3%)($p=0,000$) (Figura 9).

Figura 9 - Avaliação da dor no 1PO (sem morfina e sem DEX, somente DEX, somente morfina e com DEX e com morfina) (%) (p=0,000).

Quando comparamos dois a dois, não encontramos diferenças quando comparamos o consumo de morfina no 1PO entre pacientes que utilizaram somente DEX (p=0,182), somente morfina (p=1,000) ou DEX e morfina junto (p=0,499) versus aqueles que não utilizaram nada (Tabela 9). Embora 100% dos pacientes que utilizaram DEX não usaram morfina no 1PO, não encontramos diferenças quando comparamos este grupo com o grupo de pacientes que utilizaram somente morfina (p=0,188), e com o grupo DEX/morfina (p=0,303), nem quando comparamos o grupo morfina com o grupo DEX/morfina (p=0,573).

Tabela 9 - Comparação do consumo de morfina no 1PO entre os grupos

	Sem morfina	Mais de 5mg de morfina
DEX	100%	Zero
Morfina	87,5%	12,5%
DEX e morfina	92,3%	7,7%
Sem morfina e DEX	87,5%	12,5%

O consumo de analgésicos não opióides no 1PO (dados expostos na tabela 10) não foi diferente entre o grupo DEX e o grupo de pacientes que não utilizaram nada ($p=0,789$). Encontramos uma diferença estatística marginal comparando o grupo morfina com o grupo que não utilizou nada ($p=0,066$), neste caso 43,8% dos pacientes que utilizaram morfina, não precisaram de outros analgésicos não opióides no 1PO, versus apenas 18,8% dos pacientes que não utilizaram nada. A combinação DEX/morfina diminui mais ainda o consumo de analgésicos não opióides no 1PO, 53,8% destes pacientes não precisaram consumir outro analgésico, e diferente do grupo de pacientes que não utilizaram nada (15,4%) ($p=0,002$), e do grupo DEX (18,8%) ($P=0,016$), mas foi semelhante ao grupo de pacientes que utilizaram somente morfina (43,8%) ($p=0,496$).

Tabela 10 - Comparação do consumo de analgésico não opióide no 1PO entre os grupos.

	Não	Sim
DEX	15,4%	84,6%
Morfina	43,8%	56,3%
DEX e morfina	53,8%	46,2%
Sem morfina e DEX	18,8%	81,3%

As porcentagens da avaliação da dor no 1PO estão expostas na tabela 11. O grupo de pacientes que não utilizaram nada, foram considerados com

dor forte, no 1PO em 81,3% dos casos, o que foi similar ao que ocorreu no grupo que utilizou somente DEX (61,5%) ($p=0,328$), entretanto diferente quando comparado ao grupo que utilizou somente morfina e DEX/morfina, onde essa porcentagem cai para 12,5% e 10,3% respectivamente ($p=0,000$; $p=0,000$). Como demonstrado na tabela 11, o grupo DEX/morfina foi o que teve a menor porcentagem de dor forte (10,3%), similar ao grupo morfina (12,5%) ($p=0,647$), porém diferente do grupo DEX (61,5%) ($p=0,000$).

Tabela 11 - Avaliação da dor no 1PO em relação aos grupos

	Sem dor	Dor leve/moderada	Dor forte
DEX	7,7%	30,8%	61,5%
Morfina	37,5%	50%	12,5%
DEX e morfina	51,3%	38,5%	10,3%
Sem morfina e DEX	6,3%	12,5%	81,3%

5. DISCUSSÃO

Por causa da natureza multifatorial da dor, é recomendado que ela seja tratada pela combinação de diversos fármacos, com diferentes mecanismos de ação, diminuindo a quantidade de cada um deles e seus efeitos colaterais. Além de anestésicos locais, anti-inflamatórios não hormonais, cetamina, inibidores da COX 2, alfa 2 agonistas como a DEX podem ser utilizadas por ter efeito poupador de analgésico não opióide.

