

Dexmedetomidina e Sufentanil como Analgésicos Per-Operatórios. Estudo Comparativo *

Dexmedetomidine and Sufentanil as Intraoperative Analgesics. Comparative Study

Fábio Geraldo Curtis, TSA¹, Yara Marcondes Machado Castiglia, TSA², Andrea Albres Stolf³, Erick Ronzella⁴, Simone Maria D'Angelo Vanni⁵, Paulo do Nascimento Junior, TSA⁶

RESUMO

Curtis FG, Castiglia YMM, Stolf AA, Ronzella E, Vanni SMD, Nascimento Jr P - Dexmedetomidina e Sufentanil como Analgésicos Per-Operatórios. Estudo Comparativo

Justificativa e Objetivos - A utilização das drogas agonistas dos α_2 -adrenoceptores para controlar a pressão arterial e frequência cardíaca, propiciar menores respostas hemodinâmicas à intubação e extubação traqueal e poupar anestésicos já está difundida na literatura desde a introdução da clonidina. O desenvolvimento de agentes providos de maior seletividade α_2 -adrenoceptora que, por isso, determinam menos efeitos adversos, como a dexmedetomidina, recentemente liberada para utilização clínica, possibilitou que ocorressem maior sedação e analgesia com o seu uso. Despertou-se, então, o interesse em sua utilização como substitutos dos opióides, conhecidos por determinarem potente analgesia e sedação. O objetivo deste trabalho foi comparar a analgesia promovida pela dexmedetomidina e pelo sufentanil, utilizados em infusões contínuas durante anestésias de procedimentos otorrinolaringológicos e de cabeça e pescoço.

Método - Os 60 pacientes estudados foram divididos em dois grupos de 30: G1, recebendo sufentanil e G2, dexmedetomidina, na indução e manutenção anestésicas. Para a manutenção da anestesia utilizaram-se, também, o óxido nítrico e o propofol, em infusão contínua alvo-controlada. Foram avaliados os parâmetros hemodinâmicos (pressões arteriais sistólica e diastólica e frequência cardíaca), tempos de despertar e de extubação após interrupção do propofol, locais onde foram extubados os pacientes, sala de operação (SO) ou sala de recuperação pós-anestésica (SRPA), tempo de permanência na SRPA, índice de Aldrete e Kroulik e as complicações apresentadas na SO e SRPA.

Resultados - G1 apresentou menores valores de pressões arteriais sistólica, diastólica e frequência cardíaca, tempos de despertar e extubação maiores, maior número de extubações na SRPA, maior tempo de permanência na SRPA, valores mais baixos para Aldrete e Kroulik na alta da SRPA e mais complicações per e pós-operatórias.

Conclusões - A utilização de dexmedetomidina como analgésico per-operatório apresentou melhores resultados que a de sufentanil, nos procedimentos selecionados neste trabalho, com relação à estabilidade hemodinâmica e às condições de despertar e de recuperação anestésica.

UNITERMOS - ANALGÉSICOS, Opióides: sufentanil; DROGAS: dexmedetomidina

SUMMARY

Curtis FG, Castiglia YMM, Stolf AA, Ronzella E, Vanni SMD, Nascimento Jr P - Dexmedetomidine and Sufentanil as Intraoperative Analgesics. Comparative Study

Background and Objectives - The use of α_2 -agonists to control heart rate and blood pressure, to attenuate hemodynamic responses to tracheal intubation and extubation and to reduce anesthetic requirement are already well established in the literature since clonidine introduction for therapeutic use. Dexmedetomidine, recently approved for clinical use, presents more α_2 -adrenergic receptors selectively, and therefore less adverse effects combined with marked analgesic and sedative properties. This has raised the interest in using it to replace opioids, known for their potent analgesic and sedative properties. This study aimed at comparing dexmedetomidine and sufentanil analgesia's during continuous infusion for ENT, head and neck procedures.

Methods - Sixty patients were randomly distributed in two groups of 30: G1 - sufentanil and G2 - dexmedetomidine, for anesthetic induction and maintenance. Nitrous oxide and propofol in a target controlled continuous infusion were also used for anesthetic maintenance. The following parameters were evaluated: hemodynamic variables (systolic, diastolic blood pressure and heart rate), emergence and extubation times after propofol withdrawal, place where patients were extubated (operating room - OR, or post-anesthetic recovery unit - PACU), PACU stay, Aldrete-Kroulik index, and OR or PACU complications.

Results - G1 had lower systolic and diastolic blood pressure, lower heart rate values, longer emergence and extubation times, higher number of PACU extubations, longer PACU stay, lower Aldrete-Kroulik index and higher number of peri and post-operative complications.

Conclusions - Dexmedetomidine as intraoperative analgesic was more effective as compared to sufentanil in the procedures selected for this study regarding hemodynamic stability, emergence and anesthetic recovery conditions.

KEY WORDS - ANALGESICS, Opioids: sufentanil; DRUGS: dexmedetomidine

* Recebido do (Received from) CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB - UNESP), Botucatu, SP

1. Pós-Graduando em Anestesiologia, Mestrado, do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP
2. Professora Titular do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP
3. ME₁, do CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP
4. Anestesiologista do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP
5. Pós-Graduanda em Anestesiologia, Doutorado, do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP
6. Professor Assistente Doutor do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP

Apresentado (Submitted) em 01 de novembro de 2001
Aceito (Accepted) para publicação em 25 de janeiro de 2002

Correspondência para (Mail to):
Dra. Yara Marcondes Machado Castiglia
Deptº de Anestesiologia da FMB - UNESP
Distrito de Rubião Junior
18618-970 Botucatu, SP
E-mail: yarac@fmb.unesp.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2002

INTRODUÇÃO

A dexmedetomidina, graças à sua ação agonista dos adrenoreceptores α_2 e, também, à localização desses receptores, tem ampla variedade de propriedades farmacológicas que são dependentes da dose e incluem analgesia e sedação associada à capacidade de despertar e se orientar, sem comprometimento respiratório¹. Propriedades adicionais incluem ansiólise, estabilidade hemodinâmica, efeito antitremores, redução de náusea e vômito e efeito poupador de anestésicos^{2,3}. Utilizada em infusão contínua e baixas doses, determina sedação significativa e comprometimento da memória e do desempenho psicomotor, analgesia moderada e estabilidade cardiorrespiratória¹.

Em anestesia, há muito que se administram opióides como coadjuvantes de hipnóticos para que a analgesia seja obtida durante o ato cirúrgico. Utilizados em várias pequenas doses ou em infusão contínua, proporcionam analgesia e estabilidade hemodinâmica, porém com depressão respiratória e possibilidade de náusea e vômito no pós-operatório, efeitos que exigem maior permanência do paciente na SRPA⁴. Então, se houver um fármaco, como a dexmedetomidina, que possa substituir a ação analgésica dos opióides, não apresente seus efeitos colaterais indesejáveis e que ainda potencialize os efeitos dos hipnóticos, essa situação se apresenta como excelente.

