

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**Curso de Medicina**

**Botelho, F.F.<sup>1</sup>; Kroll, G.S.<sup>1</sup>; Alcoforado, L.V.<sup>1</sup>; Petrasso, M.V.<sup>1</sup>; Silveira, C.H.<sup>2</sup>**

**MONITORES DE NOCICEPÇÃO INTRAOPERATÓRIOS**

**Categoria: Cirúrgico**

**<sup>1</sup>DISCENTE DO CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**<sup>2</sup>DOCENTE DO CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**São Paulo**

**2021**

Alameda Mar Mediterrâneo, 36; 06471-001

(11) 99923-9200; fernanda.botelho0808@gmail.com

# **MONITORES DE NOCICEPÇÃO INTRAOPERATÓRIOS**

**Categoria: Cirúrgico**

**DESCRITORES:** Monitoramento de nocicepção; Intraoperatório

## MONITORES DE NOCICEPÇÃO INTRAOPERATÓRIOS

### RESUMO

**OBJETIVO:** Analisar os tipos de monitoração nociceptiva intraoperatória a fim de avaliar o melhor método.

**METODOLOGIA:** Revisão narrativa realizada a partir de busca na base de dados PubMed utilizando os descritores “(nociception monitoring) AND (intraoperative)” aplicando o filtro “últimos 5 anos”. Foram encontrados inicialmente 89 artigos dos quais, após a aplicação dos critérios de exclusão - revisões, relatos de caso, artigos que não abordavam o tema- foram selecionados 24 artigos para o presente estudo.

**RESULTADOS:** Estudos apontaram o índice NoL como sendo mais eficaz para as cirurgias quando comparado a outros parâmetros na detecção de estímulos e administração de medicação. Alguns demonstraram a superioridade do índice SPI (Surgical Pleth Index), mostrando que a administração de analgésico guiado por ele levou a um maior consumo de Fentanil intra-operatório em comparação com a analgesia convencional, que a dosagem infundida de Remifentanil foi maior e a pontuação da dor foi menor do que o grupo controle. Outros estudos utilizaram a pupilometria para avaliar a necessidade de administração analgésica e trouxeram melhores resultados com esse índice. Apontaram que o consumo de Remifentanil e de Morfina diminuiu no grupo da pupilometria; a dor pós-operatória foi menor no grupo monitorizado por ela, bem como a obtenção de melhor responsividade ao Remifentanil; a dose de Sufentanil induzida nos pacientes PPI foi reduzida; o grupo PPI necessitou de menos Noradrenalina e os pacientes receberam menos Sufentanil no grupo PPI. O ANI, outro índice de monitoração de nocicepção, alcançou melhores resultados quando comparado a outros parâmetros. O consumo de Remifentanil durante o procedimento foi menor no grupo monitorado por ANI em relação ao grupo controle e é superior para medir a resposta a estímulos nocivos. Um estudo avaliou o ANI comparando-o com a sua variação dinâmica, chamado DANI (variações dinâmicas dos índices de analgesias), demonstrando um melhor desempenho do que valores estáticos. Outros parâmetros foram avaliados em cinco estudos e os índices qNOX, POD0, BIS e NPI foram os superiores, respectivamente. Dois estudos encontraram resultados que demonstraram eficácia semelhante entre ANI, SPI e pupilometria.

**CONCLUSÃO:** O índice NOL demonstrou maior sensibilidade e especificidade, tornando-se superior a outros parâmetros avaliados, bem como o PPI.

**DESCRITORES:** nociception monitoring, intraoperative.

## INTRAOPERATIVE NOCICEPTION MONITORS

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To analyze the types of intraoperative nociceptive monitoring in order to assess the best method.

**METHODOLOGY:** Narrative review performed from a search in the PubMed database using the descriptors "(nociception monitoring) AND (intraoperative)" applying the filter "last 5 years". Initially, 89 articles were found, after applying the criteria of exclusion - reviews, case reports, articles that did not address the topic - 24 articles were selected for this study.

**RESULTS:** Studies have indicated the NoL index as being more effective for surgeries when compared to other parameters in detecting stimuli and administering medication. Some have demonstrated the superiority of the SPI index (Surgical Pleth Index), showing that the administration of analgesic guided by it led to a greater intraoperative consumption of Fentanyl compared to conventional analgesia, that the infused dose of Remifentanyl was higher and the score of pain was lower than the control group. Other studies used pupillometry to assess the need for analgesic administration and brought better results with this index. They pointed out that the consumption of Remifentanyl and Morphine decreased in the pupillometry group; postoperative pain was lower in the group monitored by her, as well as obtaining better responsiveness to Remifentanyl; the dose of Sufentanyl induced in PPI patients was reduced; the PPI group required less Noradrenaline and patients received less Sufentanyl in the PPI group. The ANI, another nociception monitoring index, achieved better results when compared to other parameters. The consumption of remifentanyl during the procedure was lower in the group monitored by ANI compared to the control group and it is superior to measure the response to noxious stimuli. A study evaluated the ANI comparing it with its dynamic variation, called DANI (dynamic variations of analgesia indices), demonstrating a better performance than static values. Other parameters were evaluated in five studies and the qNOX, POD0, BIS and NPI indices were the highest, respectively. Two studies found results that demonstrated similar efficacy between ANI, SPI and pupillometry.

**CONCLUSION:** The NOL index showed greater sensitivity and specificity, making it superior to other parameters evaluated, as well as the PPI.

**DESCRIPTORS:** nociception monitoring, intraoperative.

## MONITORES DE NOCICEPÇÃO INTRAOPERATÓRIOS

### 1. INTRODUÇÃO

A anestesia geral tem sua definição baseada em uma situação reversível como resposta à administração de drogas e que tem como características inconsciência e amnésia do paciente, impossibilidade de mobilização, antinocicepção e sistemas fisiológicos estabilizados.

Uma vez que tal condição exige monitorização contínua do paciente a fim de proporcionar aplicações adequadas e seguras de anestésicos, evitando a sobredosagem e subdosagem dos medicamentos, são necessários métodos que permitam essa supervisão de maneira confiável.