Em nossos resultados, o uso deste fármaco durante a prostatectomia radical robótica, não demonstrou benefícios significativos para os pacientes na RPA ou no POI, apenas no 1PO houve um discreto benefício da utilização da DEX em relação a morfina ou a não utilização de medicamentos, onde nenhum dos pacientes que utilizaram a DEX utilizaram morfina na 1PO, ou seja nenhum deles tiveram dor consideradas fortes neste momento.

Curiosamente, demonstramos que o uso da morfina, e a combinação de morfina com a DEX foi mais benéfica em nossos pacientes, estes grupos de pacientes necessitaram de uma quantidade menor de morfina na RPA, e também no POI. Além disso, os pacientes que utilizaram apenas morfina e a combinação de morfina com DEX também necessitaram menos de analgésicos não opióides.

Na literatura, a utilização da DEX esta descrita em diversos procedimentos e pode ser utilizada de diversas formas, durante a RPA, no intra-operatório, ou como único agente analgésico. Em sua maioria, os trabalhos mostram uma diminuição do consumo de morfina e da dor nas duas

primeiras horas após a cirurgia, que compreende o período da RPA o que não foi demonstrado em nosso trabalho.

Em cirurgia bariátrica os efeitos benéficos da DEX também foram avaliados. Neste estudo 40 pacientes de 80 receberam bolus de dexmedetomidina de 0,8 microgramas/kg e dose continua de 0,4 microgramas/kg/h e na RPA receberam morfina em bomba de PCA para analgesia. O consumo de morfina nas primeiras duas horas pós cirurgia foi menor no grupo da DEX, associado a escores de dor menores na primeira e segunda hora na RPA, além de diminuir o consumo de morfina no 1PO ⁽⁶⁴⁾. Embora não tenhamos encontrado benefícios do uso da DEX na RPA e no POI, em nosso trabalho também encontramos uma diminuição da necessidade de morfina no 1PO. Mas devemos ressaltar que neste estudo todos os pacientes receberam morfina em bomba para analgesia na RPA enquanto em nosso estudo não.

Em histerectomia, Gubert e cols ⁽⁶⁶⁾ demonstraram um consumo diminuído de morfina na RPA no grupo que recebeu DEX no intraoperatório (12,7mg $\pm$ 0,7) comparado ao grupo que recebeu placebo (19,5mg $\pm$ 1), e Ozkose e cols ⁽⁶³⁾ avaliaram 40 pacientes submetidos a discetomia lombar, 20 pacientes receberam dexmedetomidina com bolus inicial de 1 micrograma/kg e depois infusão continua de 0,2 microgramas/kg/h e os outros 20 receberam solução salina. Na primeira hora pós cirurgia o grupo que recebeu DEX teve um consumo menor de meperidina que o grupo controle (11 dos 20 pacientes que estavam no grupo controle requereram meperidina- 1mg/kg- e apenas dois no grupo da DEX) e escores de dor menores após 30 e 60 minutos pós cirurgia.

Feld e cols ⁽⁴⁸⁾, em cirurgia bariátrica aberta, testaram se a DEX poderia ser usada como método alternativo ao fentanil pelos efeitos depressores respiratórios deste, para analgesia. Neste estudo 10 pacientes receberam bolus de fentanil 0,5 microgramas/kg e infusão 0,5 microgramas/kg/h e 10 receberam DEX bolus de 0,5/microgramas/kg e infusão contínua de 0,4/microgramas/kg/h, e na RPA receberam morfina em bomba de PCA. Os pacientes que receberam DEX tiveram menor escores de dor na primeira e segunda hora, além de um consumo diminuído de morfina.

Quando os pacientes foram seguidos além de 2 horas, eles apresentaram um consumo de morfina e dor diminuídos, como demonstrado por Lin e cols ⁽⁵³⁾ em histerectomia. Neste trabalho eles estudaram 100 pacientes submetidos a histerectomia total abdominal, na RPA 50 pacientes receberam dexmedetomidina e morfina na forma de PCA e 48 receberam somente morfina em bomba de PCA. Os grupos foram avaliados 1, 2, 4 e 24 horas após cirurgia e os pacientes que receberam DEX e morfina, necessitaram 29% menos morfina no período de 24 horas e tiveram menor escore de dor. Este trabalho demonstrou resultados semelhantes aos nossos, pois como em nosso estudo, a associação de DEX com a morfina diminuiu a necessidade de morfina na RPA, e também de outros analgésicos não opióides no 1PO, ou seja 24h pós cirurgia.