O objetivo deste estudo clínico foi o de comparar dois analgésicos, dexmedetomidina e sufentanil, quanto ao comportamento hemodinâmico e às características de despertar, extubação traqueal e alta da SRPA que determinariam em pacientes sob anestésias para procedimentos otorrinolaringológicos e de cabeça e pescoço.

MÉTODO

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Clínica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP e consentimento por escrito dos pacientes, foi realizado estudo em 60 pacientes estado físico ASA I e II, com idade mínima de 16 anos e máxima de 73 anos e peso entre 50 e 103 kg, a serem submetidos a anestesia geral e procedimentos cirúrgicos otorrinolaringológicos e de cabeça e pescoço.

Os pacientes receberam midazolam, por via oral, 10 a 15 mg, como medicação pré-anestésica, uma hora antes do procedimento cirúrgico. Na sala de cirurgia, foram monitorizados com eletrocardioscópio na derivação D_{II}, oxímetro de pulso, aparelho de pressão arterial não-invasiva, capnógrafo e sondagem vesical, quando indicada.

Os pacientes foram divididos, aleatoriamente, em dois grupos de igual número (30): o Grupo 1 (G1), no qual para a indução e a manutenção da anestesia foi utilizado o sufentanil; e o Grupo 2 (G2), no qual para a indução e a manutenção da anestesia foi utilizada a dexmedetomidina. Em ambos os grupos foi administrado propofol contínuo para a indução anestésica e este e o N₂O para a manutenção.

As doses de indução dos analgésicos foram administradas antes do início da infusão do propofol: sufentanil (1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), em G1, e dexmedetomidina (1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) em 10 minutos de infusão, em G2.

O propofol empregado na indução anestésica, em concentração-alvo de 4 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ nos dois grupos, foi administrado por meio do Diprifusor[®], um software constituído por: a) modelo farmacocinético de três compartimentos com ajuste específico de parâmetros farmacocinéticos para propofol e b) dois algoritmos de controle de infusão independentes para fornecer um mecanismo à prova de falha.

O bloqueador neuromuscular administrado foi o besilato de atracúrio, na dose de 0,5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, alcançando-se relaxamento adequado para oxigenação e intubação traqueal.

Para a manutenção da anestesia dos pacientes dos dois grupos foram administrados óxido nitroso, em proporção de 50% com o oxigênio, e propofol em infusão contínua pelo sistema do Diprifusor[®], em concentração-alvo ajustada segundo as necessidades do paciente. A analgesia foi proporcionada pelo sufentanil (0,01 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) em G1, dose ajustada conforme as necessidades, e pela dexmedetomidina, de 0,4 a 0,7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, em G2, conforme as necessidades, ambos infundidos por via venosa pela bomba Anne[®].

Para facilitar a manutenção da ventilação controlada, foram utilizadas doses intermitentes de atracúrio iguais a 1/5 da dose inicial, a cada 30 minutos. Foi realizado o modo controlado de ciclagem do respirador artificial da expiração para a inspiração, e o volume corrente e a frequência respiratória foram ajustados de acordo com valores da pressão de CO₂ ao final da expiração (leitura do capnógrafo).

As infusões de sufentanil (G1) foram suspensas 50 minutos antes do término da cirurgia e da dexmedetomidina (G2), ao término cirúrgico.

Os parâmetros estudados nos dois grupos foram: pressão arterial sistólica; pressão arterial diastólica; frequência cardíaca; tempo de despertar após término de infusão do propofol; tempo de extubação após término de infusão do propofol; local de extubação, SO ou SRPA; tempo de permanência na SRPA; complicações observadas na SO e na SRPA; índice de Aldrete e Kroulik na alta da SRPA.

Os dados hemodinâmicos foram obtidos desde o início das infusões (T0), cinco minutos após (T5) e em intervalos de 15 minutos até o término anestésico-cirúrgico e encaminhamento à SRPA.

Para a análise estatística dos resultados foram utilizados os testes *t* de Student e o Exato de Fisher. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

As características antropométricas dos grupos estudados constam da tabela I e não se observam diferenças estatisticamente significativas, sendo a amostra, portanto, homogênea.

DEXMETOMIDINA E SUFENTANIL COMO ANALGÉSICOS PER-OPERATÓRIOS.
ESTUDO COMPARATIVO

Tabela I - Características Antropométricas

Parâmetros	Grupo 1 (n=30)	Grupo 2 (n=30)
Idade (anos)*	39 ± 16	37 ± 16
Peso (kg) *	71,5 ± 13,5	66,8 ± 12,6
Altura (cm)*	165,4 ± 10,3	163,7 ± 9,9
Sexo		
Masculino	15	13
Feminino	15	17
Estado físico		
ASA I	14	15
ASA II	16	15

* Valores expressos pela Média ± DP

Os tempos de cirurgia e anestesia (apresentados como Média ± DP) para G1 (respectivamente, 160 min ± 56,9 e 213 min ± 71,8) e G2 (158 min ± 63,8 e 199,7 min ± 64,4) não foram significativamente diferentes.

Os resultados do tempo de despertar (TD) após o fim da infusão do propofol não apresentaram diferenças significativas entre G1 (24,1 min ± 20,8) e G2 (17,8 min ± 12,8), o que não aconteceu com os resultados referentes ao tempo de extubação (TE) após o fim da infusão de propofol, 37,3 min ± 31,5 para G1 e 18,1 min ± 12,6 para G2 (Tabela II), cuja diferença foi significativa (teste *t* de Student $p < 0,01$). Os TD e TE após o fim da infusão da dexmedetomidina foram, respectivamente, 19,1 min ± 11,1 e 19,5 min ± 11,7 e após o fim da infusão do sufentanil foram, respectivamente, 81,5 min ± 40,2 e 98 min ± 42,4.

Tabela II - Tempo de Despertar e de Extubação, em Minutos, após o Término da Infusão do Propofol (Média ± DP)

	Grupo 1	Grupo 2
Tempo de despertar	24,1 ± 20,8	17,8 ± 12,8
Tempo de extubação *	37,3 ± 31,5	18,1 ± 12,6

* Teste *t* de Student $p < 0,01$

Não houve diferença significativa quanto à dose total do propofol, em mg, nos dois grupos, 1251 ± 596 (G1) e 1341 ± 478 (G2). As doses totais utilizadas de sufentanil (G1) e de dexmedetomidina (G2) foram, respectivamente, 129 µg ± 43 e 132 µg ± 46.

Houve diferença significativa, verificada por meio do teste Exato de Fisher, relacionada ao local de extubação. No G1, 15 pacientes foram extubados na SO, enquanto que no G2, 24. O critério de alta da SRPA (Aldrete-Kroulik) para o G2 foi significativamente melhor que o mesmo para G1 (Tabela III). A avaliação hemodinâmica dos grupos nos tempos padronizados mostrou que ambas as drogas promovem estabilidade, do ponto de vista cardiovascular, e que o opióide (G1) determinou valores menores de pressão arterial sistólica e diastólica que a dexmedetomidina (G2) nos 60 minutos iniciais da anestesia (Figuras 1 e 2). A frequência cardíaca apresentou os menores valores também para o G1, como se observa na figura 3.