A nocicepção é o mecanismo pelo qual os estímulos periféricos são transmitidos ao sistema nervoso central (SNC), ou seja, é a percepção dos estímulos nocivos. É subdividido em etapas, sendo elas transdução, transmissão, modulação e percepção. A transdução ocorre quando o impulso doloroso é recebido pelos nociceptores e transformado em potencial de ação. Na transmissão, esse impulso é conduzido até a coluna posterior da medula espinhal. Na modulação, o impulso que já está na medula espinhal é modulado antes de chegar a níveis superiores do SNC. E, por último, a percepção, ocorre quando o impulso é integrado e percebido como dor.<sup>1</sup>

A resposta nociceptiva (NR) é o resultado da estimulação dos nociceptores, que são receptores periféricos que se ativam por determinados estímulos, sejam eles mecânicos, químicos ou térmicos. Porém, a intensidade de tais estímulos deve ser suficiente a ponto de gerar lesão tecidual e dor no indivíduo. Portanto, quando os receptores são estimulados a tais níveis, podem gerar respostas denominadas nociceptivas. Tais respostas podem ser refletidas comumente na alteração do padrão hemodinâmico, como mudança na frequência cardíaca, na pressão arterial sistólica e no índice de perfusão.<sup>2</sup>

É frequente a utilização de parâmetros hemodinâmicos para a monitorização em anestésias. Para isso, são avaliados de maneiras distintas, mas que juntos, podem trazer informações valiosas durante o procedimento. Dentre tais parâmetros, é avaliada a frequência cardíaca (FC), considerada normal quando em um intervalo entre 60 e 90 batimentos por minuto; a pressão arterial sistêmica, que leva em consideração a pressão sistólica (PASS) (110 a 113 mmHg), pressão diastólica (PASD) (60 a 80 mmHg) e pressão média (PASM) (70 a 100 mmHg); pressão arterial pulmonar, também baseada em pressão arterial pulmonar sistólica (PAPS) (15 a 30 mmHg), pressão diastólica (PAPD) (8 a 12) e pressão média (PAPM) (9 a 16); pressão de átrio direito (PAD ou PVC), sendo normal quando entre 4 e 8 mmHg e pressão de oclusão da artéria pulmonar (PoAP), considerada dentro da normalidade quando entre 6 e 10 mmHg. Além desses, tem-se ainda o índice cardíaco, normal entre 3 e 4,5 mmHg, o índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) (1970 a 2300 Dyn.s.cm-5.m2) e o índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) (225 a 315 Dyn.s.cm-5.m2).<sup>3</sup>

A fim de demonstrar a perfusão periférica de maneira não invasiva, o índice de perfusão (PI) é a razão entre o sangue pulsátil e o não pulsátil presente no tecido periférico. Dessa forma, pode ser medido de maneira contínua através de oxímetros de pulso que são de fácil acesso e bastante utilizados rotineiramente.<sup>4</sup>

Entretanto, nos últimos tempos, vêm sendo estudados e avaliados novos métodos, uma vez que esses clássicos marcadores citados podem possuir inadequacidade para avaliação e

tratamento da nocicepção, haja vista que possuem baixa sensibilidade e especificidade. A exemplo, tem-se o NoL (Nociception Level Index), um monitor intraoperatório em tempo real não invasivo que integra diversos parâmetros fisiológicos, como frequência cardíaca (FC), nível de condutância da pele e todas suas variações.<sup>5</sup>

Além dele, existe o SPI (Surgical Pleth Index), um dígito para monitorização das respostas hemodinâmicas do paciente a estímulos cirúrgicos e medicamentos analgésicos durante a anestesia geral. O SPI reflete as respostas do paciente que resultam do aumento da atividade simpática como reação a estímulos nociceptivos. A monitorização do SPI se baseia na onda de pulso pletismográfica.<sup>6</sup>

A pupilometria é um exame que possibilita a medida do tamanho do diâmetro das pupilas quando aplicados diferentes estímulos no indivíduo, sendo possível utilizá-la com o intuito de avaliar a nocicepção em pacientes sob anestesia.<sup>7</sup>

O PPI, por sua vez, é denominado como índice de dor pupilar e é um novo índice pupilométrico projetado para avaliar a analgesia intraoperatória. Baseia-se na avaliação da resposta pupilar a estímulos elétricos de intensidade crescente. Tem uma variação que vai de 1 (baixo nível de reatividade pupilar, alto nível de analgesia) a 10 (alto nível de reatividade pupilar, baixo nível de analgesia).<sup>7</sup>

O NPI (Nasal Photoplethysmographic Index) é um índice calculado a partir da variação do ponto de pico diastólico e da variação do intervalo de batimento cardíaco, sendo assim um índice dinâmico. Os estudos demonstram que o NPI é adequado para identificar anestesia inadequada na anestesia geral com propofol e remifentanil.<sup>8</sup>

Existe, ainda, o ANI, um índice de analgesia nociceptiva desenvolvido com o objetivo de avaliar nocicepção aguda e dor. É composto por uma análise da variabilidade da frequência cardíaca e tem a frequência respiratória como fator de confusão. Tal índice possui pontuação de 0 a 100 e demonstra a atividade parassimpática do paciente, podendo ser utilizado no momento intra ou pós-operatório. Portanto, seus valores mais baixos representam baixa atividade parassimpática, contrapondo-se aos valores mais altos. Uma vez que a presença de dor tem como base o predomínio da atividade simpática do corpo, valores de ANI para pacientes que apresentem tal condição tendem a ser mais baixos.<sup>9</sup>

Como forma de monitorizar o sistema nervoso central em anestésias, o eletroencefalograma (EEG) se faz bastante útil para tal fim. Existem dois indicadores de entropia que acabam por trazer maior clareza em relação ao objetivo de tal exame, principalmente quando ocorre o aparecimento de sinais no EEG de maneira súbita, podendo indicar resposta do paciente a estímulos externos. Esses indicadores são a entropia de estado (EE) que traz consigo a informação sobre o estado cortical do paciente, e a entropia de resposta (RE) que tem como componentes eletroencefalográficos-cortical e eletromiográficos-sub-cortical. Dessa forma, a partir disso, a entropia de estado, quanto menor, trará uma menor incerteza da inconsciência do paciente, e a entropia de resposta, quanto menor, trará uma menor incerteza do controle da atividade subcortical do mesmo.<sup>10</sup>

Alguns fármacos tornaram-se frequentes para obtenção de anestesia em pacientes submetidos a cirurgias. Dentre eles, tem-se o Propofol, anestésico intravenoso de curta ação, cujo qual tem a capacidade de reduzir o fluxo sanguíneo cerebral, bem como o consumo de oxigênio pelo tecido, sendo indicado para obtenção de indução anestésica e sua manutenção, para sedação de adultos ventilados que estejam sob cuidados de terapia intensiva e para sedação consciente em procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico.<sup>11</sup>