Neste mesmo sentido, Bakhamees e cols ⁽⁶⁴⁾, encontraram uma diminuição do consumo de morfina na RPA, no grupo da DEX, e uma diminuição do consumo de morfina no 1PO (35,4% e 47,8%) quando comparado com o placebo. Gurbert e cols ⁽⁶⁶⁾ observaram que nas 46 horas

pós histerectomia, a utilização de DEX diminuiu o consumo de morfina comparado ao grupo controle (65,8% e 28,6% $\pm$ 10,7).

Hofner e cols ⁽⁶⁵⁾, administraram em um paciente que foi submetido a cirurgia bariátrica e que não recebeu opióide durante o intra-operatório, DEX como substituto, com um bolus inicial e depois infusão contínua, que se estendeu até o 1PO. Estes pacientes o consumo de morfina, na PCA, foi aproximadamente 3 vezes maior, no grupo sem DEX.

Alguns estudos entretanto, apontam que o uso da DEX não é efetivo. Sessenta crianças submetidas a amigdalectomia receberam paracetamol, 30 receberam DEX e 30 receberam morfina. Neste trabalho o grupo que recebeu DEX teve os escores médios de dor maiores que o grupo que recebeu morfina ⁽⁶⁸⁾.

Em um trabalho com cirurgia bariátrica laparoscópica, pesquisadores também não demonstraram diferença nas necessidades de morfina, e nos escores de dor. Somente o consumo de fentanil usado para resgates de dor foi menor no grupo somente DEX ⁽⁶⁹⁾.

Vazques e Gomes [49] avaliaram 30 pacientes submetidos a artroscopia de joelho, 15 pacientes receberam DEX e os outros 15 receberam propacetamol, que é uma prodroga do paracetamol. Na RPA os pacientes receberiam morfina caso apresentassem dor. O tempo médio de início da analgesia no grupo da DEX não foi estatisticamente menor. Não houve diferença no número de pacientes que requereram doses suplementares de analgesia e após 8 horas o grupo da DEX recebeu mais morfina que o grupo do propacetamol.

Uma particularidade em comum com estes trabalhos relacionados a ação da DEX é que nenhum deles relata uso de medicações adjuvantes na anestesia, somente o trabalho demonstrado por Park ⁽⁶⁷⁾ mostra uma diminuição do consumo de cetorolaco com o uso da DEX, nas primeiras 24 horas pós cirurgia. Em nosso trabalho, a associação da DEX com a morfina na anestesia diminuiu a quantidade de morfina utilizada na RPA, quando comparado aos pacientes onde foi utilizado somente DEX. Além disso, essa associação também diminui a necessidade de analgésicos não opióides no 1PO.

Como testamos o uso da DEX em prostatectomia radical robótica, revisamos o uso da técnica multimodal em prostatectomia retropúbica que é a mais comum, e em cirurgia robótica encontramos somente um trabalho de analgesia preemptiva multimodal, e nenhum com DEX.

A cirurgia radical retropúbica é a cirurgia padrão para a remoção da próstata, mas a cirurgia robótica nos dias de hoje vem ganhando destaque ⁽⁶¹⁾ todavia em nossa realidade é um procedimento de maior custo.

A associação de anestésico local e analgésico não opióide, diminuiu o consumo de opióides e dos escores de dor em pacientes submetidos a prostatectomia radical retropúbica ⁽⁶¹⁾. Os pacientes do grupo da bupivacaína tiveram escores de dor, e consumo de opióides diminuídos tanto na RPA, quanto nas primeiras 2 e 6 horas pós cirurgia que se estendeu durante as próximas 12 e 24 horas, bem como o resgate de analgésico.

