

# Eficácia do Emprego da Metadona ou da Clonidina no Intraoperatório para Controle da Dor Pós-Operatória Imediata após Uso de Remifentanil \*

## *Efficacy Of Intraoperative Methadone And Clonidine In Pain Control In The Immediate Postoperative Period After The Use Of Remifentanil*

Ricardo Francisco Simoni, TSA <sup>1</sup>, Luiz Marciano Cangiani, TSA <sup>2</sup>, Antônio Márcio Sanfim Arantes Pereira, TSA <sup>3</sup>, Múcio Paranhos Abreu, TSA <sup>4</sup>, Luis Henrique Cangiani <sup>5</sup>, Guilherme Zemi <sup>6</sup>

### RESUMO

Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AMSA, Abreu MP, Cangiani LH, Zemi G - Eficácia do Emprego da Metadona ou da Clonidina no Intraoperatório para Controle da Dor Pós-Operatória Imediata após Uso de Remifentanil.

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Por suas características farmacocinéticas, o remifentanil não promove efeito analgésico residual no pós-operatório imediato. O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia da metadona e da clonidina no controle da dor pós-operatória de intervenções cirúrgicas videolaparoscópicas sob anestesia venosa total com infusão alvo-controlada de remifentanil.

**MÉTODO:** Participaram deste estudo aleatório, duplamente encoberto e placebo-controlado, 126 pacientes com idade entre 18 e 65 anos, ASA PS 1 e 2 de ambos os sexos, que estavam previamente programados para a realização de intervenções cirúrgicas laparoscópicas. Após venopunção, os pacientes receberam por via venosa cetoprofeno e dipirona. A indução e manutenção da anestesia foram realizadas com infusão alvo-controlada de remifentanil e propofol. Antes do início da operação, os pacientes recebiam por via venosa a solução contendo metadona 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> (grupo metadona), clonidina 2,0 µg.kg<sup>-1</sup> (grupo clonidina) ou solução fisiológica a 0,9% (grupo placebo). Na sala de recuperação pós-anestésica, a dor pós-operatória foi avaliada através da escala numérica verbal (ENV). Foi considerado paciente sem dor quando a ENV ≤ 2 e paciente com dor quando ≥ 3.

**RESULTADOS:** A incidência de dor no grupo metadona foi significativamente menor em relação ao grupo clonidina e grupo placebo (11,

21 e 23, respectivamente;  $p < 0,02$ ). Não houve diferença significativa na incidência de dor entre pacientes do grupo clonidina e placebo.

**CONCLUSÕES:** Em relação ao controle da dor pós-operatória de intervenções cirúrgicas videolaparoscópicas sob anestesia venosa total com uso de remifentanil, o emprego da metadona foi mais eficaz que a clonidina; e usar clonidina não foi melhor que não usar.

**Unitermos: ANALGÉSICOS:** clonidina, metadona; DOR: pós-operatória

### SUMMARY

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 Remifentanil.

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Due to its pharmacokinetic characteristics, remifentanil does not promote residual analgesia in the immediate postoperative period. The objective of this study was to compare the efficacy of methadone and clonidine in the control of postoperative pain of videolaparoscopic surgeries under total intravenous anesthesia with target-controlled remifentanil infusion.

**METHODS:** One hundred and twenty-six patients, ages 18 to 65 years, ASA I and II, of both genders, scheduled for laparoscopic surgeries, participated in this randomized, double-blind, placebo-controlled study. After venipuncture, intravenous ketoprofen and dypirone were administered. Target-controlled infusion of remifentanil and propofol was used for induction and maintenance of anesthesia. Before beginning the procedure, an intravenous solution containing 0.1 mg.kg<sup>-1</sup> of methadone (methadone group), 2.0 µg.kg<sup>-1</sup> of clonidine (clonidine group), or NS (placebo group) was administered. In the post-anesthetic care unit, postoperative pain was evaluated by the visual analogue scale (VAS). Absence of pain was defined as a score ≤ 2, and pain as a score of ≥ 3.

**RESULTS:** The incidence of pain in the methadone group was significantly lower than in the clonidine and placebo groups (11, 21, and 23, respectively;  $p < 0.02$ ). Significant differences in the incidence of pain in the placebo and clonidine groups were not observed.

**CONCLUSIONS:** Methadone was more effective than clonidine in the control of postoperative pain in videolaparoscopic surgeries under total intravenous anesthesia with remifentanil; and using clonidine was not better than not using it.

**Keywords:** ANALGESICS: clonidine, methadone; PAIN: postoperative,

\* Recebido da (Received from) Departamento de Anestesiologia e Terapia da Dor da Fundação Centro Médico de Campinas, SP

1. Presidente do Comitê de Anestesia Venosa da SBA; Coresponsável CET/SBA do Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas
2. Coresponsável CET/SBA do Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas; Chefe do Departamento de Anestesiologia e Terapia da Dor do Centro Médico de Campinas
3. Anestesiologista; Coresponsável CET/SBA do Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas
4. Coresponsável CET/SBA do Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas; Membro Comissão Científica da SAESP
5. Anestesiologista do Centro Médico de Campinas
6. ME<sub>3</sub> do CET/SBA do Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas

Apresentado (Submitted) em 10 de novembro de 2008  
Aceito (Accepted) para publicação em 31 de março de 2009

Endereço para correspondência (Correspondence to):  
Dr. Ricardo F Simoni  
Rua Alzira de Aguiar Aranha, 552  
13084-768 Campinas, SP  
E-mail: ricaboss@gmail.com

## INTRODUÇÃO

As técnicas cirúrgicas videolaparoscópicas possibilitaram melhor evolução pós-operatória com conseqüente curta permanência hospitalar com ou sem pernoite. A utilização da analgesia multimodal com dexametasona no pré-operatório, infiltração da ferida cirúrgica com anestésico local e anti-inflamatório não hormonal geralmente é suficiente para controlar a dor pós-operatória, não havendo necessidade do uso rotineiro de analgésico opioide <sup>1</sup>. Porém, a dor pós-operatória é mais intensa na primeira hora, especialmente em pacientes com pneumoperitônio residual <sup>2</sup>.

O desenvolvimento de anestésicos venosos com curta meia-vida de eliminação, volume de distribuição restrito e metabolização órgão-independente permitiu fácil titulação da anestesia no intraoperatório, curto tempo de despertar e extubação precoce com segurança. O remifentanil é um opioide com essas características, fato que lhe confere meia-vida contexto-dependente extremamente curta (4 a 6 minutos), a despeito do tempo de duração da sua infusão <sup>3</sup>.