Já o opióide Fentanil, obtém pequena diminuição do fluxo sanguíneo cerebral e consumo de oxigênio, tendo sua importância baseada no poder de conseguir proporcionar analgesia e proteção de reflexos neurais, o que possibilita estabilidade hemodinâmica, colaborando para otimização de condições cirúrgicas cerebrais. Tem início de ação rápido, curta duração e alta potência.<sup>11</sup>

O Remifentanil, por sua vez, é um opióide  $\mu$ -agonista seletivo pertencente ao mesmo grupo do Fentanil (fenilpiperidinas) que tem início de ação rápido, com duração curta e meia-vida de 9 a 10 minutos. É o opióide mais apropriado para ser utilizado em infusão venosa contínua quando se almeja retorno rápido de ventilação espontânea ou quando necessário o acordar do paciente durante a cirurgia, pois o fármaco não sofre acúmulo por conta da sua rápida eliminação. Entretanto, isso acarreta a não existência de analgesia residual devido ao rápido final de sua ação.<sup>11</sup>

Sufentanil é um análogo do Fentanil, mas possui analgesia cinco a dez vezes maior. Tem início de ação rápido e pode ter sua administração em bolus ou por infusão contínua.<sup>11</sup>

Desflurano é um anestésico geral inalatório com uma potência relativamente baixa. Tem a capacidade de gerar hipotensão, bradicardia, diminuição da resistência vascular periférica e depressão do sistema respiratório de maneira proporcional ao aumento de sua concentração. É indicado, portanto, para a indução e manutenção anestésica em procedimentos cirúrgicos.<sup>11</sup>

A associação remifentanil-propofol é bastante utilizada na prática clínica, uma vez que o remifentanil tem poder de potencializar a ação sedativa do propofol. Além disso, estudos demonstraram que o opióide provoca pouca alteração na relação entre as concentrações de propofol no plasma e os valores de BIS correspondentes. Ainda, causa menor resposta motora à estimulação cirúrgica no mesmo valor de BIS e consegue inibir o aumento do valor de tal índice quando presente um estímulo doloroso.<sup>11</sup>

A associação remifentanil-desflurano também é utilizada em certas ocasiões, mas com ela foi notado o desenvolvimento de tolerância aguda, diferentemente quando remifentanil associado com sevoflurano ou propofol. Foi visto que, em procedimentos cirúrgicos vasculares como cirurgia de carótida, tal associação reduziu em 50% o tempo do despertar do paciente e com menor déficit psicomotor.<sup>11</sup>

Os pacientes submetidos a cirurgias devem, após o procedimento, ser movidos para a sala de recuperação pós-anestésica (SRPA), etapa representada como fase I, em que são monitorizados e permanecem sob supervisão da enfermagem. Dessa forma, mantém-se nessa sala até que obtenham condições hemodinâmicas e ventilatórias consideradas adequadas para que possam ser movidos para outro local diferente daquele, onde permanecerão até que tenham alta, considerada essa, como fase II. Como critério para decisão da liberação ou não do paciente da fase I (SRPA), utiliza-se a escala de Aldrete, cuja qual inclui avaliação da consciência, atividade, respiração, circulação e saturação de oxigênio do paciente. Após a mudança do paciente da SRPA para outro local (fase II), foi necessária a utilização de uma escala modificada, em que se baseia na avaliação de sinais vitais como pressão arterial, frequências respiratória e cardíaca e temperatura, também a deambulação e estado mental, náusea/vômito, dor e sangramento. Para que o paciente obtenha alta, é imprescindível que o índice pela escala seja superior ou igual a nove, associado a presença de um adulto responsável.<sup>3</sup>

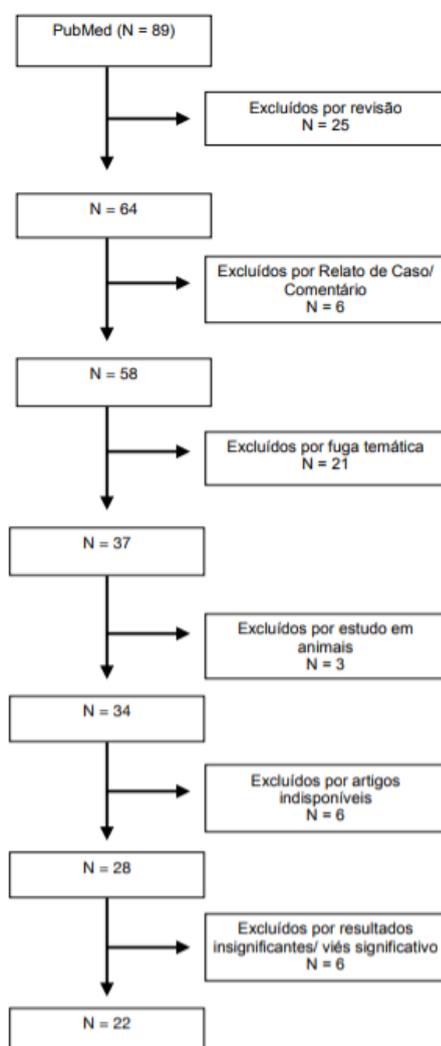
Nesta revisão, foram incluídos estudos sobre os diferentes métodos de nocicepção citados, e muitos destes foram comparados entre si em determinados trabalhos, com o objetivo de identificarmos o melhor método de monitorização nociceptiva intraoperatória.

## 2. OBJETIVO

Analisar os tipos de monitoração nociceptiva intraoperatória a fim de avaliar o melhor método.

## 3. METODOLOGIA

Revisão narrativa realizada a partir de busca na base de dados PubMed utilizando os descritores “(nociception monitoring) AND (intraoperative)” aplicando o filtro "últimos 5 anos". Foram encontrados inicialmente 89 artigos dos quais, após a aplicação dos critérios de exclusão - revisões, relatos de caso, artigos que não abordavam o tema- foram selecionados 24 artigos para o presente estudo.