Na avaliação da prostatectomia radical robótica, apenas o uso de analgesia multimodal preemptiva foi encontrado. Neste estudo, o uso de

opióides tanto no intra-operatório quanto no pós-operatório foi menor no grupo da pregabalina ⁽⁶²⁾. Além da pregabalina, a DEX também tem este efeito poupador de analgésico opióide ⁽⁴⁹⁻⁵⁵⁾, mas não foram encontradas publicações em prostatectomia radical robótica.

Quando avaliamos nossos resultados e a literatura em relação a DEX ser efetiva em alguns trabalhos e não em outros, podemos criar algumas hipóteses: primeiro temos que pensar nos diferentes tipos de cirurgia e os diferentes tipos de dor apresentados em cada uma delas. A dor relacionada a prostatectomia radical robótica tem muitos componentes, de difícil mensuração.

A cirurgia robótica tem dor relacionada a incisão, visceral e no ombro relacionada ao pneumoperitônio e desconforto causado pelos espasmos causados pela sonda vesical de demora ⁽⁷⁰⁾.

A dor visceral também se apresenta na forma de espasmos e urgência miccional, causado pela sonda vesical além da dor visceral do pneumoperitônio ⁽⁷⁰⁾. A DEX tem algum efeito em relação a dor visceral, pois ela diminui o consumo de analgésico opióide em pacientes submetidos a ligadura tubária, onde os pacientes apresentam dor visceral, além de melhorar a dor em cirurgia bariátrica laparoscópica, e antinocepção em dor visceral em ratos submetidos a distensão cólon-retal ^(52,62,64,71).

Uma outra proposição para este tipo de dor foi a colocação de anestésico local intravesical, mas sem resultados positivos ⁽⁷²⁾, e o uso de escopolamina foi benéfico para dor em prostatectomia em um trabalho realizado mas em outro não ^(73,74).

Em nossa avaliação trocamos os escores de dor pelo consumo de analgésico opióide pela dificuldade de quantificação da dor visceral e somática em números. Segundo Moore ⁽⁷⁵⁾, o consumo de analgésicos utilizado como medida de eficácia analgésica é controverso, pois alguns pontos devem ser considerados, como a variabilidade entre os pacientes, os efeitos colaterais e o tamanho da amostra dos trabalhos apresentados.

A cirurgia laparoscópica assistida ou não pelo robô, mesmo sendo considerada menos invasiva, ainda requerem analgésico opióide para o tratamento da dor nos pacientes, e existem poucos estudos comparativos em relação a dor com a cirurgia aberta. Um estudo prospectivo comparou 60 pacientes sendo 30 submetidos a prostatectomia radical retropúbica e 30 pacientes submetidos a prostatectomia radical robótica ⁽⁷⁶⁾. A média de escore de dor no primeiro dia de pós operatório foi maior no grupo da prostatectomia aberta em relação a robótica. Já Webster e cols ⁽⁷⁷⁾, em um estudo prospectivo de 314 pacientes submetidos a prostatectomia radical robótica e retropúbica, não encontraram diferenças em relação a dor pós- operatória, em ambos os grupos sendo o consumo de opióides e escores de dor baixo independente da técnica cirúrgica utilizada.

Dentre as limitações de nosso estudo, acreditamos que as mais importantes foram o não uso de escores de dor, o fato do tipo de dor nesta cirurgia ter muitas variáveis e ainda não ser um trabalho randomizado.

Aqui em nosso trabalho, a associação da DEX com a morfina, resultou em melhor desempenho da DEX, que na realidade apesar de não atingir o objetivo de poupar opióides pelos seus efeitos colaterais, os pacientes que

receberam morfina, tiveram uma média de consumo menor na RPA. E também um menor consumo de analgésicos não opióides no 1PO. Mas estes resultados foram quase sempre similares ao uso da morfina somente, levando em consideração o alto custo da DEX, acreditamos que o uso da morfina seja mais benéfico aos pacientes submetidos a prostatectomia radical robótica assistida, apesar de efeitos indesejáveis como íleo e distensão pós-operatória.

6. CONCLUSÃO

O uso de DEX sozinho não foi capaz de diminuir o consumo de morfina na RPA e POI, somente no 1PO demonstramos pequenos benefícios em relação aos outros grupos. A associação com a morfina ou o uso de morfina sozinha, apresentou maior benefício ao paciente. Considerando o consumo de analgésicos não opióides, a morfina foi significativamente melhor no POI.