Essa grande vantagem no período intraoperatório transforma-se em desvantagem na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) quando o problema passa a ser o controle da dor pós-operatória. Por suas características farmacocinéticas, o remifentanil não promove efeito analgésico residual no pós-operatório imediato <sup>1</sup>. Além disso, alguns autores advertem para o potencial risco de desenvolvimento de hiperalgesia pós-operatória e tolerância aguda secundária ao emprego do remifentanil, o que pode aumentar tanto a incidência quanto a intensidade da dor no pós-operatório <sup>4-10</sup>. Sua ocorrência pode ser precoce e se manifesta após infusões com baixas doses ( $0,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) e de curta duração (30 minutos) <sup>11</sup>. No entanto, estudos mostraram que a utilização de agente antagonista dos receptores NMDA, concomitante ao emprego do remifentanil, diminuiria ou evitaria seu desenvolvimento e, conseqüentemente, o controle da dor pós-operatória seria mais efetivo <sup>11-13</sup>.

A metadona é um opioide de latência e duração prolongada, pouco utilizada na prática anestésica diária. Quando utilizada por via venosa, sua potência analgésica é semelhante à da morfina. Possui meia-vida de eliminação de 24 horas, podendo variar entre 13 a 50 horas. Entretanto, a duração de seu efeito analgésico é de 4 a 8 horas. A dose recomendada é de  $0,10$  a  $0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Doses repetidas podem gerar acúmulo do fármaco devido à discrepância entre a meia-vida plasmática e a duração do efeito analgésico <sup>14</sup>. O isômero *R*(-) da metadona possui atividade  $\mu$ -agonista, enquanto seu isômero *S*(+) é quase inativo nesse receptor. Porém, esse isômero possui atividade antagonista nos receptores NMDA. Conseqüentemente, existe um sinergismo entre os isômeros *R*(-) e *S*(+) da metadona na promoção do efeito antinociceptivo <sup>15</sup>. Não foram encontrados estudos na literatura sobre a utilização da metadona para controle da dor pós-operatória após o uso de remifentanil.

Quando empregada em doses usuais por via venosa, a clonidina promove sedação, analgesia e efeito simpaticolítico entre 10 a 30 minutos <sup>16-18</sup>, e o tempo de ação analgésica varia de acordo com a dose <sup>19-21</sup>. O sinergismo entre  $\alpha_2$ -agonistas e opioides foi demonstrado em vários estudos <sup>22,23</sup>. Em técnica de anestesia inalatória padronizada sem o uso de opioide, é necessária a utilização de clonidina no intraoperatório na dose de  $3,0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  em *bolus* seguida da infusão de  $0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  para que o controle da analgesia no pós-operatório seja eficaz e tenha baixa incidência de efeitos adversos (bradicardia e hipotensão arterial) <sup>18,24</sup>. Entretanto, doses baixas de clonidina ( $1,0$  a  $2,0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) podem ser efetivas quando utilizadas em conjunto com opioides <sup>25,26</sup>. Estudo em voluntários sadios mostrou que, quando administrada durante a infusão de remifentanil, a clonidina diminuiu a intensidade do efeito antianalгésico e a área de hiperalgesia após infusão de remifentanil <sup>11</sup>.

O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia da metadona e da clonidina no controle da dor no pós-operatório imediato de intervenções cirúrgicas videolaparoscópicas sob anestesia venosa total com infusão alvo-controlada de remifentanil. A hipótese testada foi se a metadona é mais eficaz que a clonidina no controle da dor pós-operatória nessa situação.

## MÉTODO

Após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da instituição e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo paciente, participaram deste estudo aleatório, duplamente encoberto e placebo-controlado 126 pacientes com idade entre 18 e 65 anos, ASA PS 1-2 de ambos os sexos, que estavam previamente programados para realização de intervenções cirúrgicas videolaparoscópicas não ginecológicas. O tamanho da amostra foi baseado em estudo piloto prévio. Considerando que a incidência de dor no grupo placebo foi de 60%, a força de análise com alfa de 1% e beta de 20% mostrou que para a redução na incidência de dor para 25% seriam necessários 42 pacientes por grupo. Foram excluídos do estudo pacientes em uso de álcool ou drogas ilícitas, em uso crônico de inibidores  $\text{H}_2$ , antidepressivos tricíclicos ou bloqueadores de canal de cálcio, pacientes com doença psiquiátrica, demência ou com hipersensibilidade aos fármacos relacionados ao estudo.

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente de maneira duplamente encoberta em três grupos iguais: grupo metadona (GM), grupo clonidina (GC) e grupo placebo (GP). Antes de começar o estudo, foi gerada uma tabela de números randômicos por computador especificando-se o grupo para qual cada paciente seria alocado após ser integrado ao estudo. Para cada paciente, um envelope opaco foi preparado, selado e numerado sequencialmente contendo o grupo que o paciente foi alocado. Antes da indução da anestesia, outro anesthesiologista não envolvido no procedimento anestésico abria o envelope e preparava uma seringa

com 10 mL de solução contendo metadona, clonidina ou solução fisiológica. Nenhum outro anestesiológico envolvido no controle da anestesia ou na coleta de dados tinha conhecimento do grupo do paciente. Em caso de emergência, o anestesiológico responsável pelo procedimento estava habilitado a abrir o estudo. Não foi realizada medicação pré-anestésica nos pacientes.

Todos os pacientes foram monitorados com pressão arterial média não invasiva (PAM), cardioscópio, oxímetro de pulso (SpO<sub>2</sub>), índice bispectral (BIS) e capnógrafo após intubação traqueal.

Após venopunção, os pacientes receberam, por via venosa, cetoprofeno (1,5 mg.kg<sup>-1</sup>) e dipirona (30 mg.kg<sup>-1</sup>) em 10 minutos. A reposição volêmica foi realizada com solução de Ringer com lactato 10 mL.kg<sup>-1</sup> antes da realização do pneumoperitônio e 5,0 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> no intraoperatório.

A indução da anestesia foi realizada com infusão alvo-controlada (IAC) de remifentanil e propofol na dose-alvo de 6,0 µg.mL<sup>-1</sup> e 4,0 µg.mL<sup>-1</sup>, respectivamente. Após perda da consciência observada pela perda do reflexo córneo-palpebral e confirmada pelo índice bispectral (BIS < 60), administrava-se cisatracúrio (0,15 mg.kg<sup>-1</sup>) para facilitar a intubação traqueal. Imediatamente após a intubação traqueal, a dose-alvo de remifentanil era reduzida para 3,0 µg.mL<sup>-1</sup>, enquanto a dose-alvo de propofol foi reduzida para a faixa de 2,0 a 3,5 µg.mL<sup>-1</sup> com o objetivo de manter o BIS entre 40 e 50.