## 4. RESULTADOS

Nome	Ano e desenho do estudo	Amostra	Objetivo	Resultado	Conclusão
<b>Guiding Opioid Administration by 3 Different Analgesia Nociception Monitoring Indices During General Anesthesia Alters Intraoperative Sufentanil Consumption and Stress Hormone Release: A Randomized Controlled Pilot Study.</b>	2020 - Ensaio clínico controlado randomizado	48 pacientes	Investigar o efeito da titulação do sufentanil por três dispositivos diferentes de monitoramento de analgesia ou sinais clínicos durante a anestesia geral.	A quantidade total de administração de sufentanil diferiu entre os grupos. A análise de AUC indicou diferenças entre os grupos nos níveis cumulativos de ACTH, de NoL versus PPI e PPI versus SPI, bem como diferenças nos níveis de cortisol para PPI versus SPI, NoL versus SPI, e controle versus SPI. Os desfechos secundários (recuperação pós-operatória, nível de dor e analgesia) não mostraram diferenças.	O tipo de monitoramento da analgesia e nocicepção afetou a quantidade total de sufentanil administrada. Doses mais baixas de sufentanil no grupo PPI foram associadas a uma resposta aumentada ao estresse endócrino. A titulação por SPI não causou redução de opióides em comparação com o controle, mas foi associada a uma redução na resposta ao estresse endócrino.
<b>Preliminary Intraoperative Validation of the</b>	2016 - Ensaio clínico	58 pacientes	Avaliar as habilidades do índice NoL e outras medidas	Em 58 pacientes, o índice NoL respondeu progressivamente ao aumento da intensidade do estímulo e permaneceu inalterado	O índice NoL muda proporcionalmente com a resposta

<b>Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor</b>	controlado do randomizado	de nociceção para discriminar entre estímulos nocivos e não nocivos, para responder progressivamente a estímulos graduados e para responder à administração de opióides.	em resposta a estímulos não nocivos. Em comparação com outras medidas aceitas de nociceção, o índice NoL discriminou melhor os estímulos nocivos dos não nocivos com uma área sob a curva de 0,93 e uma sensibilidade de 87% a uma especificidade de 84%. O índice NoL foi a única medida que refletiu de forma confiável duas concentrações analgésicas diferentes de remifentanil durante a incisão cutânea inicial ou inserção do trocarte.	dos pacientes a vários estímulos nocivos clínicos e experimentais e discrimina estímulos nocivos de não nocivos com alta sensibilidade e especificidade. O índice NoL também responde progressivamente ao aumento da intensidade do estímulo e é devidamente atenuado pela administração de analgésicos. O NoL foi superior a outras medidas e parece caracterizar com precisão a nociceção durante a anestesia geral.	
<b>Analgesia Nociception Index Monitoring During Supratentorial Craniotomy.</b>	2019 - Ensaio Clínico	21 pacientes submetidos à craniotomia por lesão supratentorial	Monitorar a analgesia durante a craniotomia usando o monitor ANI e comparamos com os parâmetros cardiovasculares e a entropia de resposta (ER) do monitor de entropia.	Bolus adicionais de sufentanil foram administrados mais cedo nos grupos ANI e SPI em comparação com o grupo de controle. Não houve diferenças nos níveis de cortisol pós-operatório, tempo para respiração espontânea no final da anestesia e escores de dor pós-operatória.	Nos pacientes estudados, o ANI mede a resposta a estímulos nocivos com tanta confiabilidade quanto às variáveis hemodinâmicas e suas alterações são paralelas às alterações na FC e PAM. ANI é superior a RE para medir a resposta a estímulos nocivos.
<b>Surgical Pleth Index and Analgesia Nociception Index for intraoperative analgesia in patients</b>	2019 - Ensaio clínico controlado	72 pacientes adultos ASA I-III agendados para procedimentos	Comparar os padrões de uso intra-operatório de opióides, níveis de cortisol pós-operatório e	Bolus adicionais de sufentanil foram administrados mais cedo nos grupos ANI e SPI em comparação com o grupo de controle. Não houve diferença nos níveis de cortisol pós-operatório, tempo para respiração espontânea	As orientações do ANI e do SPI modificaram significativamente o uso de opióides no intra-operatório,

<b>undergoing neurosurgical spinal procedures: a comparative randomized study.</b>	randomizado	neurocirúrgicos eletivos da coluna vertebral	escores de dor pós-operatória após analgesia intra-operatória guiada por ANI, SPI ou julgamento do anesthesiologista.	no final da anestesia e escores de dor pós-operatória.	mas nenhuma modificação dos níveis de cortisol pós-operatório e da dor pós-operatória foi observada.
<b>Evaluation of the analgesia nociception index for monitoring intraoperative analgesia in children.</b>	2018 -	49 crianças	Avaliar o valor diagnóstico do monitoramento do índice de analgesia nociceptiva (ANI) para detectar estimulação cirúrgica em crianças.	O AUROC foi 0,755, 0,771 e 0,756 para ANIi, ANIm e DeltaANI, respectivamente. O limiar dos parâmetros ANI que indicam a presença de estímulos cirúrgicos nocivos foi $\leq 53\%$ , $\leq 56\%$ e $\leq 13,3\%$ para ANIi, ANIm e DeltaANI, respectivamente. A porcentagem de indivíduos na zona inconclusiva foi de 41%, 51% e 33% para ANIi, ANIm e DeltaANI, respectivamente.	ANI tem valor diagnóstico para detectar estímulos cirúrgicos em crianças.
<b>Comparison of Pupillometry With Surgical Pleth Index Monitoring on Perioperative Opioid Consumption and Nociception During Propofol-Remifentanyl Anesthesia: A Prospective Randomized Controlled Trial</b>	2020 -	136 pacientes ASA I - II entre 20 e 65 anos que estavam agendados para colecistectomia laparoscópica.	Avaliar a eficácia do monitoramento da pupilometria intraoperatória no consumo de opioides no intraoperatório e na dor pós-operatória em comparação com o índice de pleth cirúrgico (SPI).	No estudo preliminar, o consumo de remifentanil foi menor sob monitoramento pupilométrico em comparação com monitoramento SPI, e o pico de dor pós-operatória foi menor sob pupilometria em comparação ao monitoramento convencional. No estudo principal, o pico de dor pós-operatória e o consumo intra-operatório de remifentanil foram menores no grupo de pupilometria em comparação com o grupo SPI, com a diferença mediana no pico de dor pós-operatória de -1 e sua confiança de 95% intervalo entre -2 e -0,5. O grupo pupilometria teve melhor responsividade ao fentanil e menor número de administração de analgésicos em comparação com o grupo SPI.	O monitoramento da pupilometria intraoperatória reduziu o consumo de remifentanil no intraoperatório e a dor pós-operatória. Pode ser uma opção alternativa para o controle de opioides no intraoperatório sob anestesia geral em pacientes adultos.
<b>Correlation between incremental remifentanyl doses and the Nociception Level</b>	2019 -	26 pacientes submetidos à laparotomia mediana e recebendo um anestésico à	Avaliar a versão mais recente do dispositivo (PMD200 TM) nas variações da resposta NOL	Encontrada uma correlação entre os valores de NOL pós-estimulação tetânica e as doses de remifentanil. O NOL discriminou estados nocivos de não nocivos com o valor de índice	O valor NOL após estímulo nocivo diminuiu com doses incrementais de remifentanil,

**(NOL) index  
response after  
intraoperative  
noxious stimuli**

base de desflurano-re mifentanil juntamente com analgesia peridural torácica baixa após estímulos tetânicos padronizados para estudar a correlação entre as doses de remifentanil e NOL. de Youden máximo da curva de característica de operação do receptor NOL (ROC) mostrando uma especificidade de 88%. A área sob a curva NOL ROC foi significativamente diferente das outras variáveis. mostrando uma correlação inversa significativa entre o índice NOL e as doses de opióides. A sensibilidade e especificidade do NOL para discriminar entre estímulos nocivos e não nocivos sugere seu interessante potencial como monitor da intensidade da nocicepção durante a anestesia.

**Pupillometric  
Monitoring of  
Nociception in  
Cardiac  
Anesthesia**

2020 -  
Estudo  
controla  
do  
randomi  
zado

57 pacientes de cirurgia cardíaca recebendo sufentanil administrado continuamente

Explorar se a pupilometria pode ser usada para monitorar a nocicepção em anestesia cardíaca e se leva à redução de opióides.

O desfecho primário, tempo de extubação, não diferiu entre os dois grupos. Em comparação com os pacientes de controle, a taxa média de infusão de sufentanil nos pacientes PPI diminuiu 81,8 % para o nível mínimo pré-determinado, sem consciência intraoperatória. Além disso, a dose de noradrenalina foi reduzida em 56% e a intensidade da dor pós-operatória em 45%.

Uma redução considerável de opióides no intra-operatório, bem como um aumento da estabilidade hemodinâmica intra-operatória, foi alcançada e a hiperalgesia induzida por opióides no pós-operatório foi evitada. Os escores PPI consistentemente baixos, indicando analgesia adequada, sugerem que uma redução adicional das doses de opióides é viável.

<p><b>Analgesia nociception index (ani) monitoring in patients with thoracic paravertebral block: a randomized controlled study</b></p>	<p>2017 - Estudo prospectivo randomizado</p>	<p>44 pacientes mulheres ASA I - II entre 18 e 65 anos que seriam submetidas a cirurgia de mama sob anestesia geral.</p>	<p>Avaliar a eficácia da monitorização do índice de analgesia nociceptiva (ANI) durante o período intraoperatório para pacientes com bloqueio paravertebral torácico (BPTB) submetidas à cirurgia mamária sob anestesia geral.</p>	<p>Não houve diferença significativa nos dados demográficos, parâmetros hemodinâmicos intraoperatórios, tempo de recuperação pós-anestésica e necessidade de analgésico adicional. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos no consumo total de remifentanil.</p>	<p>Em pacientes sob anestesia geral, a monitoração de ANI pode ajudar a otimizar o consumo de opióides e fornecer dados sobre nocicepção / antinocicepção no intraoperatório, mas são necessários mais ensaios experimentais e clínicos em grande escala.</p>
<p><b>Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia: A Clinical Study Using Tetanic and Intracutaneous Electrical Stimulation</b></p>	<p>2017 - Ensaio clínico</p>	<p>38 pacientes anestesiados com propofol e doses crescentes de remifentanil</p>	<p>Comparar os três diferentes sistemas de monitoramento de analgesia, o Índice de Analgesia de Nocicepção, o Índice de Pleth Cirúrgico e o diâmetro da pupila, aos parâmetros clínicos de frequência cardíaca, pressão arterial média, movimentos nocifensivos e índice bispectral (monitor BIS) sob condições padronizadas com concentrações crescentes de opióides. Além disso, a</p>	<p>Sob sedação com propofol, a sensibilidade e especificidade do Índice de Analgesia Nocicepção, o Índice de Pleth Cirúrgico e a dilatação pupilar para detectar ambos os estímulos dolorosos foram altas em comparação com a frequência cardíaca, pressão arterial média e índice bispectral. Os valores da linha de base limitaram a probabilidade de predição da resposta nociceptiva. A dose de remifentanil teve um efeito em todos os parâmetros, exceto para o índice bispectral.</p>	<p>O índice de nocicepção de analgesia, o índice de pleth cirúrgico e a dilatação pupilar são superiores na detecção de estímulos dolorosos em comparação com a frequência cardíaca e a pressão arterial média, mas tinham valor preditivo limitado. Esses efeitos são atenuados pelo aumento das dosagens de remifentanil. Nossos dados confirmam que o índice bispectral não é um marcador de analgesia.</p>