Portanto, o uso de DEX sozinho não é indicado durante a prostatectomia radical robótica, como droga única, mas apresenta melhores resultados quando associado com morfina. A utilização de morfina sozinha, também aparenta ser uma ótima alternativa analgésica.

7. REFERÊNCIAS

1. Fu,LKT. The origins of surgery: 1.From prehistory to Reinassance. *Ann Coll. Surg.*1999; 4:127-136.
2. Fu,LKT. The origins of surgery: 2 From barbers to surgeons. *Ann Coll. Surg.* 2000; 4:35-49
3. Divers SJ. Endoscopy equipment and instrumentation for use in exotic animal medicine. *Vet clin north exot anim pract.* 2010; 13(2):171-85.
4. Rathert P,Lutzeyer W,Goddwin WE. Philipp Bozzoni (1773-1809) and the Lichtleiter. *Urology* 1974; 3(1):113-86.
5. Healy M,Strunin L. Anaesthesia and laparoscopic cholecystectomy. *Baillière´s clinical anaesthesiology.*1992; 6(4): 819-845.
6. Jones SB,Jones DB. Surgical aspects and future developments of laparoscopy. *Anesth Clin North Am.* 2001; 19(1):107-124.
7. Koninckx A, Koninckx P, Mc Veigh E. Laparoscopy and laparoscopic surgery. *Cur obs and Gyn.* 2004;14: 115-122.
8. Goswami,S,Nishian E, Mets B. Anesthesia for robotic surgery. In Miller RD,Erikson LI,Fleisher L,Weiner-Kronish JP,Young WL. *Miller´s anesthesia.* 7th ed.Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009; 2: 2389-2440.
9. Bonica JJ, Loeser JD. History of pain concepts and therapies. In *Bonica´s management of pain.* Loeser, JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC.Third edition. Lippincott Willians& Wilkins; 2001.
10. Teixeira MJ,Okada M. Dor-evolução histórica dos conhecimentos In:Teixeira MJ,Filho JLB,Marquez JO, Yeng LT. *Dor: contexto interdisciplinar;* Maio;2003 p.15-51.

11. Teixeira, MJ,Filho JV. Dor aguda. In :Teixeira MJ,Filho JLB,Marquez JO,Yeng LT.*Dor : contexto interdisciplinar*; Maio;2003 p.241-269.
12. Gandhi K, Heitz JN, Viscusi E. Challenges in acute pain management. *Anesthesiology clin*. 2011; 29:291-309.
13. Joshi GP. Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. *Anesth Clin North Am*. 2005; 23:185-202.
14. Jin F,Chung F. Multimodal analgesia for postoperative pain control. *J of Clin Anesth*. 2001; 13:524-539.
15. Elvir-Lazo OL, White P. Postoperative pain management after ambulatory surgery: role of multimodal analgesia. *Anesthesiology Clin* 28(2010) 217-224.
16. Larson,MD. History of Anesthetic practice .In Miller RD,Erikson LI,Fleisher L,Weiner-Kronish JP,Young WL. *Miller's anesthesia*. 7th ed.Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.v.1, p.3-41
17. Junior,AR. O primeiro a utilizar anestesia em cirurgia não foi um dentista.Foi o médico Crawford Williamson Long. *Rev Bras de Anesthesiol*. 2006;56:3:304-324.
- 18.Reves JG, Glass PSA,Lubarsky DA,McEvoy MD,Martinez-Ruiz R.Intravenous anesthetics. In Miller RD,Erikson LI,Fleisher L,Weiner-Kronish JP,Young WL.*Miller's anesthesia*.Philadelphia: Churchill Livingstone 2009;1:709-768.
19. O'MalleyC,Cunningham AJ.Physiologic changes during laparoscopy. *Anesth Clin North Am*. 2001; 19(1):1-19.