Tabela III - Local de Extubação (SO ou SRPA) e Valores do Índice de Aldrete-Kroulik na Alta da SRPA

	Grupo 1	Grupo 2
Extubação		
SO *	15	24
SRPA	15	6
Aldrete-Kroulik		
10**	17	28
9	13	2

Teste Exato de Fisher; * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$

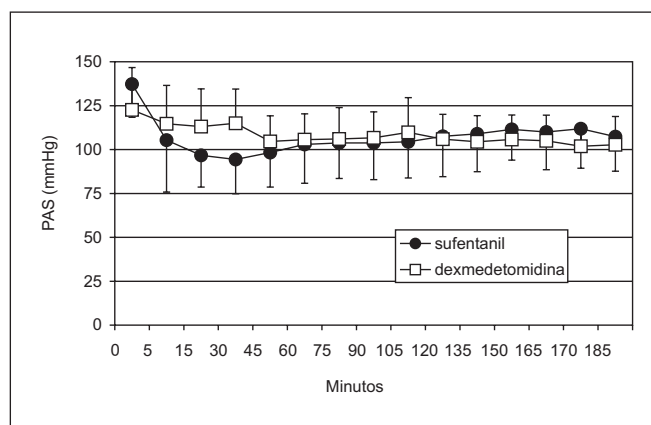


Figura 1 - Variação Média da Pressão Arterial Sistólica

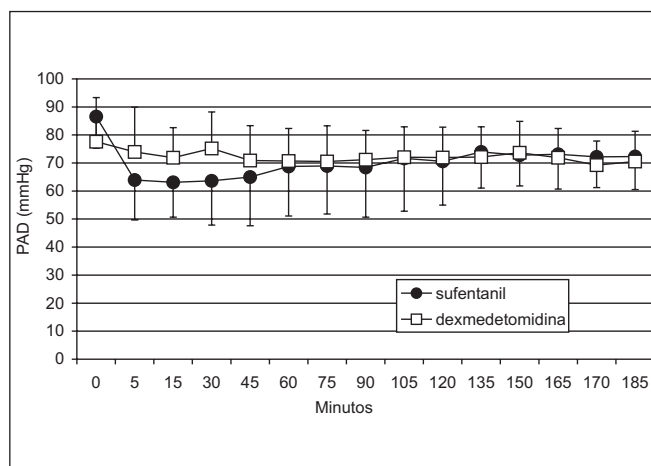


Figura 2 - Variação Média da Pressão Arterial Diastólica

O tempo de permanência na SRPA para o G1 foi de 106,4 min ± 41,4 e de 67,7 min ± 28,6 para o G2, evidenciando-se diferença significativa na análise pelo teste *t* de Student ($p < 0,01$) (Figura 4).

As complicações na SO com o uso do sufentanil (G1) foram broncoespasmo (1 caso), hipotensão arterial (3 casos) e bradicardia (2 casos); na SRPA, retenção urinária (1 caso), depressão respiratória (2 casos), náuseas e vômitos (2 casos)

e tremores (1 caso). Já em G2 (dexmedetomidina) houve, na SO, 2 casos de movimentação e, na SRPA, queixa de xerostomia (1 caso) e náusea sem vômito (1 caso) (Tabela IV).

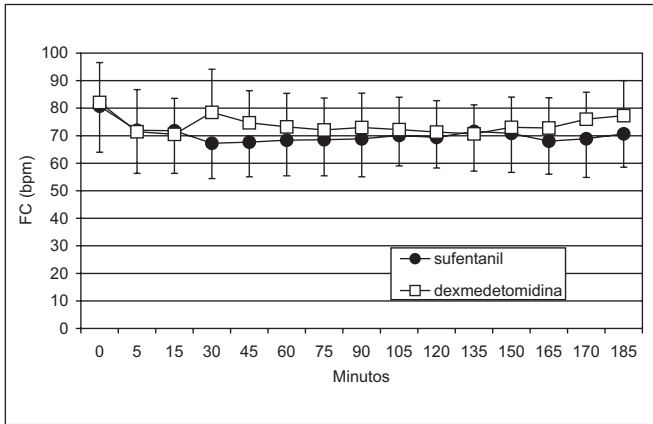


Figura 3 - Variação Média da Frequência Cardíaca

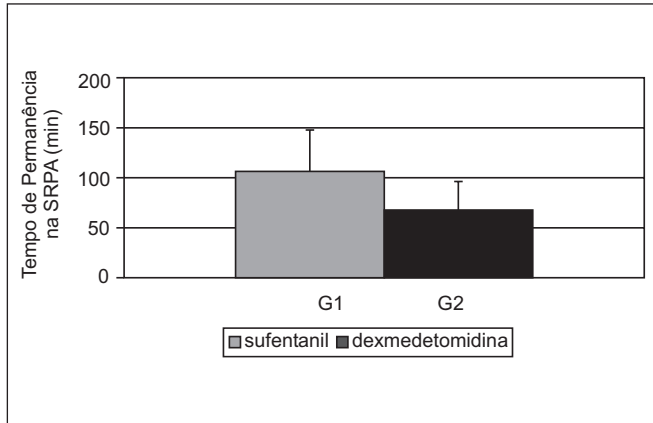


Figura 4 - Tempo Médio de Permanência na SRPA

Tabela IV - Complicações na SO e na SRPA

	Grupo 1	Grupo 2
SO		-
Broncoespasmo	1	-
Hipotensão arterial	3	-
Bradycardia	2	2
Movimentos	-	-
SRPA		
Depressão respiratória	2	-
Náuseas e vômitos	2	-
Retenção urinária	1	-
Tremores	1	-
Xerostomia	-	1
Náusea	-	1

DISCUSSÃO

O objetivo do estudo foi comparar o uso per-operatório de dois analgésicos com características distintas, um opióide potente (sufentanil) e um agonista dos receptores α_2 , recentemente liberado para uso clínico (dexmedetomidina), na mesma técnica anestésica para procedimentos similares. Para a manutenção da hipnose foram escolhidos o propofol e o óxido nítrico, fármacos bastante utilizados em pacientes submetidos às cirurgias deste estudo. Desde que os pacientes não fossem cardiopatas e não estivessem sendo submetidos a cirurgia do ouvido médio, os dois hipnóticos estariam bem indicados, propiciando boa estabilidade hemodinâmica.