			<p>estimulação tetânica foi validada como um marcador de estimulação nociva.</p>		
<p><b>Reduced postoperative pain using Nociception Level-guided fentanyl dosing during sevoflurane anaesthesia: a randomised controlled trial</b></p>	<p>2020 - Ensaio clínico randomizado</p>	<p>50 pacientes submetidos à cirurgia abdominal sob anestesia com fentanil / sevoflurano</p>	<p>Testar se a dosagem de opióides guiada por NOL durante a anestesia geral resulta em menos dor pós-operatória.</p>	<p>Os escores médios de dor pós-operatória foram de 3,2 e 4,8 nos grupos de tratamento orientado por NOL e padrão, respectivamente. O consumo de morfina no pós-operatório foi de 0,06 mg kg<sup>-1</sup> e 0,09 mg kg<sup>-1</sup>. Durante a cirurgia, a dosagem de fentanil não foi diferente entre os grupos, embora a variação entre os pacientes fosse maior em o grupo guiado por NOL (% coeficiente de variação 66% no grupo guiado por NOL vs 37% no grupo de tratamento padrão).</p>	<p>Apesar da ausência de diferenças no consumo de fentanil e morfina durante e após a cirurgia, uma melhora de 1,6 pontos nos escores de dor pós-operatória foi observada no grupo guiado por NOL. Atribuímos isso à dosagem de fentanil conduzida por NOL em vez da dosagem de fentanil conduzida por BP e HR durante a anestesia.</p>
<p><b>Validation of the PMD100 and its NOL Index to detect nociception at different infusion regimen of remifentanil in patients under general anaesthesia</b></p>	<p>2018 - Estudo prospectivo e observacional</p>	<p>40 pacientes ASA I a III submetidos à laparotomia sob anestesia com remifentanil-desflurano e analgesia peridural.</p>	<p>Avaliar o NOL para detectar estímulos nociceptivos padronizados com várias dosagens de remifentanil sob anestesia geral.</p>	<p>Os valores de NOL pós-estimulação em doses de remifentanil de 0,005, 0,05, 0,1 e 0,15 µg / kg / min foram significativamente maiores do que as contrapartes pré-estimulação. Para todos os outros parâmetros, também houve diferença significativa entre os valores pré e pós-estimulação em todas as dosagens de remifentanil. A área sob a curva ROC (AUC) para o NOL durante a estimulação padronizada foi maior do que para todos os outros parâmetros, exceto ANI. A AUC de NOL para nocicepção durante a intubação traqueal foi maior.</p>	<p>O monitoramento NOL é um índice promissor para avaliar o nível de nocicepção em pacientes sob anestesia geral.</p>
<p><b>Benefits of intraoperative</b></p>	<p>2019 -</p>	<p>60 pacientes obesos</p>	<p>Comparar os dados</p>	<p>Entre dezembro de 2013 e setembro de 2016, 60 pacientes</p>	<p>O uso de monitoramento</p>

<b>analgesia guided by the Analgesia Nociception Index (ANI) in bariatric surgery: An unmatched case-control study</b>	Estudo caso controle	submetidos à cirurgia bariátrica (bypass gástrico, gastrectomia vertical ou remoção da banda gástrica).	perioperatórios de indivíduos obesos (índice de massa corporal $\geq 35$ kgm <sup>-2</sup> ) durante a cirurgia bariátrica com ou sem o uso de monitoramento ANI (grupo ANI + versus grupo ANI-).	obesos (ou seja, 30 por grupo) foram incluídos. O consumo médio de sufentanil por hora foi significativamente menor no grupo ANI +. Não encontramos diferença entre os grupos quanto à incidência de náuseas e vômitos, desconforto respiratório agudo, necessidade de titulação de morfina no pós-operatório ou escores de dor nas primeiras 24 horas de pós-operatório.	ANI pode reduzir o consumo intraoperatório de sufentanil durante a cirurgia bariátrica, mas não parece ser acompanhado por uma redução em seus efeitos colaterais.
<b>The nociception level index (NOL) response to intubation and incision in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) with and without thoracic epidural analgesia. A pilot study.</b>	2018 - Ensaio clínico	16 mulheres e homens elegíveis, com 18 anos de idade ou mais e da American Society of Anesthesiologists and Physical Status I-III, agendados para cirurgia toracoscópica videoassistida (VATS) no University of Washington Medical Center em Seattle, EUA.	Avaliar as alterações nos valores de NOL após a incisão para inserção do trocarte para cirurgia toracoscópica vídeo-assistida (VATS) em pacientes com e sem analgesia peridural.	NOL aumentou significativamente em todos os pacientes após a intubação em 10,2 pontos, bem como a FC em 9 batimentos por minuto após a intubação em todos os pacientes. Após a incisão, em pacientes sem analgesia peridural, o NOL aumentou 13,9 pontos, em comparação com 5,4 pontos em pacientes com analgesia peridural. HR não variou significativamente após a incisão em ambos os grupos. A área sob a curva das variações delta NOL e delta HR após a incisão foram significativamente diferentes entre os grupos e as variações delta NOL foram significativamente diferentes dos valores basais, mas não as variações delta HR.	Este estudo piloto sugere que o Monitor PMD100™ pode ser uma ferramenta útil para avaliar a eficácia de uma analgesia peridural torácica intraoperatória.
<b>Comparison of surgical Pleth index-guided analgesia using fentanyl versus conventional analgesia technique in laparoscopic cholecystectomy</b>	2019 Estudo de grupo paralelo, prospectivo, randomizado e unicêntrico	140 pacientes da Sociedade Americana de Anestesiologia, em estado físico 1 e 2 programados para realizarem colecistectomia laparoscópica	O objetivo do estudo foi comparar a necessidade de fentanil usando a administração guiada por SPI com a técnica de analgesia convencional na colecistectomia laparoscópica.	O consumo médio de fentanil no intra-operatório foi significativamente maior no grupo SPI em comparação ao grupo controle. As alterações hemodinâmicas e o tempo de recuperação foram comparáveis em ambos os grupos. VAS pós-operatória e consumo de fentanil adjuvante foram significativamente maiores no grupo controle em comparação com o grupo SPI. NVPO e	Este estudo sugere que doses mais altas de fentanil são necessárias no intra-operatório com menor necessidade de analgésico de resgate pós-operatório quando o SPI é usado para guiar analgesia intra-operatória em comparação

**Performance of the nasal photoplethysmographic index as an analgesic index during surgery under general anaesthesia"**

2020 -	89 pacientes (American Society of Anesthesiologists Physical Status 1, 2 ou 3) com idades entre 20 e 80 anos programados para cirurgia eletiva foram incluídos neste estudo observacional	Avaliação do desempenho do NPI como índice analgésico em comparação ao SPI e ANI em pacientes sob anestesia geral com infusão alvo-controlada de propofol e remifentanil.	O NPI, que é calculado a partir da variação do ponto de pico diastólico e da variação do intervalo dos batimentos cardíacos, mostrou bom desempenho na distinção de anestesia inadequada durante anestesia geral à base de propofol-remifentanil. O NPI apresentou o maior valor em termos de área sob a curva ROC, embora sem significância estatística. Além disso, o NPI teve melhor estabilidade da linha de base do que o SPI.	com a técnica de analgesia convencional. O SPI pode ser benéfico quando usado como um monitor auxiliar do equilíbrio nocicepção-antinocicepção em pacientes saudáveis submetidos à cirurgia laparoscópica para orientar a adequação e titulação da analgesia de acordo com a necessidade individual. Pode ser uma ferramenta interessante a ser integrada ao sistema de monitoramento no futuro para otimizar a analgesia.  O NPI foi eficaz para detectar anestesia inadequada durante anestesia geral com propofol e remifentanil. O NPI apresentou o maior valor em termos de área sob a curva ROC, embora sem significância estatística. No entanto, o NPI teve menos variabilidade interindividual basal do que o SPI
--------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

depressão respiratória foram comparáveis em ambos os grupos.

com a técnica de analgesia convencional. O SPI pode ser benéfico quando usado como um monitor auxiliar do equilíbrio nocicepção-antinocicepção em pacientes saudáveis submetidos à cirurgia laparoscópica para orientar a adequação e titulação da analgesia de acordo com a necessidade individual. Pode ser uma ferramenta interessante a ser integrada ao sistema de monitoramento no futuro para otimizar a analgesia.

<p><b>Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use: A Randomized Study</b></p>	<p>2017 - Estudo Randomizado</p>	<p>55 mulheres programadas para cirurgia ginecológica sob anestesia geral,</p>	<p>O objetivo deste estudo prospectivo randomizado foi avaliar o impacto do monitoramento pupilométrico intraoperatório no consumo de opióides perioperatório em cirurgia ginecológica de grande porte.</p>	<p>Cinquenta e cinco pacientes foram analisados. O consumo de remifentanil diminuiu acentuadamente no grupo de pupilometria. O consumo cumulativo de morfina de 0 a 12 h foi reduzido no grupo de pupilometria. Uma pesquisa por telefone, 3 meses após a cirurgia, revelou que 15 dos 29 pacientes no grupo padrão ainda experimentaram dor relacionada ao procedimento contra 3 de 23 no grupo de pupilometria. Nenhum evento adverso associado à pupilometria foi observado durante o estudo.</p>	<p>na ausência de nocicepção.</p>	<p>O uso da pupilometria para orientar a analgesia intra-operatória reduziu o consumo intra-operatório de remifentanil e a necessidade de morfina no pós-operatório. As possíveis consequências da redução do remifentanil intra-operatório em termos de dor crônica requerem mais investigação.</p>
<p><b>Effects of Thoracic Paravertebral Block on Nociceptive Levels After Skin Incision During Video-Assisted Thoracoscopic Surgery.</b></p>	<p>2018 - Estudo de corte retrospectivo</p>	<p>77 pacientes que realizaram cirurgia toracoscópica assistida por vídeo</p>	<p>Estudar os efeitos do bloqueio paravertebral torácico nos níveis nociceptivos após incisão da pele durante a anestesia geral em pacientes em condições pré-operatórias graves ou com comorbidades submetidos a cirurgia toracoscópica videoassistida eletiva.</p>	<p>Valores de NR (resposta nociceptiva) em T1 (5-10 min depois da incisão na pele), T2 (10-15 min depois da incisão na pele) e T3 (15-20 min depois da incisão), e valores de PAS e HR (heart rate) em T1 e T2 foram significativamente maiores do que seus respectivos valores em T0 (10-5 min antes da incisão) no grupo de controle. O valor de PI (perfusion index) em T1 e T2 foi significativamente menor do que em T0 no grupo Controle. No grupo PVB (paravertebral block), por outro lado, PAS, FC, PI e NR após a incisão na pele foram não significativamente diferentes em comparação com aqueles antes da incisão da pele. O PVB torácico melhorou a estabilidade hemodinâmica após a pele incisão. Os valores do BIS de T1 a T4 (20-25 min depois) não foram significativamente diferentes em comparação com os valores de T0 em ambos os grupos. Embora os valores de NR antes da incisão na</p>	<p>O PVB torácico suprime os níveis nociceptivos não apenas no incisão na pele, mas também durante a cirurgia, em pacientes submetidos a VATS sob anestesia geral. O valor NR fornece uma ferramenta de avaliação objetiva para a avaliação dos efeitos analgésicos da anestesia regional sob anestesia geral.</p>	

<p><b>Remifentanil-Sparing Effect of Pectoral Nerve Block Type II in Breast Surgery under Surgical Pleth Index-Guided Analgesia during Total Intravenous Anesthesia</b></p>	<p>2019 - Ensaio clínico prospectivo randomizado</p>	<p>39 pacientes submetidos a cirurgia de mama sob anestesia de Remifentanil-Propofol (divididos em grupo intervenção e grupo controle)</p>	<p>Investigar o efeito poupador de Remifentanil do bloco Pecs II sob Analgesia guiada por SPI durante anestesia venosa total (TIVA).</p>	<p>A dosagem infundida de Remifentanil no grupo controle foi maior do que no grupo Pecs, enquanto a de Propofol foi semelhante em ambos. Os requisitos intra operatórios para Atropina e Efedrina foram semelhantes em ambos os grupos. A pontuação da dor foi significativamente menor no grupo Pecs do que no grupo controle na chegada a SRPA e 1h após a chegada no SRPA. O número de pacientes que precisaram de analgésicos de resgate na SRPA foi significativamente menor no Grupo Pecs do que no grupo controle.</p>	<p>Em conclusão, nosso estudo controlado randomizado sugeriu que o bloqueio Pecs II preventivo reduziu o consumo intra-operatório de remifentanil em 30% e melhorou a dor aguda pós-operatória em pacientes com BCS e SLNB sob analgesia guiada por SPI durante TIVA.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

pele (T0) não fossem significativamente diferentes entre o grupo de controle e o grupo de PVB, eles foram significativamente mais baixos no grupo de PVB do que no grupo de controle em T1 e T2. PVB torácico suprimiu níveis nociceptivos após a incisão na pele. O valor da PAS foi apenas significativamente menor em T2 no grupo PVB em comparação ao grupo controle. RH, PI e o BIS não foram significativamente diferentes entre os 2 grupos de T0 a T4. Após a correspondência, o NR médio ao longo da cirurgia, doses de infusão contínua de remifentanil e pontuação NRS para dor pós-operatória em POD0 no grupo PVB foram significativamente menores do que os do grupo Controle. O PVB torácico suprimiu os níveis nociceptivos durante a cirurgia.