20. Mouton WG, Bessel JR, Maddern GJ. Pain after laparoscopy. *Surg Endosc* 1999; 13:445-448
21. Estimativa 2012-Incidencia de câncer no Brasil 2014 [cited 2014 13/07/2014]; available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014>
22. Wright JL, Izard JP, Lin DW. Surgical management of prostate cancer. *Hematol Oncol Clin N Am*, 2013; 27:111-135.
23. Diodato MD, Prosad SM, Klingensmith ME, Jr Damiano RJ. Robotics in surgery. *Curr probl surg*. 2004; 41(9):752-810.
24. Valero R, Ko YH, Chauhan S, Schatloff O, Sivaraman A, Coelho RF, Ortega F, Palmer KJ, Sanchez-Salas R, Davila H, Chathelineau X, Patel VR. Robotic surgery : History and teaching impact. *Actas Uro Esp* 2011; 35:540-545.
25. Pugin F, Bucher P, Morel. History of robotic surgery: From AESOP® and Zeus® to da Vinci®. *J of visc surg* 2011; 148:e3-e.
26. Kenngott HG, Fischer L, Rom J, Rassweller J, Muller-Stich BP. Status of robotic assistance- a less traumatic and more accurate minimally invasive surgery? *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397(3):333-341.
27. Marohn MR, Hanly E, Twenty-first century surgery using twenty-first century technology: surgical robotics. *Curr Surg*. 2004; 61:466-473.
28. Danic MJ, Chow M, Alexander G, Bhandari A, Menon M, Brown M. Anesthesia considerations for robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: a review of 1500 cases. *J Robotic Surg*. 2007; 1:119-123
29. Baltayan S. A brief review: anesthesia for robotic prostatectomy. *J Robotic*

Surg. 2008; 2:59-66

30. Awad H, Walker CM, Shaik M, Dimitrova GT, Abaza R, O'Hara J. Anesthetic considerations for robotic prostatectomy: a review of the literature. *J Clin Anesth.* 2012; 24:494-504.

31. Ben-David B, Swanson J, Nelson JB, Chelly JE. Multimodal analgesia for radical prostatectomy provides better analgesia and shortens hospital stay. *J of Clin Anesth.* 2007; 19:264-268.

32. White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management. What are the unresolved issues? *Anesthesiology.* 2010; 112(1):220-225

33. Mouton WG, Bessel JR, Maddern GJ. Pain after laparoscopy. *Surg Endosc* 1999; 13:445-448

34. Joris, J, Thiry E, Paris P, Weerts J, Lamy M. Pain after laparoscopic cholecystectomy: characteristics and effect of intraperitoneal bupivacaine *Anesth analg* 1995; 81(2):379-384.

35. Van Haute W, Dasgupta P. Urethral catheter-less robotic assisted radical prostatectomy. *BJU.* 2010: 1201-1202.

36. Buvanendran A, Reuben SS, Kroin JS. Recent advances in nonopioid analgesics for acute pain management. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management.* 2007; 11:19-26

37. Power I, Barrat S. Analgesic agents for the postoperative period-nonopioids. *Surg Clin North Am.* 1999; 79(2); 275-289

38. Halliwell R. Adjuvant drugs for postoperative pain management. *Current Anaesthesia and Critical Care.* 1995; 6:81-86

39. Young A, Buvanendran A. Recent advances in multimodal analgesia. *Anesth*

Clin. 2012; 30:91-100

40. Jin F, Chung F. Multimodal analgesia for postoperative pain control. *J of Clin Anesth.* 2001; 13:524-539

41. White PF, Kehlet H, Neal JM, Schricker T, Carr DB. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: From multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Anal* 2007; 104:1380-1396.

42. Sthale H.A historical perspective: development of clonidine. *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 2000; 14(2):237-246

43. Angelini G, Ketzler JT, Coursin DB. The effects of alpha2 adrenoceptor agonists on circulation and respiration. *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 2000; 14(2):449-458

44. Precedex® (dexmedetomidine hydrochloride) injection [bula de remédio]; Hospira, Inc, Lake Forest, ILq

45. Pandharipande P, Ely EW, Maze M. Alpha -2 agonists: Can they modify the outcomes in the postanesthesia care unit? *Current Drug Targets* 2006; 6: 749-754.