Cinco minutos antes do início da operação, os pacientes recebiam por via venosa a solução contendo metadona 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> no grupo GM, clonidina 2,0 µg.kg<sup>-1</sup> no grupo GC ou solução fisiológica no grupo GP.

Ao início da operação, a dose-alvo de remifentanil era aumentada para 5,0 µg.mL<sup>-1</sup> e variava no intraoperatório com o objetivo de manter a PAM ± 15% da PAM inicial, enquanto a dose-alvo de propofol variava para manter o BIS entre 40 e 50.

A PAM e a FC foram observadas nos seguintes momentos: na entrada do paciente na sala de operação, após a indução

da anestesia, a intubação traqueal, a realização do pneumoperitônio, 10, 20 e 30 minutos após o pneumoperitônio, ao final da operação e após a extubação traqueal.

Ao término do procedimento, o bloqueio neuromuscular residual foi revertido com atropina (10 µg.kg<sup>-1</sup>) e neostigmina (20 µg.kg<sup>-1</sup>). As infusões de remifentanil e propofol foram então desligadas. O pneumoperitônio foi desfeito sem haver esforço adicional para completa remoção do gás da cavidade abdominal.

Foram registrados o tempo de operação, tempo de despertar (abertura ocular espontânea e/ou BIS ≥ 70), dose total de remifentanil infundida pelo peso de massa magra do paciente e dose total de propofol pelo peso corporal total. Os pacientes foram extubados na sala de operação e encaminhados para a sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) com oxigênio administrado através de cateter nasal.

Na SRPA, a dor pós-operatória foi avaliada através da escala numérica verbal (ENV). Foi considerado paciente sem dor quando a ENV ≤ 2 e paciente com dor quando ENV ≥ 3. Administrava-se tramadol (1,5 mg.kg<sup>-1</sup>), por via venosa, como analgésico de resgate se o paciente relatasse dor. Também foi observada a incidência de náuseas e vômitos (NVPO). Todos os pacientes permaneceram na SRPA por duas horas no mínimo.

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em médias e desvio padrão e avaliadas pela Análise da Variância (ANOVA). O teste de Scheffé foi realizado como teste *post hoc*. As variáveis de contagem (proporções) foram avaliadas pelo teste Qui-quadrado. Foi considerada diferença significativa quando p fosse menor que 0,05.

## RESULTADOS

Os dados demográficos e o tipo de operação de ambos os grupos estão expressos na Tabela I. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao consumo médio de propofol, valores de BIS no intraoperatório e o tempo médio

Tabela I – Dados Demográficos, Morfométricos e Tipo de Operação

	Grupo Metadona	Grupo Clonidina	Grupo Placebo	p
Idade (anos)	45 ± 12	42 ± 15	40 ± 10	0,1232
Peso (kg)	79 ± 16	75 ± 16	76 ± 17	0,4469
Altura (cm)	168 ± 11	166 ± 10	166 ± 9	0,4044
Massa Magra (kg)	55 ± 10	52 ± 11	51 ± 10	0,2942
Sexo (M/F)	16/26	13/29	11/31	0,4986
Estado físico (ASA 1/2)	35/7	34/8	30/12	0,3716
Tipo de Operação				0,6292
Colecistectomias	32	35	35	
Hérnia Hiatal	10	7	7	

Valores expressos em Média ± DP ou número de pacientes

Tabela II – Consumo de Remifentanil e Propofol, Dados Hemodinâmicos, Tempo de Cirurgia, Tempo de Despertar e Incidência de Náuseas e Vômitos no Pós-Operatório (NVPO)

	Grupo Metadona	Grupo Clonidina	Grupo Placebo	p
Remifentanil ( $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ )	0,245 $\pm$ 0,055	0,236 $\pm$ 0,059 *	0,268 $\pm$ 0,059	0,0377
Propofol ( $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ )	107,1 $\pm$ 25,9	109,0 $\pm$ 20,4	108,0 $\pm$ 29,3	0,9439
PAM (mmHg)	88 $\pm$ 5	80 $\pm$ 5 +	86 $\pm$ 5	0,0073
FC (bpm)	68 $\pm$ 5	65 $\pm$ 4	71 $\pm$ 9	0,2537
Tempo de cirurgia (min)	65 $\pm$ 20	58 $\pm$ 15	57 $\pm$ 15	0,0606
Tempo de despertar (min)	7,6 $\pm$ 4,1	9,1 $\pm$ 3,9	5,1 $\pm$ 2,7 ++	< 0,0001
NVPO (S/N)	4/38	2/40	7/35	0,1960

Valores expressos em Média  $\pm$  DP.

\* vs. Grupo Placebo; + vs. Grupo Metadona e Grupo Placebo; ++ vs. Grupo Metadona e Grupo Clonidina

PAM – pressão arterial média não invasiva; FC – frequência cardíaca

Tabela III – Dor Pós-Operatória Imediata

	Grupo Metadona	Grupo Clonidina	Grupo Placebo	p
Com	11	21	23	0,0183 *
Sem	31	21	19	

Valores expressos em número de pacientes

\* Grupo Metadona vs. Grupo Clonidina e Grupo Placebo

de operação (Tabela II). O consumo médio de remifentanil foi significativamente menor nos grupos metadona e clonidina em relação ao grupo placebo, porém não houve diferença significativa do grupo metadona em relação ao grupo clonidina ( $p < 0,05$ ; Tabela II). No intraoperatório a média da PAM foi significativamente menor no grupo clonidina em relação ao grupo metadona e ao grupo placebo ( $p < 0,008$ ; Tabela II). A média da FC foi semelhante entre os grupos (Tabela II). O tempo médio de despertar foi significativamente menor no grupo placebo em relação ao grupo clonidina e ao grupo metadona ( $p < 0,0001$ ; Tabela II), não havendo diferença estatística entre os grupos metadona e clonidina.

A incidência de dor no grupo metadona foi significativamente menor em relação ao grupo clonidina e grupo placebo (11, 21 e 23, respectivamente;  $p < 0,02$ ; Tabela III). Não houve diferença significativa na incidência de dor entre pacientes do grupo clonidina e placebo. A incidência de NVPO foi semelhante entre os grupos (Tabela II).

## DISCUSSÃO

No presente estudo, o uso da metadona foi mais eficaz no controle da dor pós-operatória em duas horas de SRPA nos pacientes submetidos à videolaparoscopia em relação ao grupo da clonidina e ao grupo placebo, não prolongando o tempo de despertar de maneira clinicamente significativa

nem aumentando a incidência de náuseas e vômitos nesse período. Ressalta-se que não houve diferença na incidência de dor entre os pacientes do grupo da clonidina e o grupo placebo.