O cloridrato de dexmedetomidina atua específica e seletivamente sobre os receptores α_2 -adrenérgicos na proporção α_2 - α_1 de 1.620:1⁵. Esta grande seletividade resulta em menos efeitos adversos cardiovasculares que aqueles determinados pela clonidina, protótipo α_2 -agonista. O sítio para a ação sedativa dos α_2 -agonistas encontra-se no *locus coeruleus* do tronco cerebral, sendo a medula espinhal o provável local para a analgesia⁶, embora haja evidência de sítio supra-medular. No coração, a ação dominante dos α_2 -agonistas é a redução de taquicardia (pelo bloqueio do nervo cardíaco-acelerador) e determinação de bradicardia (ação vagomimética). Na periferia, ocorrem ações vasodilatadora (via simpátólise) e vasoconstritora (mediada por receptores nas células musculares lisas). As ações antitremor e diurética precisam ainda ser melhor investigadas⁷.

Desse modo, a dexmedetomidina proporciona estabilidade hemodinâmica per-operatória por meio da redução dose-dependente na pressão arterial e frequência cardíaca, impedindo taquicardia e hipertensão arterial durante seu uso⁸. Entretanto, se administrada rapidamente por via venosa, podem ser observados aumento momentâneo na pressão arterial por estímulo dos receptores α_2 da musculatura lisa vascular e bradicardia reflexa^{9,10}. Por este motivo, nos pacientes desta pesquisa clínica, a dose de indução da dexmedetomidina foi infundida em 10 minutos. Em ambos os grupos houve estabilidade hemodinâmica, porém foram observados valores mais baixos para pressões arteriais sistólica e diastólica e para frequência cardíaca nos pacientes de G1¹¹⁻¹³, mesmo sendo relatados, com o uso do α_2 -agonista, casos de bradicardia ou hipotensão arterial, o que pode ser esperado durante a sua utilização¹⁴ (Figuras 1, 2 e 3).

A principal diferença entre os α_2 -agonistas e algumas outras drogas que reduzem a frequência cardíaca é o mecanismo de ação. A literatura mostra que, em voluntários saudáveis, a dexmedetomidina reduziu a concentração plasmática de norepinefrina e de outros hormônios de estresse em mais de 90%¹⁵, enquanto que outras drogas diminuem a resposta vascular às altas concentrações de norepinefrina.

Os locais que possuem receptores opióides, como os centros reguladores do sistema cardiovascular no SNC, a medula espinhal, o sistema nervoso simpático, os núcleos vagais e a medula da adrenal, contribuem para que os opióides atenuem ou eliminem significativas respostas hemodi-

nâmicas a estímulos nocivos. Desse modo, esses agentes utilizados em anestesia produzem depressão cardíaca desprezível, com mínimo ou nenhum decréscimo na pré e pós-carga, pouca depressão dos grandes vasos e barorreceptores atriais e nenhum efeito na motricidade coronariana⁴. O sufentanil, portanto, sendo opióide potente, tem sido de muita valia como fármaco que provê analgesia e sedação per-operatórias¹⁶.

No período per-operatório, a dexmedetomidina atenua, mas não elimina, a elevação da concentração plasmática de epinefrina em resposta ao estresse^{17,18}. Esta é, provavelmente, a razão para a incidência mínima de bradicardia e hipotensão arterial pós-operatórias em pacientes moderadamente estimulados. Na tabela IV pode ser observado que nenhum dos pacientes de G1 e G2 apresentou alteração hemodinâmica na SRPA.

Pela tabela II, demonstrou-se que foi diferente o tempo para despertar dos dois grupos após o término da infusão do propofol, sem que tenha havido significância estatística. Em G1 este tempo foi maior, o que pode ser imputado à maior sedação proporcionada pelo sufentanil^{19,20} quando associado ao propofol.

Após infusões per-operatórias de sufentanil com menos de 6 horas de duração (em baixas concentrações, como as que administramos), os seus efeitos podem se dissipar no mínimo tão rapidamente quanto os do alfentanil, opióide com rápido declínio de atividade²¹. No nosso estudo, os tempos médios de anestesia foram em torno de 4 horas para G1 e de 3 horas e meia para G2 e não foram considerados diferentes pela análise estatística. Entretanto, a infusão de sufentanil em G1 foi interrompida cerca de 50 minutos (tempo médio) antes do fim da anestesia e a de dexmedetomidina, ao término da mesma, e essa conduta visou dissipar o mais rapidamente possível, após o final da cirurgia, os efeitos indesejáveis do opióide, principalmente o de depressão respiratória. O propofol foi administrado em infusão contínua pelo sistema do Diprifusor[®], que é alvo-controlada. Está demonstrado na literatura que esta técnica determina correlação perfeita-positiva entre magnitude de dose administrada de propofol e recuperação do paciente²⁰. Nossos resultados mostraram que não houve diferença significativa entre as quantidades utilizadas de propofol para os dois grupos, portanto a diferença de tempo para despertar pode ser atribuída à menor influência da dexmedetomidina na manutenção de inconsciência¹.

Houve diferença significativa entre G1 e G2 quanto ao tempo para extubação após o término da infusão do propofol - o de G1 foi significativamente maior que o de G2, já que o sufentanil está relacionado com sedação profunda¹⁹ e demora na retomada do movimento respiratório^{22,23}, mesmo tendo sido interrompida sua infusão algum tempo antes do final da anestesia.

A sedação proporcionada pela dexmedetomidina é superficial^{2,3}, com depressão respiratória desprezível²⁴. Este fato poderia justificar tanto a significativa diferença dos dois grupos com relação ao local de extubação - os pacientes de G1 foram extubados em maior número que os de G2, na SRPA - quanto os significativos maiores valores de Aldrete-Kroulik alcançados por G2, quando da alta da SRPA (Tabela III). Os α_2 -agonistas apresentam efeitos sedativos relacionados à dose, sendo a sedação alcançada em 10 a 15 minutos^{1,15,17}, tendo sido mais uma razão para termos infundido, inicialmente, por 10 minutos, apenas a dexmedetomidina. Os tempos de despertar e extubação após o término da infusão da dexmedetomidina em G2 foram menores que os do G1, evidenciando-se, com isso, a alta depuração²⁴ e sedação menos profunda deste novo fármaco, sem que haja depressão respiratória^{2,3,17}, característica do sufentanil. Esperava-se, realmente, que a associação propofol-dexmedetomidina tivesse menos efeito sedativo que a associação propofol-sufentanil, mesmo que nesta última possa se utilizar menor quantidade de propofol, como comprovado por alguns autores^{1,19}. Em nosso estudo, não houve diferença significativa entre as doses totais de propofol para os dois grupos estudados (1251 mg \pm 596 em G1 e 1341 mg \pm 478 em G2).