46. Scheinin H, Jaakola MJ, Sjövali, Ali-Melkkilä T, Kaukinen S, Turunen J, Kanto J. Intramuscular Dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 78:1065-1075.

47. Aantaa Riku, Kanto J, Scheinin M, Kallo Antero, Scheinin H. Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1990; 73:230-235.

48. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, Hoffman IW, Ananda .Fentanyl and

Dexmedetomidine combined with Desflurane for bariatric surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2006; 18: 24-28.

49. Gómez-Vázquez ME, Hernández-Salazar E, Hernández –Jiménez A, Pérez-Sánchez A, Zepeda-López VA, Salazar-Páramo M. Clinical analgesic efficacy and side effects of dexmedetomidine in the early postoperative period after arthroscopic knee surgery.

50. McQueen-Shadfar L, Megalla SA, White WD, Olufolabi AJ, Jones CA, Habib AS. Impact of intraoperative dexmedetomidine on postoperative analgesia following gynecologic surgery. *Current Medical Research & Opinion*. 2011; 27(11):1-7.

51. Jaakola ML. Intra-operative use of alpha 2- adrenoceptor agonists. *Baillière's Clinical Anesthesiology*. 2000; 14(2): 335-345.

52. Aho MS, Erkola OA, Scheinin H, Lehtinen AM, Korttila KT. Effect of intravenously administered Dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. *Anesth Anal*. 1991; 73:112-118.

53. Lin TF, Yeh YC, Lin FS, Wang YP, Lin CJ, Sun WZ, Fan SZ. Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2009; 102:117-122.

54. Gurbert A, Basagan-Mogol E, Turker G, Ungun F, Kaya N, Ozcan B. Intraoperative infusion of Dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anesth*. 2006 53(7): 646-652

55. Arain SR, Ruehlw RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of Dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Anal*. 2004; 98:153-158.

56. Mahmoud M, Gunter J, Donnelly LF, Wang Y, Nick TG, Sadhasivan S.A

comparison of dexmedetomidine with Propofol for magnetic resonance imaging sleep studies in children. *Anesth Analg*.2009; 109:745-753.

57. Sandhasivam S, Boat A, Mahmoud M. Comparison of patient-controlled analgesia with and without dexmedetomidine following spine surgery in children. *Journal of Clinical Anesthesia*.2009;21:493-501

58. Alhashemi JA,Kaki AM. Dexmdetomidine in combination with morphine PCA provides superior analgesia for shockwave lithotripsy. *Can J Anesth* 2004; 51(4):342-347.

59. Kraychete DC, Sakata RK. Use of Rotation of Opioids in Chronic Non-oncologic Pain. *Rev Bras Anesthesiol* 2012; 62:4:554-562

60. Mazaris EM,Varkarakis I,Chrisofos M, Skolaricos, Ioannidis K, Dellis A, Papatsoris A, Delivellotis C. Use of nonsteriodal anti-inflammatory drugs after radical retropubic prostatectomy: a prospective,randomized trial. *Urology* 2008; 72:1293-1297.

61. Bilgin TE, Bozlu M, Atici S, Cayan S,Tasdelen B. Wound infiltration with bupivacaine and intramuscular diclofenac reduces postoperative tramadol consumption in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: a prospective, double- blind, placebo-controlled, randomized study. *Urology* 2011; 78:1281-1286.

62. Trabulsi EJ, Patel J, Viscusi ER, Gomella LG ,Lallas CD.Preemptive multimodal pain regimen reduces opioid analgesia for patients undergoing robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Urology* 2010; 76:1122-1124.

63.Ozkose Z,Demir FS,Pampal K, Yardim S. Hemodynamic and anesthetic

advantages of Dexmedetomidine, an alpha 2 agonist, for surgery in prone position. *Tohoku J Exp.Med* 2006; 210:153-160.

64. Bakhames HS, EL- Halafawy YM, EL-Kerdawy HM, Gouda NM,Altemyatt S. Effects of dexmedetomidine in morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastric bypass. *Middle East J Anesthesiol.* 2007; 19(3):537-551.