O tipo de operação mais frequente entre os três grupos estudados foi a colecistectomia. A dor pós-operatória de pacientes submetidos à colecistectomia por videolaparoscopia é mais intensa na primeira hora de pós-operatório em pacientes com pneumoperitônio residual<sup>2</sup>. Provavelmente, a grande parte dos pacientes deveria ter pneumoperitônio residual, uma vez que não foi realizada nenhuma técnica adicional para sua completa remoção. Por esses motivos, foi decidido não acompanhar os pacientes por um tempo maior que duas horas.

Conforme já descrito, nas operações videolaparoscópicas, a utilização da analgesia multimodal incluindo dexametasona, infiltração da ferida cirúrgica com anestésico local e anti-inflamatório não hormonal é suficiente para controlar a dor pós-operatória<sup>1</sup>. Entretanto, os autores não fazem análise mais profunda dos ensaios clínicos em que foi utilizado o remifentanil como analgésico no intraoperatório.

É conveniente advertir o possível desenvolvimento de tolerância aguda e hiperalgisia pós-operatória secundária ao uso do remifentanil<sup>4-9</sup>. Embora não tenha sido alvo de investigação desse estudo, sabe-se que a hiperalgisia pós-operatória pode aumentar a incidência e a intensidade da dor pós-operatória<sup>4-9</sup>. Estudos ressaltam que o controle da dor

pós-operatória com modulação da hiperalgisia secundária é mais efetivo quando realizado de maneira preemptiva<sup>27,28</sup>. Optou-se por não realizar a administração dos fármacos em estudo de maneira preemptiva, uma vez que o paciente poderia informar ao anestesiológico responsável pelo estudo alguma sensação clínica no momento de sua infusão, o que comprometeria o encobrimento do estudo.

O uso de baixas doses de cetamina em infusão contínua durante o intra e pós-operatório foi sugerido por alguns autores com o objetivo de diminuir a incidência de dor e o consumo de analgésico no pós-operatório<sup>11-13</sup>. Entretanto, a praticidade do seu uso é limitada já que se necessita de mais um sistema de infusão para o intra e pós-operatório. Recentemente demonstrou-se que a utilização de fentanil ( $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) antes e após a infusão de remifentanil não diminuiu a dor e o consumo de analgésico nas primeiras quatro horas de pós-operatório em relação aos pacientes que receberam fentanil ( $3,0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) após a infusão<sup>29</sup>. Em doses usuais ainda não foi relatado se o fentanil possui ação antagonista em receptores NMDA. Sabe-se que para obter esse mesmo efeito com a morfina é necessário utilizar dose até 16 vezes superior à sua dose usual.

O diferencial da metadona está em sua ação agonista- $\mu$  e antagonista-NMDA, promovendo melhor ação antinociceptiva. Seu uso é conveniente na medida em que não há necessidade de outro sistema de infusão graças à sua longa meia-vida, o que facilita seu emprego na rotina da prática clínica. Na literatura consultada não se encontrou nenhum estudo sobre a utilização de metadona no controle da dor e hiperalgisia pós-operatória após o uso de remifentanil. Entretanto, vários outros fármacos têm sido utilizados com esse objetivo.

Por sua atividade analgésica e sedativa, utilizou-se a clonidina em voluntários sadios e se demonstrou que, nos pacientes medicados com clonidina ( $2,0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) por via venosa durante a infusão de remifentanil, a incidência de dor foi menor após a interrupção do opioide<sup>11</sup>. No presente estudo, foi utilizada a mesma dose de clonidina; entretanto, ela foi ineficaz para o controle da dor pós-operatória, uma vez que a incidência de dor nesse grupo foi semelhante ao grupo placebo.

É possível que a dose utilizada no presente estudo tenha sido insuficiente para proporcionar analgesia no pós-operatório. De fato, alguns autores recomendam dose entre  $3,0$  a  $5,0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  e infusão contínua de  $0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  para que a clonidina administrada no intraoperatório, por via venosa, tenha efeito analgésico eficaz no pós-operatório<sup>19-21</sup>. Entretanto, um estudo mostrou que baixa dose de clonidina por via venosa no intraoperatório foi eficiente no controle da dor pós-operatória com poucos efeitos colaterais. Porém, os autores não utilizaram o remifentanil como opioide<sup>18</sup>.

Pelos resultados obtidos no presente estudo, o sinergismo do remifentanil com a clonidina parece estar limitado ao

intraoperatório, uma vez que o consumo médio de remifentanil no grupo clonidina foi um pouco menor em relação ao grupo placebo e semelhante ao grupo metadona. Outros ensaios clínicos deverão ser realizados com a finalidade de esclarecer a relação entre os fármacos estudados com área de hiperalgisia e incidência e intensidade de dor pós-operatória.

Assim como demonstrado em outros estudos, os níveis médios de PAM foram menores no grupo da clonidina em relação aos grupos metadona e placebo<sup>18,21</sup>. Isso se deve à ação simpaticolítica dos  $\alpha_2$ -agonistas<sup>17,33</sup>. Porém, sua propriedade sedativa não ficou evidente, já que o consumo de propofol foi semelhante nos grupos, resultado diferente de outros estudos<sup>21,30-34</sup>. Entretanto, tais estudos utilizaram a clonidina por via oral como medicação pré-anestésica, enquanto neste estudo utilizou-se a clonidina por via venosa. Sabe-se que o início de ação da clonidina por via venosa é de 10 a 30 minutos e, sendo o tempo cirúrgico neste ensaio clínico relativamente curto, é possível que o efeito poupador de propofol tenha sido pouco significativo. Vale lembrar que a média dos valores do BIS no intraoperatório foi semelhante entre os grupos.

Outro fato que pode explicar tal resultado é a dose de clonidina utilizada. Um estudo mostrou redução nos valores de BIS e, conseqüentemente, no consumo de propofol, com dose de clonidina igual a  $4,0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , o dobro daquela utilizada neste ensaio clínico<sup>21</sup>. Porém, mesmo com essa baixa dose de clonidina utilizada, os pacientes obtiveram tempo de despertar um pouco maior em relação ao grupo placebo<sup>19,31</sup>.

Muito provavelmente, o efeito analgésico e sedativo da clonidina seja dose-dependente, uma vez que tem sido proposto que o local de ação inicial para esse efeito seja o corno dorsal da medula<sup>35</sup>.

O principal fator limitante do estudo foi não acompanhar os pacientes por um período pós-operatório mais prolongado, o que impossibilitou conclusão mais abrangente sobre a dor pós-operatória.

Os resultados encontrados no presente estudo permitem concluir que, em relação ao controle da dor pós-operatória de intervenções cirúrgicas videolaparoscópicas sob anestesia venosa total com uso de remifentanil, a utilização da metadona é vantajosa, uma vez que diminui a incidência de dor no pós-operatório imediato sem prolongar demasiadamente o tempo de despertar nem aumentar a incidência de náuseas e vômitos no mesmo período. Já a clonidina na dose utilizada no intraoperatório mostrou-se ineficaz para controle da dor pós-operatória após infusão de remifentanil. Concluindo, pelos valores obtidos é possível afirmar que é melhor usar a metadona do que não usar. A metadona foi mais eficaz que a clonidina, cuja resposta foi semelhante ao placebo.

## **Efficacy Of Intraoperative Methadone And Clonidine In Pain Control In The Immediate Postoperative Period After The Use Of Remifentanil**

Ricardo Francisco Simoni, TSA <sup>1</sup>, Luiz Marciano Cangiani, TSA <sup>2</sup>, Antônio Márcio Sanfim Arantes Pereira, TSA <sup>3</sup>, Múcio Paranhos Abreu, TSA <sup>4</sup>, Luis Henrique Cangiani <sup>5</sup>, Guilherme Zemi <sup>6</sup>

### **INTRODUCTION**

Videolaparoscopic surgical techniques are responsible for better postoperative evolution and consequently shorter hospitalizations, with or without overnight hospital stay. The use of multimodal analgesia with the preoperative administration of dexamethasone, infiltration of the surgical wound with local anesthetics, and the use of non-steroidal anti-inflammatories is usually adequate to control postoperative pain without using opioids routinely <sup>1</sup>. However, postoperative pain is more severe in the first postoperative hour, especially in patients with residual pneumoperitoneum <sup>2</sup>.

The development of intravenous anesthetics with short elimination half-lives, restricted distribution volume, and organ-independent metabolism facilitated the intraoperative titration of anesthesia, short awakening time, and safe early extubation. Remifentanil is an opioid that possesses those characteristics, which are responsible for an extremely short context-dependent half-life (4 to 6 minutes) regardless of the duration of the infusion <sup>3</sup>.

This intraoperative advantage becomes a disadvantage in the post-anesthetic care unit (PACU) when control of postoperative pain becomes the major problem. Due to its pharmacokinetic characteristics, remifentanil does not promote residual analgesia in the immediate postoperative period <sup>1</sup>. Besides, some authors have warned us on the potential risks of postoperative hyperalgesia and secondary acute tolerance associated with the use of remifentanil, which can increase both the incidence and severity of postoperative pain <sup>4-10</sup>. It can manifest early, occurring after infusions of low doses (0.1 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) for a short time (30 minutes) <sup>11</sup>. However, studies have demonstrated that the concomitant use of agonists of NMDA receptors and remifentanil decreases or prevents its development, leading to more effective control of postoperative pain <sup>11-13</sup>.

Methadone is an opioid with prolonged latency and duration of action, rarely used in anesthesia. Its analgesic potency is similar to that of morphine when used intravenously. It has an elimination half-life of 24 hours, which can vary from 13 to 50 hours. However, its analgesic effect lasts 4 to 8 hours. The recommended dose of this drug varies from 0.10 to 0.15 mg.kg<sup>-1</sup>. Due to the discrepancy between its plasma half-life and duration of the analgesic effect, repeated doses can

lead to accumulation of the drug <sup>14</sup>. The R(-) isomer of methadone is a µ-agonist, while the S(+) isomer is almost inactive in this receptor. However, this isomer is an NMDA antagonist. Consequently, the R(-) and S(+) isomers of methadone are synergistic on promoting the antinociceptive effect <sup>15</sup>. Studies on the use of methadone to control postoperative pain after the use of remifentanil were not found in the literature.

When used in the usual intravenous doses, clonidine promotes sedation, analgesia, and a sympatholytic effect in 10 to 30 minutes <sup>16-18</sup> and the duration of the analgesic action varies according to the dose <sup>19-21</sup>. The synergism between α<sub>2</sub>-agonists and opioids has been demonstrated in several studies <sup>22,23</sup>. The intraoperative administration of clonidine, a bolus of 3.0 µg.kg<sup>-1</sup> followed by the infusion of 0.3 µg.kg<sup>-1</sup> is necessary in standard inhalational anesthesia without opioids for the effective control of postoperative analgesia with a low incidence of adverse effects (bradycardia and hypotension) <sup>18,24</sup>. However, low doses of clonidine (1.0 to 2.0 µg.kg<sup>-1</sup>) can be effective when used in association with opioids <sup>25,26</sup>. A study with healthy volunteers showed that when clonidine was administered during the infusion of remifentanil the intensity of the anti-analgesic effect and the area of hyperalgesia was reduced <sup>11</sup>.

The objective of the present study was to compare the efficacy of methadone and clonidine in the control of pain in the immediate postoperative period of videolaparoscopic surgeries under total intravenous anesthesia with target-controlled infusion of remifentanil. The hypothesis of whether methadone is more effective than clonidine in the control of postoperative pain under those circumstances was tested.

### **METHODS**

After approval by Ethics on Research Committee and signing of the informed consent, 126 patients, ages 18 to 65 years, ASA I and II, of both genders scheduled for non-gynecological videolaparoscopies participated in this randomized, double-blind, placebo-controlled study. The size of the study population was based on a prior pilot study. Considering that the placebo group showed an incidence of pain of 60%, the power of the analysis with 1% alpha and 20% beta showed that for a 25% reduction in the incidence of pain, each group should have 42 patients. Patients who used alcohol or illicit drugs, chronic users of H<sub>2</sub> inhibitors, tricyclic antidepressants, or calcium channel blockers, with psychiatric disorders, dementia, or hypersensitivity to the drugs used in the study were excluded.

Patients were randomly divided in three equal groups: methadone group (MG), clonidine group (CG), and placebo group (PG). Before the beginning of the study, a table of random numbers was generated by a computer specifying the group that each patient would belong to. An opaque envelope, sealed and numbered sequentially, which contained the group the patient was allocated, was prepared for each

patient. Before anesthesia induction, an anesthesiologist not involved with the anesthetic procedure opened the envelope and prepared a syringe with 10 ml of a solution containing methadone, clonidine or normal saline. Anesthesiologists involved in the control of anesthesia or collection of the data were not aware of the group the patient belonged to. In case of an emergency, the anesthesiologist responsible for the procedure was allowed to open the study. Patients did not receive pre-anesthetic medication.

After tracheal intubation, patients were monitored with non-invasive mean arterial pressure (MAP), cardioscope, pulse oximeter (SpO<sub>2</sub>), bispectral index (BIS), and capnograph.

After venipuncture, patients received intravenous ketoprofen (1.5 mg.kg<sup>-1</sup>) and dypirone (30 mg.kg<sup>-1</sup>) administered over 10 minutes. Ringer's lactate, 10 ml.kg<sup>-1</sup>, was administered before the pneumoperitoneum, and 5.0 ml.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> were administered intraoperatively.

Anesthesia was induced with target-controlled infusion (TCI) of remifentanil and propofol at a target dose of 6.0 µg.ml<sup>-1</sup> and 4.0 µg.ml<sup>-1</sup>, respectively. After loss of consciousness observed by failure of the corneal-palpebral reflex and confirmed by bispectral index (BIS < 60), cisatracurium (0.15 mg.kg<sup>-1</sup>) was administered to facilitate tracheal intubation. Immediately after the tracheal intubation the target dose of remifentanil was reduced to 3.0 µg.ml<sup>-1</sup> while the target dose of propofol was reduced to 2.0 to 3.5 µg.ml<sup>-1</sup> to maintain BIS between 40 and 50.

Five minutes before surgery, patients in the MG group received an intravenous solution containing methadone 0.1 mg.kg<sup>-1</sup>, clonidine 2.0 µg.kg<sup>-1</sup> in CG, or NS in PG.

At the beginning of the surgery, the target dose of remifentanil was increased to 5.0 µg.ml<sup>-1</sup> and varied in the intraoperative period to maintain MAP ± 15% of baseline levels while the target dose of propofol varied to maintain BIS between 40 and 50.

Mean arterial pressure and HR were observed on the following moments: when the patient arrived at the operating

room, after induction of anesthesia, tracheal intubation, pneumoperitoneum, 10, 20, and 30 minutes after the pneumoperitoneum, at the end of surgery, and after tracheal extubation.

At the end of the procedure, the residual neuromuscular blockade was reversed with atropine (10 µg.k<sup>-1</sup>) and neostigmine (20 µg.kg<sup>-1</sup>). Remifentanil and propofol infusions were then turned off. Pneumoperitoneum was reversed without additional efforts to remove the gas from the abdominal cavity.

The duration of surgery, time until awakening (spontaneous opening of the eyes and/or BIS ≥ 70), total dose of remifentanil infused per lean body mass, and the total dose of propofol per total body weight were recorded. Patients were extubated in the operating room and transferred to the post-anesthetic care unit (PACU) receiving oxygen through a nasal cannula.

In the PACU, postoperative pain was evaluated by the visual analogue scale (VAS). The patient was considered pain free when VAS ≤ 2, while patients with VAS ≥ 3 were considered as being in pain. Intravenous tramadol (1.5 mg.kg<sup>-1</sup>) was the rescue analgesic if the patient reported pain. The incidence of nausea and vomiting (PONV) was also observed. All patients remained in the PACU for at least two hours.

Continuous parameters with normal distribution were expressed as means and standard deviation and evaluated by Analysis of Variance (ANOVA). Scheffé's test was used as a *post hoc* test. Counting (proportions) parameters were analyzed by the Chi-square test. Differences were considered significant when p was lower than 0.05.

## RESULTS

Table I shows the demographic data and type of surgery in both groups. Groups did not differ regarding mean propofol consumption, intraoperative BIS levels, and mean duration of surgery (Table II). Mean remifentanil consumption was

Table I – Demographic and Morphometric Data and Types of Surgeries

	Methadone Group	Clonidine Group	Placebo Group	p
Age (years)	45 ± 12	42 ± 15	40 ± 10	0.1232
Weight (kg)	79 ± 16	75 ± 16	76 ± 17	0.4469
Height (cm)	168 ± 11	166 ± 10	166 ± 9	0.4044
Lean Body Mass (kg)	55 ± 10	52 ± 11	51 ± 10	0.2942
Gender (M/F)	16/26	13/29	11/31	0.4986
Physical Status (ASA I/II)	35/7	34/8	30/12	0.3716
Type of Surgery				0.6292
Cholecystectomy	32	35	35	
Hiatal Hernia	10	7	7	

Results expressed as Mean ± SD or number of patients

Table II – Postoperative Consumption of Remifentanil and Propofol, Hemodynamic Data, Duration of the Surgery, Time until Awakening, and Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting (PONV)

	Methadone Group	Clonidine Group	Placebo Group	p
Remifentanil ( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ )	0.245 $\pm$ 0.055	0.236 $\pm$ 0.059 *	0.268 $\pm$ 0.059	0.0377
Propofol ( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ )	107.1 $\pm$ 25.9	109.0 $\pm$ 20.4	108.0 $\pm$ 29.3	0.9439
MAP (mmHg)	88 $\pm$ 5	80 $\pm$ 5 +	86 $\pm$ 5	0.0073
HR (bpm)	68 $\pm$ 5	65 $\pm$ 4	71 $\pm$ 9	0.2537
Duration of the surgery (min)	65 $\pm$ 20	58 $\pm$ 15	57 $\pm$ 15	0.0606
Time until awakening (min)	7.6 $\pm$ 4.1	9.1 $\pm$ 3.9	5.1 $\pm$ 2.7 ++	< 0.0001
PONV (S/N)	4/38	2/40	7/35	0.1960

Results expressed as Mean  $\pm$  SD.

\*vs. Placebo Group; + vs. Methadone and Placebo Groups; ++ vs. Methadone and Clonidine Groups

MAP – non-invasive mean arterial pressure; HR – heart rate

Table III – Pain in the Immediate Postoperative Period

	Methadone Group	Clonidine Group	Placebo Group	p
With	11	21	23	0.0183 *
Without	31	21	19	

Results expressed in number of patients

\* Methadone Group vs. Clonidine and Placebo Groups

significantly lower in the methadone and clonidine groups than in the placebo group; however, a significant difference between the methadone and clonidine groups was not observed ( $p < 0.05$ ; Table II). Intraoperatively, mean MAP was significantly lower in the clonidine group than in the methadone and placebo groups ( $p < 0.008$ ; Table II). Mean HR was similar in all three groups (Table II). Mean awakening time was significantly lower in the placebo group than in the clonidine and methadone groups ( $p < 0.0001$ ; Table II), but statistically significant differences between the methadone and clonidine groups were not observed.

The incidence of pain in the methadone group was significantly lower than in the clonidine and placebo groups (11, 21, and 23, respectively;  $p < 0.02$ ; Table III). The incidence of pain was not significantly different in the clonidine and placebo groups. The incidence of PONV was similar in all three groups (Table II).

## DISCUSSION

In the present study, methadone was more effective in controlling postoperative pain over two hours in PACU in patients who underwent videolaparoscopy than clonidine and placebo, and it did not increase significantly the time until awakening or the incidence of nausea and vomiting during this period. The incidence of pain did not differ between the clonidine and placebo groups.

Cholecystectomy was the most common surgery in the three study groups. Postoperative pain in patients undergoing videolaparoscopic cholecystectomy is more severe in the first postoperative hour in patients with residual pneumoperitoneum<sup>2</sup>. Most patients probably had residual pneumoperitoneum since additional techniques for its removal were not used. For those reasons, it was decided not to follow-up patients for more than two hours.

As mentioned before, the use of multimodal analgesia, including dexamethasone, infiltration of the surgical wound with local anesthetic, and non-steroidal anti-inflammatories is enough to control postoperative pain<sup>1</sup>. However, the authors did not make a deeper analysis of the clinical assays in which remifentanil was used as intraoperative analgesic.

One should be aware of the possible development of acute tolerance and postoperative hyperalgesia secondary to the use of remifentanil<sup>4-9</sup>. Although it was not the objective of this study, it is known that postoperative hyperalgesia can increase the incidence and severity of postoperative pain<sup>4-9</sup>. Studies have emphasized that the preemptive control of postoperative pain with modulation of secondary hyperalgesia is more effective<sup>27-28</sup>. We decided against the preemptive administration of the study drugs, since the patient could report the presence of any clinical feelings to the anesthesiologist responsible for the study at the time of infusion, compromising the double-blind nature of the study.



The intra- and postoperative use of continuous infusion of low doses of ketamine has been suggested by some authors to decrease the incidence of postoperative pain and consumption of analgesics<sup>11-13</sup>. However, its use has limited practicability since more than one infusion system is necessary.

Recently, it has been demonstrated that the administration of fentanyl (1.5  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) before and after the infusion of remifentanyl did not decrease pain and analgesic consumption in the first four postoperative hours when compared to patients who received fentanyl (3.0  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) after the infusion<sup>29</sup>. It has not been reported yet whether fentanyl has antagonistic actions in NMDA receptors. It is known that, to obtain the same effect with morphine, it is necessary to use doses up to 16 times higher than its usual dose.

The differential of methadone relies in its  $\mu$ -agonist and NMDA-antagonist actions, promoting better nociceptive effects. Its use is convenient because due to its long half-life another infusion system is not necessary facilitating its use in clinical practice. Studies on the use of methadone to control postoperative pain and hyperalgesia after the use of remifentanyl were not found in the literature. However, other drugs have been used to achieve this effect.

Due to its analgesic and sedative actions clonidine was used in healthy volunteers demonstrating that in patients who received intravenous clonidine (2.0  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) during the infusion of remifentanyl the incidence of pain was lower after the discontinuation of the opioid<sup>11</sup>. In the present study, the same dose of clonidine was used; however, it was ineffective in controlling postoperative pain since the incidence of pain in this group was similar to that of the placebo group.

It is possible that the dose used in the present study was not enough to provide postoperative analgesia. In fact, some authors recommend doses between 3.0 and 5.0  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  and continuous infusion of 0.3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  in the intraoperative period to obtain effective analgesic effect in the postoperative period<sup>19-21</sup>. However, one study demonstrated that low doses of intravenous clonidine intraoperatively were effective in controlling postoperative pain with very few side effects. But the authors did not use remifentanyl as the opioid<sup>18</sup>.

From the results obtained in the present study, the synergistic action of remifentanyl with clonidine seems to be limited to the intraoperative period since mean consumption of remifentanyl in the clonidine group was slightly lower than the placebo group and similar to that of the methadone group. Other clinical assays are necessary to determine the relationship between the drugs studied with the area of hyperalgesia and the incidence and severity of postoperative pain. Similarly to other studies, mean MAP levels were lower in the clonidine group than in the methadone and placebo groups<sup>18-21</sup>. This is due to the sympatholytic action of  $\alpha_2$ -agonists<sup>17,33</sup>. However, its sedative property was not evident, since the consumption of propofol was similar in all three groups, which differs from other studies<sup>21,30-34</sup>. However, such studies used oral clonidine as pre-anesthetic medication while in the

present study clonidine was used intravenously. It is known that the onset of action of intravenous clonidine varies from 10 to 30 minutes and, since the duration of the surgery in this clinical assay was relatively short, it is possible that the propofol sparing effect was not significant. One should not forget that mean intraoperative BIS levels were similar in all three groups.

The dose of clonidine used is another factor that can explain this result. A study demonstrated a reduction in BIS levels and, consequently, propofol consumption with doses of 4.0  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  of clonidine, the double of what was used in the present study<sup>21</sup>. However, even with the low dose of clonidine used, patients in the clonidine group showed a slightly higher time of awakening than the placebo group<sup>19,31</sup>.

The analgesic and sedative effects of clonidine are most likely dose-dependent, since the dorsal spinal cord horn is the proposed initial site of action for those effects<sup>35</sup>.

The main limiting factor of the present study is the lack of longer postoperative follow-up of patients, which hindered a more encompassing conclusion on postoperative pain.

The results of the present study allow us to conclude that regarding the control of postoperative pain in videolaparoscopic surgeries under total intravenous anesthesia with remifentanyl the use of methadone is advantageous since it decreases the incidence of pain in the immediate postoperative period without prolonging too much the time until awakening and the incidence of nausea and vomiting.

To conclude from the results obtained it is possible to affirm that it is better to use methadone than not using it. Methadone was more effective than clonidine, whose response was similar to placebo.

## REFERÊNCIAS – REFERENCES

01. Bisgaard T - Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: a critical assessment of the evidence. *Anesthesiology* 2006;104:835-846.
02. Fredman B, Jedeikin R, Olsfanger D et al. - Residual pneumoperitoneum: a cause of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1994; 79:152-154.
03. Egan TD - Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:80-94.
04. Guignard B, Bossard AE, Coste C et al. - Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000;93:409-417.
05. Hood DD, Curry R, Eisenach JC - Intravenous remifentanyl produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesth Analg* 2003;97:810-815.
06. Angst MS, Koppert W, Pahl I et al. - Short-term infusion of the  $\mu$ -opioid agonist remifentanyl in humans causes hyperalgesia during withdraw. *Pain* 2003;106:49-57.
07. Angst MS, Clark JD - Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104:570-587.
08. Vinik HR, Kissin I - Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg* 1998;86:1307-1311.
09. Koppert W, Angst MS, Alsheimer M et al. - Naloxone provokes similar pain facilitation as observed after short-term infusion of remifentanyl in humans. *Pain* 2003;106:91-99.