Algumas das principais complicações observadas (Tabela IV) em G1 na SO podem ser atribuídas ao opióide e foram broncoespasmo²⁵, hipotensão arterial¹¹ e bradicardia¹² e na SRPA, depressão respiratória recorrente^{26,27}, náuseas e vômitos²⁸, tremores²⁹ e retenção urinária³⁰. Como consequência, o tempo de permanência na SRPA para G1 foi significativamente maior do que para G2¹⁹ (Figura 4). Os pacientes de G2 apresentaram movimentação de extremidades na SO (2 pacientes), que pode significar insuficiência de sedação, mas provavelmente não de analgesia³², uma vez que houve estabilidade hemodinâmica³³. Talvez a utilização do BIS³⁴, como monitor coadjuvante no per-operatório, pudesse ter evitado tais movimentações¹. Contudo, não houve possibilidade do seu uso devido ao tipo de procedimento cirúrgico. Foram observadas xerostomia (1 paciente) e náusea, sem vômito (1 paciente), na SRPA. A xerostomia é descrita com o uso da dexmedetomidina, a qual reduz em 70% a secreção salivar³¹, propiciando também menor incidência de náusea e vômito³.

Concluindo, nossos resultados mostraram que a dexmedetomidina substituiu bem o sufentanil, como analgésico, quando utilizada em associação ao propofol e óxido nítrico, em anestesia para cirurgias otorrinolaringológicas e de cabeça e pescoço. Houve estabilidade hemodinâmica e os pacientes se recuperaram melhor e mais precocemente da anestesia, tendo recebido melhores escores na alta da SRPA.

Dexmedetomidine and Sufentanil as Intraoperative Analgesics. Comparative Study

Fábio Geraldo Curtis, TSA, M.D., Yara Marcondes Machado Castiglia, TSA, M.D., Andrea Albres Stolf, M.D., Erick Ronzella, M.D., Simone Maria D'Angelo Vanni, M.D., Paulo do Nascimento Junior, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Thanks to its α_2 -adrenoreceptors agonist action and to the location of such receptors, dexmedetomidine has several dose-dependent pharmacological properties which include analgesia and sedation associated to good emergence and orientation without respiratory problems¹. Additional properties include anxiolysis, hemodynamic stability, anti-shivering effects, decreased nausea and vomiting and anesthetic-sparing effects^{2,3}. In low rate continuous infusion, it determines significant sedation, memory and psychomotor performance impairment, moderate analgesia and cardiopulmonary stability¹.

Opioids have been used for a long time in anesthesia as hypnotic coadjuvants to induce intraoperative analgesia. When administered in different low doses or in continuous infusion, they provide analgesia and hemodynamic stability, however with respiratory depression and the possibility of postoperative nausea and vomiting, effects which require a longer PACU stay⁴. So, if a drug such as dexmedetomidine could replace opioid analgesic action without side-effects and still potentiating hypnotic effects, this would be an excellent situation.

This clinical study aimed at comparing two analgesics - dexmedetomidine and sufentanil - as to hemodynamic behavior, emergence, extubation and PACU discharge of patients submitted to anesthesia for ENT, head and neck procedures.

METHODS

After the Clinical Research Ethical Committee, Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, approval, 60 patients with written consent, aged 16 to 73 years, weighing 50 to 103 kg, physical status ASA I and II, undergoing ENT, head and neck surgical procedures under general anesthesia, were included in this study.

Patients were premedicated with 10 to 15 mg oral midazolam one hour before the procedure. Monitoring in the operating room consisted of ECG in D_{II} lead, pulse oximetry, non-invasive blood pressure, capnography and vesical probe when indicated.

Patients were randomly distributed in two groups of 30 each: Group 1 - sufentanil; and Group 2 - dexmedetomidine, both for anesthetic induction and maintenance. All patients also received propofol continuous infusion for anesthetic induction and propofol plus nitrous oxide for anesthetic maintenance.

The analgesic drugs were administered before propofol infusion: 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ sufentanil for G1 and 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ dexmedetomidine in 10-minute infusion for G2.

Propofol for anesthetic induction, in target-controlled concentration of 4 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ for both groups, was administered through the Diprifusor[®], a software made up of: a) three-compartment pharmacological model with specific adjustment of pharmacokinetic parameters for propofol; and b) two independent infusion control algorithms to enable a fail-safe mechanism.

Atracurium besilate was the neuromuscular blocker, in the dose of 0.5 mg.kg^{-1} to reach adequate relaxation for oxygenation and tracheal intubation.

Anesthesia was maintained in both groups with a 50% mixture of nitrous oxide and oxygen, as well as propofol continuous infusion by the Diprifusor[®] system in target-controlled concentration according to patient's needs. Analgesia was obtained in G1 with 0.01 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ sufentanil and with 0.4 to 0.7 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ dexmedetomidine in G2, both intravenously administered by an Anne[®] pump, adjusted according to patients needs.

To allow good controlled ventilation, intermittent atracurium doses equal to 1/5 of the initial dose were used at 30-minute intervals. Ventilatory rate and tidal volume of controlled ventilation were adjusted according to end tidal CO₂ pressure readings (capnograph).

Sufentanil infusion (G1) was suspended 50 minutes before surgery completion and dexmedetomidine (G2) was withdrawn at surgery completion.

The following parameters were evaluated: systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate, emergence time after propofol withdrawal; extubation time after propofol withdrawal; extubation site (OR or PACU); PACU stay; OR or PACU complications and Aldrete-Kroulik index at PACU discharge.

Hemodynamic data were obtained at the beginning of infusions (T₀), five minutes after (T₅) and in 15-minute intervals until surgery completion and referral to PACU.

Student's *t* and Fisher Exact tests were used for statistical analysis of results, considering significant $p < 0.05$.

RESULTS

Demographics data are shown in table I and there were no statistically significant differences, thus being it a homogeneous sample.

Surgical and anesthetic times (in Mean \pm SD) for G1 (respectively 160 min \pm 56.9 and 213 min \pm 71.8) and for G2 (158 min \pm 63.8 and 199.7 min \pm 64.4) were not statistically different.

Emergence time after propofol infusion was not statistically different between G1 (24.1 min \pm 20.8) and G2 (17.8 min \pm 12.8), which was not true for extubation time after propofol infusion (37.3 min \pm 31.5 for G1 and 18.1 min \pm 12.6 for G2) (Table II), with statistical difference (Student's *t* test $p < 0.01$). Emergence and extubation time after dexmedetomidine infusion were, respectively, 19.1 min \pm 11.1 and 19.5 min \pm 11.7,

DEXMEDETOMIDINE AND SUFENTANIL AS INTRAOPERATIVE ANALGESICS.
COMPARATIVE STUDY

and after sufentanil infusion were, respectively, 81.5 min ± 40.2 and 98 min ± 42.4.

Table I - Demographics Data

Parameters	Group 1 (n=30)	Group 2 (n=30)
Age (years)*	39 ± 16	37 ± 16
Weight (kg) *	71.5 ± 13.5	66.8 ± 12.6
Height (cm)*	165.4 ± 10.3	163.7 ± 9.9
Gender		
Male	15	13
Female	15	17
Physical status		
ASA I	14	15
ASA II	16	15

* Values expressed in Mean ± SD

Table II - Emergence and Extubation Times, in Minutes, after Propofol Infusion (Mean ± SD)

	Group 1	Group 2
Emergence time	24.1 ± 20.8	17.8 ± 12.8
Extubation time *	37.3 ± 31.5	18.1 ± 12.6

* Student's *t* test *p* < 0.01

There was no significant difference in total propofol dose between groups: 1251 ± 596 mg for G1 and 1341 ± 478 mg for G2. Total sufentanil (G1) and dexmedetomidine (G2) doses were, respectively, 129 ± 43 µg and 132 ± 46 µg.

There was a significant difference, under Fisher's Exact test, in extubation site. In G1, 15 patients were extubated in the OR as compared to 24 patients in G2. Aldrete-Kroulik rate by the time of PACU was significantly better in G2 compared to G1 (Table III).

Table III - Extubation Site (OR or PACU) and Aldrete-Kroulik Index at PACU Discharge

	Group 1	Group 2
Extubation		
OR *	15	24
PACU	15	6
Aldrete-Kroulik		
10**	17	28
9	13	2

Fisher Exact test; * *p* < 0.05 and ** *p* < 0.01

Hemodynamic evaluation showed that both drugs promoted cardiovascular stability and that the opioid (G1) determined lower systolic and diastolic blood pressure values as compared to dexmedetomidine (G2) during the first 60 minutes of anesthesia (Figures 1 and 2). Heart rate was also lower for G1, as shown in figure 3.

PACU stay was 106.4 ± 41.4 min for G1 and was 67.7 ± 28.6 min for G2, showing a significant difference according to Student's *t* test (*p* < 0.01) (Figure 4).

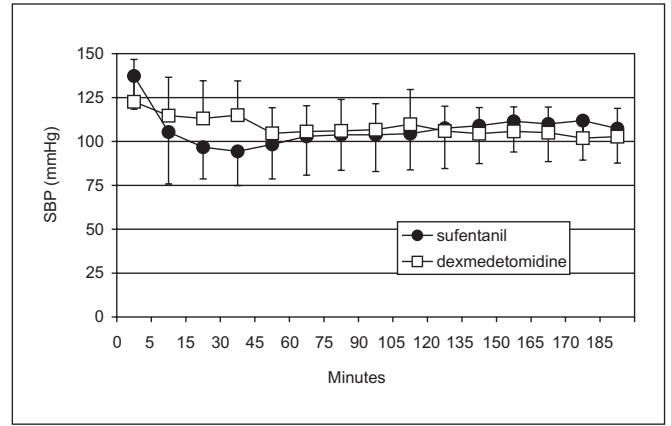


Figure 1 - Mean Systolic Blood Pressure Variation

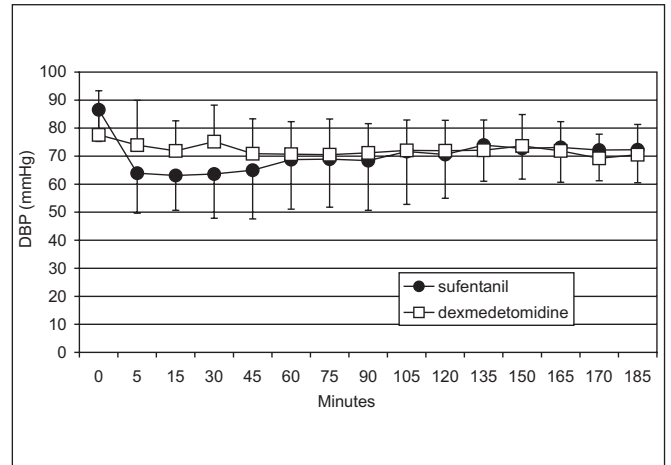


Figure 2 - Mean Diastolic Blood Pressure Variation

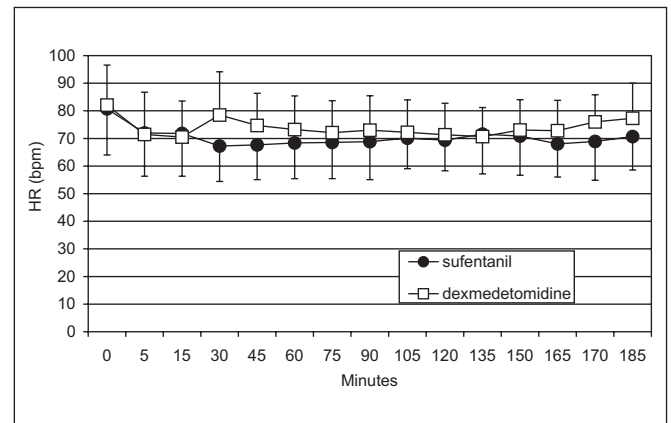


Figure 3 - Mean Heart Rate Variation

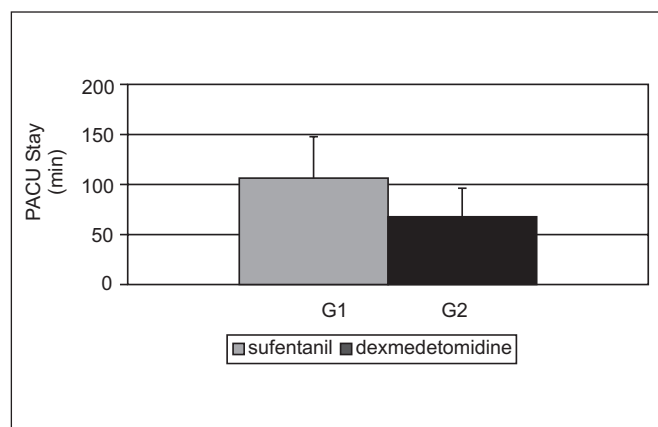


Figure 4 - Mean PACU Stay

OR complications with sufentanil (G1) were bronchospasm (1 case), hypotension (3 cases) and bradycardia (2 cases). PACU complications were urinary retention (1 case), respiratory depression (2 cases), nausea and vomiting (2 cases) and shivering (1 case).

OR complications with dexmedetomidine (G2) were 2 cases of movement. PACU complications were dry mouth (1 case) and nausea without vomiting (1 case) (Table IV).

Table IV - OR and PACU Complications

	Group 1	Group 2
OR		-
Bronchospasm	1	-
Arterial hypotension	3	-
Bradycardia	2	2
Movements	-	-
PACU		
Respiratory depression	2	-
Nausea and vomiting	2	-
Urinary retention	1	-
Shivering	1	-
Xerostomy	-	1
Nausea	-	1

DISCUSSION

The aim of this study was to compare the intraoperative use of two analgesics with different characteristics: a potent opioid (sufentanil) and a recently approved α_2 -receptors agonist (dexmedetomidine), under the same anesthetic technique for similar procedures. Propofol and nitrous oxide were used for hypnosis maintenance because they are widely used in patients submitted to the procedures object of this study. Provided patients had no cardiac disease and would not be submitted to middle ear surgeries, both drugs would be adequately indicated and would provide good hemodynamic stability.

Dexmedetomidine acts specifically and selectively on α_2 -adrenergic receptors in an α_2 - α_1 ratio of 1620:1⁵. This high selectivity results in less adverse cardiovascular effects as compared to those determined by clonidine, the α_2 -agonist prototype. Brainstem *locus coeruleus* is the sedative action site of α_2 -agonists and spinal cord is the likely site for analgesia⁶, although there are evidences of a supra-medullary site. Major α_2 -agonists action on the heart is a rate reduction due to accelerator nerve blockade and to a vagomimetic action. Peripherally, there are vasodilating actions (via sympatholysis) and vasoconstricting actions (mediated by smooth muscle cell receptors). Anti-shivering and diuretic actions are still to be further investigated⁷.

So, dexmedetomidine provides intraoperative hemodynamic stability by a dose-dependent decrease in blood pressure and heart rate, thus preventing tachycardia and arterial hypertension during its use⁸. However, if rapidly intravenously administered, a transient increase in blood pressure by vascular smooth muscle α_2 -receptors stimulation and reflex bradycardia may be observed^{9,10}. This is the reason why, in our study, dexmedetomidine induction dose was infused in 10 minutes. Both groups showed hemodynamic stability, but lower systolic and diastolic blood pressure and heart rate values were found in G1¹¹⁻¹³, even with reports of bradycardia or arterial hypotension with the use of α_2 -agonists, which may be expected during their use¹⁴ (Figures 1, 2 and 3).

The major difference between α_2 -agonists and other heart rate-decreasing drugs is their action mechanism. The literature has shown that, in healthy individuals, dexmedetomidine has decreased norepinephrine and other stress hormone plasma concentrations in more than 90%¹⁵, while other drugs decrease vascular responses to high norepinephrine levels. Sites with opioid receptors, such as cardiovascular system regulators in the CNS, spinal cord, sympathetic nervous system, vagal nuclei and adrenal gland medulla, contribute for the opioids to attenuate or abolish significant hemodynamic responses to noxious stimulations. So, the use of such agents in anesthesia causes negligible cardiac depression, with minor or no preload and after load decrease, minor great vessels and atrial baroreceptors depression and no effect on coronary motricity⁴. Therefore, sufentanil, being a potent opioid, has been very useful to provide intraoperative analgesia and sedation¹⁶.

During surgery, dexmedetomidine attenuates but does not abolish the increase in epinephrine plasma concentration in response to stress^{17,18}. This is the likely reason for the very low incidence of postoperative bradycardia and arterial hypotension in moderately stimulated patients. Table IV shows that no G1 or G2 patient presented hemodynamic changes in the PACU.

Table II shows different emergence times for both groups after propofol infusion withdrawal, however without statistical significance. This time was longer for G1 and could have been caused by the deeper sedation provided by sufentanil^{19,20} when associated to propofol.

After intraoperative low dose sufentanil infusions lasting less than 6 hours, such as ours, effects may disappear at least as

fast as those of alfentanil, which is an opioid with fast decrease in activity²¹. In our study, anesthesia mean times were approximately 4 hours for G1 and 3.5 hours for G2, with no statistical difference. However, sufentanil infusion was withheld approximately 50 minutes (mean time) before the end of anesthesia in G1, while dexmedetomidine was suspended at the end of anesthesia. This approach aimed at dissipating as fast as possible at surgery completion, the undesirable opioid effects, especially respiratory depression.

Propofol was administered in continuous infusion by the Diprifusor® system, which is target-controlled system. It has been shown by the literature that this technique provides a perfect-positive correlation between propofol dose and patient's recovery²⁰. Our results showed no significant difference between propofol total doses for both groups. So, emergence time differences may be explained by the minor role of dexmedetomidine in maintaining unconsciousness¹.

There was been a significant difference between G1 and G2 in extubation time after the end of propofol infusion: it was significantly longer for G1 as compared to G2, since sufentanil is related to deep sedation¹⁹ and delay in respiratory movement recovery^{22,23}, even having been withdrawn some time before the end of anesthesia.

Dexmedetomidine induced sedation is superficial^{2,3}, with negligible respiratory depression²⁴. This could justify both the significant difference between groups in extubation site - more G1 patients were extubated in the PACU as compared to G2 - and significantly higher Aldrete-Kroulik rates reached by G2 at PACU discharge (Table III). α_2 -agonists sedative effects are dose-dependent and sedation is achieved in 10 to 15 minutes^{1,15,17}. This was an additional reason for infusing dexmedetomidine alone for 10 minutes in our study. Emergence and extubation times for G2 after dexmedetomidine infusion were shorter as compared to G1, thus evidencing high clearance²⁴ and more superficial sedation of this new drug, without respiratory depression^{2,3,17}, typical of sufentanil. In fact, it was expected that the association propofol-dexmedetomidine would show less sedative effects than the association propofol-sufentanil, knowing that the later would allow less propofol infusion, as shown by some authors^{1,19}. In our study, there was no significant difference between total propofol doses in both groups (1251 \pm 596 mg for G1 and 1341 \pm 478 mg for G2).

Some G1 complications observed (Table IV) in the OR may be attributed to the opioid and included: bronchospasm²⁵, arterial hypotension¹¹ and bradycardia¹². In the PACU were seen recurrent respiratory depression^{26,27}, nausea and vomiting²⁸, shivering²⁹ and urinary retention³⁰. As a consequence, PACU stay for G1 was significantly longer compared to G2¹⁹ (Figure 4). Two G2 patients moved their lower limbs in the OR, which may reflect insufficient sedation, but probably not low analgesia³², since there was hemodynamic stability³³. It is possible that BIS employment³⁴, as an intraoperative coadjuvant monitor, could have prevented such movements¹. It was not possible, however, to use it due to the type of surgical procedure. Dry mouth xerostomy (1 patient) and nausea without vomiting (1 patient) were observed in the PACU. Dry

mouth xerostomy is described with dexmedetomidine, which decreases salivary secretion in 70%³¹, thus causing less nausea and vomiting³.

In conclusion, our results showed that dexmedetomidine effectively replaced sufentanil as analgesic when associated to propofol and nitrous oxide in anesthesia for ENT, head and neck procedures. There was hemodynamic stability and patients recovered better and earlier from anesthesia, with better PACU discharge scores.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

- Hall JE, Uhrich TD, Barney JA et al - Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg*, 2000;90:699-705.
- Aantaa R, Kallio A, Virtanen R - Dexmedetomidine, a novel α_2 -adrenergic agonist. A review of its pharmacodynamic characteristics. *Drugs of the Future*, 1993;18:49-56.
- Aantaa R, Kanto J, Scheinin M et al - Dexmedetomidine, an α_2 -adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology*, 1990;73:519-527.
- Bailey PL, Egan TD - Fentanyl and congeners, em: White PF - Intravenous anesthesia. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 213-245.
- Dyck JB, Shafer SL - Dexmedetomidine: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesth Pharm Review*, 1993;1:238-245.
- Bouaziz H, Hewitt C, Eisenach JC - Subarachnoid neostigmine potentiation of alpha 2-adrenergic agonist analgesia. Dexmedetomidine versus clonidine. *Reg Anesth*, 1995;20: 121-127.
- Kamibayashi T, Maze M - Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology*, 2000;93:1345-1349.
- Aantaa R - Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine, an α_2 -adrenoceptor agonist, with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacol Toxicol*, 1991;68:394-398.
- Bloor BC, Ward DS, Belleville JP et al - Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology*, 1992;77:1134-1142.
- Dyck JB, Maze M, Haack C et al - The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology*, 1993;78:813-820.
- Sebel PS, Bovill JG - Cardiovascular effects of sufentanil anesthesia: a study in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg*, 1982;61:115-124.
- Blair JR, Prueett JK, Introna RPS et al - Cardiac electro-physiologic effects of fentanyl and sufentanil in canine cardiac Purkinje fibers. *Anesthesiology*, 1989;71:565-568.
- Hall RI, Murphy JT, Moflitt EA et al - A comparison of the myocardial metabolic and haemodynamic changes produced by propofol-sufentanil and enflurane-sufentanil anaesthesia for patients having coronary artery bypass graft surgery. *Can J Anaesth*, 1991;38:996-1002.
- Talke P, Li J, Jain U et al - Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The study of perioperative ischemia research group. *Anesthesiology*, 1995;82:620-633.
- Kallio A, Scheinin M, Koulu M et al - Effects of dexmedetomidine, a selective alpha 2-adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Ther*, 1989;46:33-42.

16. Nociti JR, Serzedo PS, Nunes AM et al - Sufentanil em infusão venosa contínua para cirurgias abdominais. *Rev Bras Anesthesiol*, 1995;45:235-243.
17. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA et al - The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 2000;93:382-394.
18. Talke P, Richardson CA, Scheinin M et al - Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesth Analg*, 1997;85:1136-1142.
19. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E et al - Propofol anesthesia and rational opioid selection. *Anesthesiology*, 1997;87:1549.
20. Stolf AA, Castiglia YMM, Machado LB - Análise das vantagens de duas técnicas anestésicas - venosa e inalatória - para colecistectomia por videolaparoscopia. *Rev Bras Anesthesiol*, 2001;51:10-16.
21. Shafer SL, Varvel JR - Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology*, 1991;74:53-63.
22. Bailey PI, Streisand JB, East KA et al - Differences in magnitude and duration of opioid-induced respiratory depression and analgesia with fentanyl and sufentanil. *Anesth Analg*, 1990;70:8.
23. Shook JE, Watkins WD, Camporesi EM - Differential roles of opioid receptors in respiration, respiratory disease, and opiate-induced respiratory depression. *Am Rev Respir Dis*, 1990;142:895.
24. Belleville JP, Wards DS, Bloor BC et al - Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology*, 1992;77:1125-1133.
25. Chang J, Fish KJ - Acute respiratory arrest and rigidity after anesthesia with sufentanil: A case report. *Anesthesiology*, 1985;63:710.
26. Robinson D - Respiratory arrest after recovery from anaesthesia supplemented with sufentanil. *Can J Anaesth*, 1988;35:101.
27. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH - Intravenous Opioid Anesthetics, em: Miller RD - Anesthesia. 9th Ed, Churchill Livingstone, 2000:299-300.
28. Fisher DM - The "big little problem" of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*, 1997;87:1271.
29. Kurz A, Go JC, Sessler DI et al - Alfentanil slightly increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*, 1995;83:293.
30. Drenger B, Magora F - Urodynamic studies after intrathecal fentanyl and buprenorphine in the dog. *Anesth Analg*, 1989;69:348.
31. Aantaa RE, Kanto JH, Scheinin M et al - Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery. *Anesth Analg*, 1990;70:407-413.
32. Porce LR, Guo TZ, Kingery WS et al - The analgesic potency of dexmedetomidine is enhanced after nerve injury: A possible role for peripheral α_2 -adrenoceptors. *Anesth Analg*, 1998;87:941-948.
33. Nociti JR - Agonistas α_2 -adrenérgicos: perspectiva atual. *Rev Bras Anesthesiol*, 2001;51:271-272.
34. Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ - The sedative analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans. *Br J Anaesth*, 2001;86:5-11.

RESUMEN

Curtis FG, Castiglia YMM, Stolf AA, Ronzella E, Vanni SMD, Nascimento Jr P - Dexmedetomidina y Sufentanil como Analgésicos Per-Operatorios. Estudio Comparativo

Justificativa y Objetivos - La utilización de las drogas agonistas de los α_2 -adrenoceptores para controlar la presión arterial y frecuencia cardíaca, propiciar menores respuestas hemodinámicas a la intubación y extubación y economizar anestésicos ya está difundida en la literatura desde la introducción de la clonidina. El desenvolvimiento de agentes prevenidos de mayor selectividad α_2 -adrenoceptora y, por eso, determinan menos efectos adversos, como la dexmedetomidina, recientemente liberada para utilización clínica, posibilitó que ocurriese mayor sedación y analgesia con su uso. Se despertó, entonces, el interés en su utilización como substitutos de los opioides, conocidos por determinar potente analgesia y sedación. El objetivo de este trabajo fue comparar la analgesia promovida por dexmedetomidina y sufentanil, utilizados en infusiones continuadas durante anestésias de procedimientos otorrinolaringológicos, de cabeza y cuello.

Método - Los 60 pacientes estudiados fueron divididos en dos grupos de 30: G1, recibiendo sufentanil y G2, dexmedetomidina, en la inducción y manutención anestésicas. Para la manutención de la anestesia se utilizaron, también, el óxido nítrico y el propofol, en infusión continuada alvool controlada. Fueron evaluados los parámetros hemodinámicos (presiones arteriales sistólica y diastólica y frecuencia cardíaca), tiempos de despertar y de extubación después de interrupción de propofol, locales donde fueron extubados los pacientes, sala de operación (SO) o sala de recuperación pós-anestésica (SRPA), tiempo de permanencia en la SRPA, índice de Aldrete y Kroulik y las complicaciones presentadas en la SO y SRPA.

Resultados - G1 presentó menores valores de presiones arteriales sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca, tiempos de despertar y extubación mayores, mayor número de extubaciones en la SRPA, mayor tiempo de permanencia en la SRPA, valores más bajos para Aldrete y Kroulik en el alta de la SRPA y más complicaciones per y pós-operatorias.

Conclusiones - La utilización de dexmedetomidina como analgésico per-operatorio presentó mejores resultados que la del sufentanil, en los procedimientos seleccionados en este trabajo, con relación a la estabilidad hemodinámica y las condiciones de despertar y de recuperación anestésica.