65. Hofner RE, Sprung J, Sarr MG, Wedel D. Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidine without narcotics. *Can J Anesth* 2005; 52(2):176-180.

66. Gurbert A, Basagan-Mogol E, Turker G, Ungun F, Kaya N, Ozcan B. Intraoperative infusion of Dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anesth.*2006 53(7): 646-652.

67. Park JK,Chong SH,Lee MK,Lim SH,Lee JH,Cho K,Kim MH,Kim HT.Does dexmedetomidine reduce postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy with multimodal analgesia? *Korean J Anesth* 2012; 63(5):436-440.

68. Zhuang PJ,Wang X, Zhang XF,Zhou ZJ,Wang Q.Postoperative respiratory and analgesic effects of dexmedetomidine or morphine for adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnoea. *Anaesthesia* 2011; 66:989-993.

69. Tuffanogullari B, White PF, Peixoto MP,Kianpour D,Lacour T,Griffin J,Skivanek G,Macalouso A,Shah M,Provost DA. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcomes variables. *Anesth Analg.*2008; 106(6) 174-178.

70. Van Haute W, Dasgupta P. Urethral catheter-less robotic assisted radical prostatectomy.*BJU.*2010: 1201-1202

71.Ulger F, Bozkurt A, Bilge SS, Ilkaya F,Dilek A, Bostanci MO,Çiftcioglu E,

Güldogus F. The antinociceptive effects of intravenous Dexmedetomidine in colorectal distention-induced visceral pain in rats: the role of opioid receptors.

Anesth Analg 2009; 616-622.

72. Fuller a, Vanderhaeghe L, Nott I, Martin PR, Pauler SE. Intravesical ropivacaine as a novel means of analgesia post-robot-assisted radical prostatectomy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Endourology* 2013; 27(3): 313-317.

73. Lukasewycz S, Holman M, Kozlowski P, Porter CR, Odom E, Bernards C, Neil N, Corman M. Does a perioperative Belladonna and Opium suppository improve postoperative pain following robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy? Results of a single institution randomized study. *Can J Urol* 2010; 17:5377-5382.

74. Scavonetto F, Lamborn DR, McCaffrey JM, Schroeder DR, Geffman MT, Sprung J, Weingarten TN. Prophylactic belladonna suppositories on anesthetic recovery after robotic assisted laparoscopic prostatectomy. *Can J Urol* 2013 Jun; 20(3): 6799-6804.

75. Moore RA, Mhuircheartaigh N, McQuay SD, McQuay H. Mean analgesic consumption is inappropriate for testing analgesic efficacy in post-operative pain: analysis and alternative suggestion. *Eur J Anesth* 2011; 28:247-432.

76. Menon M, Tewari A, Baize B, Guillonneau B, Vallacien G. Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot assisted prostatectomy : The Vattikuti urology institute experience. *Urology* 2002 Nov; 60(5):864-868.

77. Webster TM, Herrell SD, Chang SS, Cookson MS, Baumgartner RG,

Anderson LW, JR Smith JA. Robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy versus retropubic radical prostatectomy: a prospective assessment of postoperative pain. *The Journal of Urology* 2005; 174:912-914.

APÊNDICE

CIÊNCIA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 02 de Abril de 2014, TOMOU CIÊNCIA do(s) documento(s) abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº 233/10, intitulado: "Ensaio Prospectivo, através de Questionários validados dos pacientes submetidos à prostatectomias radicais no HAOC por 2 cirurgiões que utilizam diferentes técnicas: Robótica-Assistida e Aberta." apresentado pelo DEPARTAMENTO DE CIRURGIA.

•Alteração de título do sub-projeto: "Avaliação da analgesia intra-operatória como resultado da dor e utilização de medicamentos no pós-operatório" para: "O uso da Dexmedetomidina pode diminuir a dor pós-operatória em pacientes submetidos a prostatectomia radical robótica?"

Pesquisador (a) Responsável: Carlo Camargo Passerotti

Pesquisador executante do sub-projeto: Denise Quinto

CEP-FMUSP, 02 de Abril de 2014

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa