



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

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



ARTIGO CIENTÍFICO

Remifentanil não aumenta a diurese durante cirurgia oral, contrariamente ao seu efeito durante outras cirurgias – estudo de coorte



Kentaro Ouchi* e Kazuna Sugiyama

Kagoshima University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Field of Oral and Maxillofacial Rehabilitation, Department of Dental Anesthesiology, Kagoshima, Japão

Recebido em 25 de novembro de 2015; aceito em 16 de dezembro de 2015
Disponível na Internet em 12 de abril de 2017

PALAVRAS-CHAVE

Remifentanil;
Diurese;
Anestesia geral

Resumo

Justificativa: Foi relatado um aumento na diurese após a injeção de remifentanil durante procedimentos laparoscópicos e cirurgias cardíacas e ginecológicas, devido à supressão da resposta ao estresse da cirurgia. O objetivo de nosso estudo prospectivo, observacional e de coorte foi avaliar o efeito da analgesia com remifentanil sobre a diurese durante cirurgia odontológica e oral de pequeno porte e comparar a diurese no intraoperatório sob infusão de volumes definidos, com e sem o uso de remifentanil.

Métodos: Pacientes odontológicos ≥ 16 anos, estado físico ASA I, sem doenças renais ou valores sanguíneos anormais de creatinina sérica e ureia, sem tratamento com diuréticos e submetidos à cirurgia bucomaxilofacial de pequeno porte ou tratamento odontológico sob anestesia geral inalatória foram incluídos neste estudo. Cateterismo uretral foi feito após a indução da anestesia e a diurese foi medida a cada 30 min. Medimos o volume de urina (mL) e a taxa de diurese ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) no intraoperatório e comparamos esses parâmetros entre os pacientes que receberam e que não receberam remifentanil durante o período intraoperatório.

Resultados: Foram designados 87 pacientes para os grupos com remifentanil ($n = 43$) ou grupo sem remifentanil ($n = 44$). O volume de urina (mL) e a taxa de diurese ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) não foram significativamente diferentes entre os dois grupos (grupo com remifentanil: $372,3 \pm 273,5$ mL, $1,8 \pm 1,1$ $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$; grupo sem remifentanil: $343,3 \pm 283,3$ mL, $1,9 \pm 1,2$ $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$; $p = 0,63$; $0,57$).

Conclusão: Nossos resultados mostram que o uso de remifentanil durante as cirurgias odontológicas e de pequeno porte não aumenta a diurese.

© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: ken2006anes@yahoo.co.jp (K. Ouchi).

KEYWORDS

Remifentanil;
Urine output;
General anesthesia

Remifentanil does not increase urine output during oral surgery, contrary to its effect during other surgeries – a cohort study**Abstract**

Background: An increase in urine output by remifentanil injection during laparoscopic procedures and surgeries such as cardiac and gynecological procedures, due to suppression of the stress response to surgery, has been reported. The aim of our prospective, observational, cohort study was to assess the effect of remifentanil analgesia on urine output during dental and minor oral surgery by comparing intraoperative urine output under defined infusion volumes with and without the use of remifentanil.

Methods: Dental patients aged 16 years or older, American Society of Anesthesiologists physical status 1, with no renal diseases or abnormal blood values of serum creatinine and BUN, not on treatment with diuretic drugs, and undergoing minor oro-maxillofacial surgery or dental treatment under inhalation general anesthesia were included in this study. Urethral catheterization was performed after anesthesia induction, and urine output was measured every 30 minutes. We measured urine volume (mL) and rate of urine output ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) intraoperatively, and compared these parameters between patients who did and did not receive remifentanil during the intraoperative period.

Results: Eighty-seven patients were categorized into the remifentanil group ($n=43$) or remifentanil non-use group ($n=44$). Both volume of urine (mL) and rate of urine output ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) were not significantly different between the two groups (remifentanil group, 372.3 ± 273.5 mL, 1.8 ± 1.1 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$; remifentanil non-use group, 343.3 ± 283.3 mL, 1.9 ± 1.2 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$; $p=0.63$; 0.57).

Conclusion: Our results show that use of remifentanil during dental and minor oral surgeries does not increase urine output.

© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Segundo relatos, remifentanil aumenta a diurese durante a cirurgia, provavelmente pela prevenção da resposta ao estresse cirúrgico.¹⁻⁵ Estudos anteriores do aumento da diurese devido ao uso de remifentanil foram feitos durante cirurgia laparoscópica, cardíaca e ginecológica, mas seu efeito durante o tratamento oral e maxilofacial não foi relatado.

O objetivo deste estudo observacional foi comparar a diurese durante o uso *versus* não uso de remifentanil em pacientes submetidos à cirurgia oral menor ou procedimentos odontológicos por meio de mensurações da diurese sob volumes de infusão definidos no período intraoperatório.

Métodos

Foram avaliados pacientes odontológicos, com 16 ou mais anos, submetidos à cirurgia bucomaxilofacial menor e tratamento odontológico sob anestesia geral inalatória no Departamento Clínico de Anestesia Odontológica do Kagoshima University Medical Dental Hospital de abril de 2011 a março de 2014. Para inclusão no estudo, o estado físico dos pacientes classificado de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) devia ser ASA I. Foram excluídos os pacientes com diagnóstico de doença renal, dados laboratoriais indicativos de níveis sanguíneos de creatinina sérica e ureia anormais e aqueles em tratamento

com diuréticos. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado para a cirurgia oral e para participar deste estudo sob anestesia geral. O Conselho de Revisão Institucional do Kagoshima University Medical Dental Hospital aprovou o protocolo do estudo, o qual foi conduzido em conformidade com a Declaração de Helsinque.

O número necessário de pacientes para o estudo foi determinado com base em estudos passados e pilotos. Eles indicaram que pelo menos 41 pacientes por grupo eram necessários para obter um aumento de 27% na diurese com remifentanil, com risco α de 0,05 e $(1 - \beta)$ de 0,95.³ O uso de remifentanil ficou a critério do anestesiológista responsável.

Protocolo de anestesia

De acordo com as recomendações atuais, os pacientes puderam ingerir alimentos sólidos até a noite anterior à cirurgia e líquidos sem resíduos até 2,5 h antes da indução da anestesia geral. Uma linha intravenosa foi estabelecida para a administração de líquido isotônico ($140 \text{ mEq}\cdot\text{L}^{-1}$ de sódio com glicose a 1%; Physio140, Otsuka Pharmaceutical, Co., Ltd., Tóquio, Japão). Além disso, todos os pacientes foram monitorados continuamente mediante pressão arterial não invasiva e eletrocardiografia com o uso de dispositivo automatizado padrão (Marquette Solar 8000 M, GE Medical Systems, Reino Unido). A anestesia foi induzida com propofol ($1,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ iv) e a intubação foi facilitada com a administração iv de rocurônio ($0,9 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). Nos pacientes

Tabela 1 Demografia dos pacientes nos grupos com e sem uso de remifentanil

	Idade (anos)	Altura (cm)	Peso (kg)	Masculino/Feminino
Grupo com	43,5 ± 17,1	162,8 ± 8,9	60,4 ± 12,3	21/22
Grupo sem	41,8 ± 15,0	160,8 ± 10,4	57,7 ± 12,0	25/19
Valor-p	0,61	0,35	0,32	0,52
	Tempo de anestesia (min)	Tempo cirúrgico (min)	Volume de infusão (mL)	Perda sanguínea (mL)
Grupo com	209,1 ± 70,5	120,8 ± 64,3	981 ± 349	19,3 ± 18,0
Grupo sem	184,5 ± 84,5	104,6 ± 76,9	862 ± 351	26,6 ± 40,5
Valor-p	0,15	0,30	0,12	0,30

que receberam remifentanil, a taxa de administração foi de $0,25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ durante a indução da anestesia. A anestesia foi mantida com sevoflurano (1,5%), óxido nitroso ($4 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$) e oxigênio ($2 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$). Os pacientes com uso de remifentanil receberam adicionalmente uma infusão contínua de remifentanil ($0,05\text{-}0,15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). Os pacientes que não receberam remifentanil também não receberam opioides e aqueles que receberam remifentanil não receberam outros opioides. A anestesia local foi administrada pelos cirurgiões, como apropriado. Os cirurgiões não tinham conhecimento do uso ou não uso de remifentanil. Rocurônio foi administrado para a intubação, sem administração de doses adicionais no intraoperatório. Todos os pacientes receberam cristaloides ($4,5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) via bomba de infusão a partir do momento de fixação da linha intravenosa. Cateterismo uretral foi feito após a indução da anestesia e a diurese foi medida a cada 30 minutos (min) durante a anestesia. Caso os pacientes desenvolvessem hipotensão no período intraoperatório, com queda de pressão arterial sistólica abaixo de 80 mmHg, a infusão de remifentanil seria temporariamente interrompida e efedrina seria administrada. Esses pacientes seriam então excluídos do estudo. Todos os anestésicos foram descontinuados no fim da cirurgia.

Mensuração dos parâmetros

O volume total de urina (mL) e o volume de urina por quilograma de peso corporal por unidade de tempo ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) foram medidos em todos os pacientes. Em seguida, comparamos esses valores entre os grupos com uso e não uso de remifentanil.

Análise estatística

As variáveis demográficas e laboratoriais contínuas foram comparadas com o teste *t* de Student não pareado e o teste do qui-quadrado foi usado para as variáveis categóricas. O programa JMP (versão 10, SAS Institute Inc., Japão) foi usado para a análise estatística e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os resultados foram expressos em média ± DP.

Tabela 2 Cirurgias feitas nos pacientes do estudo com e sem o uso de remifentanil

	Grupo com	Grupo sem
Extração de dente	15	19
Extirpação do cisto	15	16
Exclusão de placas	4	2
Tratamento dentário	2	2
Deformidade nasal de lábio leporino	1	2
Implante dentário	1	0
Drenagem incisiva	1	0
Extirpação de sialólito	1	0
Transplante ósseo	0	1
Osteoplastia	2	1
Excisão de leucoplasia	1	1
Número total de casos	43	44

Resultados

Foram incluídos 87 pacientes neste estudo e designados para os grupos uso de remifentanil ($n = 43$) ou não uso de remifentanil ($n = 44$). A [tabela 1](#) apresenta os dados demográficos dos pacientes e a [tabela 2](#) apresenta a lista dos procedimentos cirúrgicos feitos. O uso de remifentanil ficou a critério do anestesiológico responsável. Os indivíduos do estudo foram atendidos por um dos quatro anestesiológicos: denominados A e B rotineiramente administram remifentanil e os anestesiológicos C e D não administram remifentanil rotineiramente. Nos casos que receberam remifentanil, o medicamento foi administrado em doses que variaram entre $0,05\text{-}0,15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Durante o período intraoperatório, houve queda de pressão arterial abaixo de 15-25% em comparação com os valores pré-anestesia em ambos os grupos.

O volume total de urina (mL) e o volume de urina por quilograma de peso corporal por unidade de tempo ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) não foram significativamente diferentes entre os dois grupos (grupo com uso de remifentanil: $372,3 \pm 273,5 \text{ mL}$, $1,8 \pm 1,1 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$; grupo com não

Tabela 3 Diurese com e sem o uso de remifentanil durante cirurgia oral/odontológica menor

	Diurese (mL)	Diurese por peso e hora (mL.kg ⁻¹ .h ⁻¹)
Grupo com	372,3 ± 273,5	1,8 ± 1,1
Grupo sem	343,3 ± 283,3	1,9 ± 1,2
Valor-p	0,63	0,57

uso: 343,3 ± 283,3 mL, 1,9 ± 1,2 mL.kg⁻¹.h⁻¹; p=0,63; 0,57, respectivamente) (tabela 3).

Discussão

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do remifentanil sobre a diurese em pacientes submetidos à cirurgia oral e maxilofacial menor sob anestesia geral com óxido nitroso e sevoflurano. A nossa hipótese foi que remifentanil aumentaria a diurese durante cirurgias orais, semelhante ao que acontece durante cirurgias laparoscópicas, bem como procedimentos cardíacos e ginecológicos. Descobrimos, no entanto, que remifentanil não aumenta a diurese durante cirurgias orais e odontológicas. Acredita-se que o mecanismo previamente relatado para o aumento do volume de urina com o uso de remifentanil se deva ao seguinte fator: a analgesia adequada com remifentanil reduz a secreção do hormônio antidiurético, resulta no aumento da diurese. Um dos estudos anteriores relata que o aumento do volume de urina induzido por remifentanil é acompanhado por uma redução da secreção de catecolaminas e uma redução altamente significativa da excreção de cortisol.¹ Em outros relatos, embora os níveis de hormônio antidiurético, catecolaminas e cortisol não tenham sido medidos, acreditou-se que seus valores diminuíram.^{1,3-5} Em todos esses relatos anteriores, as cirurgias feitas foram aquelas para as quais a anestesia local, em si, não forneceria analgesia adequada. Em cirurgia laparoscópica, por exemplo, na qual uma grande variação da analgesia é necessária para a incisão do peritônio, a anestesia peridural não fornece analgesia adequada.¹ Além disso, em cirurgia laparoscópica, uma dose comparativamente mais elevada de remifentanil é necessária para diminuir a secreção de catecolaminas induzida pela estimulação cirúrgica.⁶ Remifentanil influencia a liberação de marcadores da resposta ao estresse, como o hormônio antidiurético, ACTH, cortisol, noradrenalina e adrenalina.^{7,8} Neste estudo, em ambos os grupos, independentemente do uso ou não de remifentanil, a anestesia foi mantida com sevoflurano a 1,5%, óxido nitroso a 66,6% e oxigênio a 33,3%. Consequentemente, os pacientes receberam 1,51 CAM dos anestésicos inalatórios porque 1 CAM de sevoflurano é 1,71% e de óxido nitroso é 105%. Portanto, a concentração do anestésico foi suficiente para cirurgias de pequeno porte. Os procedimentos avaliados neste estudo incluíram cirurgias orais menores, como extração dentária e extirpação de cisto. As cirurgias orais de pequeno porte geralmente são feitas sob anestesia local ou anestesia local e anestesia intravenosa/sedação (sem opioides). Mesmo a deformidade de lábio leporino pode ser reparada sob anestesia local.⁹ Logo, nas operações deste estudo, a anestesia local e os anestésicos inalatórios forneceram analgesia adequada a

todos os indivíduos, mesmo àqueles que não receberam remifentanil. Postulamos que a ausência de um aumento da diurese sob analgesia com remifentanil durante cirurgia oral e odontológica de pequeno porte, como observado neste estudo, é devida ao fato de que, nesses procedimentos, a anestesia sem remifentanil fornece analgesia suficiente para que a resposta ao stress e, conseqüentemente, a liberação do hormônio do estresse sejam inibidos, o que resulta em efeito mínimo de remifentanil sobre esses hormônios e também sobre a diurese.

Não há estudo que tenha investigado efeito direto de remifentanil na função renal. Porém, estudos anteriores sobre o efeito do pré-condicionamento com remifentanil relataram que, embora remifentanil seja um agonista do receptor- μ , seu efeito cardioprotetor é mediado pelos receptores de opioides κ e δ . Segundo relatos, a ação do receptor- κ pode aumentar a diurese, porque os agonistas de κ induziram diurese em estudos com animais.^{10,11} Contudo, a diurese não foi maior no grupo remifentanil neste estudo. Isso sugere que a ação do receptor- κ não é responsável pelo aumento da diurese induzido por remifentanil. Estudos adicionais são necessários para elucidar o mecanismo da diurese induzida por remifentanil.

O tipo de líquido administrado no período intraoperatório pode afetar a diurese. Relatou-se que durante o uso de solução salina a 0,9% o aumento da resistência arteriolar aferente reduz o fluxo renal e a taxa de filtração glomerular, leva à redução da diurese.¹² Portanto, diferentes tipos de líquidos podem ter efeitos diferentes sobre a diurese. Logo, a infusão de líquidos neste estudo restringiu-se a um único tipo de líquido, cuja taxa de infusão foi de 4,5 mL.kg⁻¹.h⁻¹. Para um paciente de 60 kg, que foi o peso médio dos indivíduos deste estudo, essa infusão totalizou 270 mL.h⁻¹. Se a necessidade de líquidos fosse calculada com base na regra 4-2-1 (4 mL.kg⁻¹.h⁻¹ para os primeiros 10 kg de peso corporal, 2 mL.kg⁻¹.h⁻¹ de 11 a 20 kg e 1 mL.kg⁻¹.h⁻¹ para cada kg acima 20 kg) essa infusão totalizaria 100 mL.h⁻¹ para um paciente de 60 kg. Assim, a quantidade de líquido para manutenção administrada durante a anestesia foi uma overdose, embora a razão para esse excesso de infusão tenha sido para compensar a desidratação no pré-operatório durante o curto período da cirurgia (prevista para 0,5-2 horas).

Neste estudo, o uso de remifentanil ficou a critério do anesthesiologista responsável. Embora a decisão de usar ou não remifentanil tenha diferido de acordo com o anesthesiologista, o número de pacientes nos dois grupos deste estudo foi quase idêntico. Além disso, como o restante do protocolo de anestesia estava prescrito, exceto pelo uso ou não de remifentanil, a probabilidade de viés do operador (anesthesiologista responsável) foi mínima neste estudo.

Nem todos os procedimentos cirúrgicos orais de pequeno porte são feitos sob anestesia geral. No entanto, mesmo que a cirurgia possa ser adequadamente feita sob anestesia local ou anestesia local e anestesia intravenosa/sedação, em um estudo anterior, os pacientes submetidos à cirurgia sob anestesia geral apresentaram taxa mais elevada de satisfação com o procedimento, em comparação com os pacientes submetidos à cirurgia sob sedação venosa.¹³ Logo, a anestesia geral melhora a satisfação do paciente. Portanto, embora a anestesia para cirurgia oral menor e tratamento odontológico não precise necessariamente de

remifentanil, a administração de remifentanil proporciona analgesia adequada contra o estímulo provocado por laringoscopia e intubação. Consequentemente, mesmo durante a anestesia para cirurgia oral menor e tratamento odontológico, está claro que o uso de remifentanil não é inadequado.

Conclusões

Nossos resultados sugerem que o uso de remifentanil não aumenta a diurese durante a anestesia geral com óxido nítrico e sevoflurano para cirurgia oral e odontológica de pequeno porte.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Este trabalho recebeu apoio do Fundo de Pesquisa Departamental da Universidade Kagoshima. Parte deste trabalho foi apresentada no 42th Congresso Anual da Sociedade Japonesa de Anestesiologia Dental em 10-12 de outubro de 2014 (Presidente: Prof. Kimito Sano), Niigata.

Referências

1. Ishikawa K, Sakai A, Nagata H, et al. Remifentanil increases urine output in patients undergoing laparoscopic colectomy. *Masui*. 2012;61:526–30.
2. Myles PS, Hunt JO, Fletcher H, et al. Remifentanil, fentanyl, and cardiac surgery: a double-blinded, randomized, controlled trial of costs and outcomes. *Anesth Analg*. 2002;95:805–12 [table of contents].
3. Onaka M, Yamamoto H. Remifentanil may be beneficial to urinary output under epidural-based general anesthesia. *Masui*. 2010;59:1391–5.
4. Yago Y, Tajiri O, Ito H, et al. Effect of remifentanil on urine output during gynecological laparoscopic surgery. *Masui*. 2009;58:613–5.
5. Kawai M, Nakata J, Kawaguchi M, et al. Comparison of urinary output during general anesthesia, between patients administered with remifentanil and those without remifentanil administration. *Masui*. 2010;59:179–82.
6. Myre K, Raeder J, Rostrup M, et al. Catecholamine release during laparoscopic fundoplication with high and low doses of remifentanil. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:267–73.
7. Marana E, Scambia G, Colicci S, et al. Leptin and perioperative neuroendocrine stress response with two different anaesthetic techniques. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:541–6.
8. Winterhalter M, Brandl K, Rahe-Meyer N, et al. Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery. A randomized trial comparing remifentanil infusion to intermittent fentanyl. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25:326–35.
9. Lalonde DH, Price C, Wong AL, et al. Minimally painful local anesthetic injection for cleft lip/nasal repair in grown patients. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014;2:e171.
10. Kim JE, Lee JS, Kim MK, et al. Nicardipine infusion for hypotensive anesthesia during orthognathic surgery has protective effect on renal function. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72:41–6.
11. Ashton N, Balment RJ, Blackburn TP. Kappa-opioid-induced changes in renal water and electrolyte management and endocrine secretion. *Br J Pharmacol*. 1989;97:769–76.
12. Santi M, Lava SA, Camozzi P, et al. The great fluid debate: saline or so-called “balanced” salt solutions? *Ital J Pediatr*. 2015;41:47.
13. Mehra P, Arya V. Temporomandibular joint arthrocentesis: outcomes under intravenous sedation versus general anesthesia. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73:834–42.