10. Wilder-Smith OHG, Arent-Nielsen L - Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *Anesthesiology* 2006;104:601-607.
11. Koppert W, Sittl R, Scheuber K et al. - Differential modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology* 2003;99:152-159.
12. Guignard B, Coste C, Costes H et al. - Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg* 2002;95:103-108.
13. Joly V, Richebe P, Guignard B et al. - Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005; 103:147-155.
14. Toombs JD, Kral LA - Methadone treatment for pain states. *Am Fam Physician* 2005;71:1353-1358.
15. Inturrisi CE - Pharmacology of methadone and its isomers. *Minerva Anestesiol* 2005;71:435-437.
16. Hayashi Y, Maze M - Alpha-2 adrenoreceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993;71:108-118.
17. Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG - Alfa-2 agonistas em Anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. *Rev Bras Anestesiol* 2000;50:396-404.
18. Marinangeli F, Ciccozzi A, Donatelli F et al. - Clonidine for treatment of postoperative pain: a dose-finding study. *Eur J Pain* 2002;6:35-42.
19. Altan A, Turgut N, Yildiz F et al. - Effects of magnesium sulphate and clonidine on propofol consumption, haemodynamics and postoperative recovery. *Br J Anaesth* 2005;94:438-441.
20. Tryba M, Gehling M - Clonidine: a potent analgesic adjuvant. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002;15:511-517.
21. Fehr SB, Zalunardo MP, Seifert B et al. - Clonidine decreases propofol requirements during anaesthesia: effect on bispectral index. *Br J Anaesth* 2001;86:627-632.
22. Spaulding TC, Fielding S, Lal JJ - Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. *Eur J Pharmacol* 1979;58:19-25.
23. Stone LS, MacMillan LB, Kitto KF et al. - The alpha-2a adrenergic receptor subtype mediates spinal analgesia evoked by alpha-2 agonists and is necessary for spinal adrenergic-opioid synergy. *J Neurosci* 1997;17:7157-7165.
24. Bernard JM, Hommeril JL, Passuti N et al. - Postoperative analgesia by intravenous clonidine. *Anesthesiology* 1991;75:577-582.
25. Stocche RM, Garcia LV, Klamt JG et al. - Influência da clonidina por via venosa no custo de anestesia com sevoflurano em cirurgias de ouvido médio em regime ambulatorial. *Rev Bras Anestesiol* 2004;54:91-98.
26. De Kock MF, Pichon G, Scholtes JL - Intraoperative clonidine enhances postoperative morphine patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth* 1992;39:537-544.
27. Ong CKS, Lirk P, Seymour RA et al. - The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2005;100:757-773.
28. Troster A, Sittl R, Singler B et al. - Modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in humans. *Anesthesiology* 2006;105:1016-1023.
29. Lenz H, Raeder J, Hoymork SC - Administration of fentanyl before remifentanil-based anaesthesia has no influence on postoperative pain or analgesic consumption. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:149-154.
30. Imai Y, Mammoto T, Murakami K et al. - The effects of preanesthetic oral clonidine on total requirement of propofol for general anesthesia. *J Clin Anesth* 1998;10:660-665.
31. Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T - Oral clonidine premedication reduces induction dose and prolongs awakening time from propofol-nitrous oxide anesthesia. *Can J Anaesth* 1999; 46:894-896.
32. Higuchi H, Adachi Y, Arimura S et al. - Oral clonidine premedication reduces the awakening concentration of propofol. *Anesth Analg* 2002;94:609-614.
33. Higuchi H, Adachi Y, Dahan A et al. - The interaction between propofol and clonidine for loss of consciousness. *Anesth Analg* 2002;94:886-891.
34. Higuchi H, Adachi Y, Arimura S et al. - Oral clonidine premedication reduces the EC50 of propofol concentration for laryngeal mask airway insertion in male patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:372-377.
35. Hirata K, Koyama N, Minami T - The effects of clonidine and tizanidine on responses of nociceptive neurons in nucleus ventralis posterolateralis of the cat thalamus. *Anesth Analg* 1995;81:259-264.

## RESUMEN

Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AMSA, Abreu MP, Cangiani LH, Zemi G - Eficacia del Empleo de la Metadona o de la Clonidina en el Intraoperatorio para Control del Dolor Postoperatorio Inmediato después del Uso de Remifentanil.

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** *El remifentanil, por sus características farmacocinéticas, no genera un efecto analgésico residual en el postoperatorio inmediato. El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia de la metadona y de la clonidina en el control del dolor postoperatorio de intervenciones quirúrgicas videolaparoscópicas bajo anestesia venosa total con infusión objeto controlada de remifentanil.*

**MÉTODO:** *Participaron en este estudio aleatorio, doble ciego y placebo-controlado, 126 pacientes con una edad entre los 18 y los 65 años, ASA PS 1 y 2 de ambos sexos, que estaban previamente programados para la realización de las intervenciones quirúrgicas laparoscópicas. Después de la venopunción, los pacientes recibieron por vía venosa cetoprofeno y dipirona. La inducción y el mantenimiento de la anestesia fue realizada con infusión objeto controlada de remifentanil y propofol. Antes del inicio de la operación, los pacientes recibieron por vía venosa la solución conteniendo metadona 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> (grupo metadona), clonidina 2,0 µg.kg<sup>-1</sup> (grupo clonidina) o solución fisiológica a 0,9% (grupo placebo). En la sala de recuperación postanestésica, el dolor postoperatorio se evaluó a través de la escala numérica verbal (ENV). Se tuvo en cuenta el paciente sin dolor cuando la ENV era ≤ 2 y el paciente con dolor cuando había ≥ 3.*

**RESULTADOS:** *La incidencia de dolor en el grupo metadona fue significativamente menor con relación al grupo clonidina y al grupo placebo (11, 21 y 23, respectivamente; p < 0,02). No hubo diferencia significativa en la incidencia de dolor entre los pacientes del grupo clonidina y placebo.*

**CONCLUSIONES:** *Con relación al control del dolor postoperatorio de intervenciones quirúrgicas videolaparoscópicas bajo anestesia venosa total con el uso de remifentanil, el empleo de la metadona fue más eficaz que la clonidina. Y usar clonidina no fue mejor que no usarla.*