<p><b>Comparison of the qCON and qNOX indices for the assessment of unconsciousness level and noxious stimulation response during surgery.</b></p>	<p>2016 - Estudo comparativo</p>	<p>140 pacientes que receberam anestesia geral (propofol + remifentanil)</p>	<p>O objetivo deste trabalho é comparar o desempenho de dois índices (qCON e qNOX) baseados em eletroencefalograma para detectar perda de consciência e perda de resposta a estimulação nociceptiva.</p>	<p>O número total de perda de resposta a comando verbal e perda de resposta ao reflexo ocular foram 109 e 117, respectivamente. O número total de eventos nocivos foram 77: 51 não responderam e 26 foram respondedores. Os resultados obtidos da regressão logística ordinal estabeleceu que um valor de qCON de 86,3 está associado a 50% de probabilidade de LOC, enquanto um valor de qNOX de 71,5 está associado a um 50% de probabilidade de perda de resposta à inserção do LMA. O qCON diminuiu abaixo do valores de CI estimados de LOC em (mediana) 124,5 s e em 150 s após a indução da anestesia, enquanto o qNOX diminuiu tempo significativamente mais longo. No decorrer da recuperação, o qNOX aumentou acima dos intervalos de confiança estimados em (mediana) 45,5 e 22,5 s antes da recuperação de consciência, enquanto o qCON aumentou em 142,5 s após qNOX. TProp: tempo de início de propofol. TRemi: tempo de início do remifentanil. O tempo de queda calculado em relação ao TPropo estava em geral mais curto do que o tempo de queda calculado em relação a o TRemi, para qCON e qNOX. No entanto, o qNOX mostrou um tempo de queda mais lento do que qCON para ambos os casos de propofol e remifentanil. O tempo médio das diferenças entre TRemi e TPropo resultaram em uma mediana de 97 s.</p>	<p>Pode-se presumir que a probabilidade de resposta a estímulos nocivos, avaliada pelo qNOX, diminui após a perda de consciência e aumenta antes de o paciente recuperar a consciência, como avaliado pelo qCON. Portanto, o qNOX pode ser interpretado como um índice de excitação, indicando que o paciente está propenso a acordar. Isso pode sugerir que o qNOX é capaz de rapidamente detectar uma mudança entre não responsivo e responsivo estados comparados com o qCON e pode evitar situações de dor durante a perda e recuperação da consciência.</p>
<p><b>Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic</b></p>	<p>2015 - Estudo prospectivo</p>	<p>128 pacientes que passaram por cirurgias e</p>	<p>Entender se as variações dinâmicas dos índices de</p>	<p>O número total de 512 observações simultâneas (ANI e reatividade hemodinâmica) foram registrados nesses pacientes.</p>	<p>Em conclusão, as variações dinâmicas de ANI fornecem</p>

<b>variations of Analgesia/Nociception Index (ANI).</b>	vo receberam observac anestesia geral ional	analgésias (DANI) proporcionaram um melhor desempenho do que os valores estáticos para prever a reatividade hemodinâmica durante anestesia geral.	Todas as medições foram realizadas corretamente sem qualquer valor ausente. A reatividade hemodinâmica foi observada em 6 (5%) pacientes em T0, 33 (26%) pacientes em T1, 22 (17%) pacientes em T2 e 47 (37%) pacientes em T3. O ANI não foi diferente entre os pacientes com ou sem reatividade hemodinâmica em cada ponto de tempo, enquanto os valores de ANI em 1min foram significativamente menores em pacientes com reatividade hemodinâmica em T1, T2 e T3 e os valores DANI foram significativamente mais baixos em pacientes com reatividade hemodinâmica para todos os grupos de tempo. Os valores de ANI em 1min foram significativamente menores do que os valores correspondentes de ANI em T1, T2 e T3. Os valores de FC em 5min foram significativamente menores do que os valores de FC correspondentes em T1 e T3. O SBP em 5min os valores foram significativamente mais baixos do que o SBP correspondente valores em T1, T2 e T3.	melhores desempenho do que valores estáticos para prever reatividade durante a anestesia geral com desflurano / remifentanil. Neste contexto, uma diminuição do ANI em mais ou igual a 19% em 1 min tem uma alta probabilidade para prever um aumento de mais de 20% em HR e / ou SBP nos próximos 5 min. Essas descobertas podem ser de interesse para a adaptação individual de doses de remifentanil guiada por DANI durante a anestesia geral, embora ainda permaneça sem ser demonstrado.
<b>Influence of Depth of Hypnosis on Pupillary Reactivity to a Standardized Tetanic Stimulus in Patients Under Propofol-Remifentanil Target-Controlled Infusion: A Crossover Randomized Pilot Study.</b>	2016 Estudo piloto, prospectivo e comparativo.	12 pacientes anestesiados para cirurgias ortopédicas O objetivo deste estudo foi determinar se a taxa de infusão constante de opioides, a resposta pupilar foi influenciada pela profundidade de hipnose avaliada pelo índice bispectral (BIS).	Para cada paciente, 2 medidas (PAM) foram bem-sucedidas e realizadas em uma ordem aleatória: uma após uma estimulação no BIS 25 e uma após uma estimulação semelhante no BIS 55. Assim, analisamos um total de 24 estímulos: 12 no BIS 25 e 12 no BIS 55. A sequência de quatro permaneceu em 0/4 durante todo o estudo para todos os pacientes, e nenhuma resposta motora foi observada durante ou após os estímulos. Considerando o objetivo principal deste estudo, a dilatação pupilar foi significativamente maior no BIS	Em conclusão, demonstramos que em pacientes que recebem uma infusão constante de remifentanil em um alvo baixo de concentração local de efeito de 1 ng / mL, a dilatação pupilar após uma estimulação tetânica padronizada foi influenciada pela profundidade de hipnose avaliada

55 do que no BIS 25. A estimulação tetânica induz uma dilatação pupilar significativa em ambos os níveis de BIS. O diâmetro pupilar após a estimulação foi significativamente maior no BIS 55 do que no BIS 25. As variações do BIS, frequência cardíaca e pressão arterial média induzidas pela estimulação tetânica não foram significativamente diferentes entre o BIS 25 e o BIS 55. Os valores da pressão arterial foram significativamente maiores no BIS 55 do que no BIS 25.

pelo BIS. A reatividade pupilar em pacientes anestesiados não é determinada apenas pela quantidade de opioides, mas também é pela quantidade de propofol.

## 5. DISCUSSÃO

Atualmente, a monitorização da nocicepção intraoperatória é feita a partir de índices que avaliam parâmetros fisiológicos. Cinco estudos apontaram o índice NoL como sendo mais eficaz para as cirurgias quando comparado a outros parâmetros, tanto para detecção de estímulos quanto na administração de medicação. O primeiro estudo, de Ruth Edry et al., foi um ensaio clínico controlado randomizado que comparou o NoL intraoperatório à frequência cardíaca, amplitude do pletismógrafo de pulso, pressão arterial não invasiva e índice de pleth cirúrgico em torno de cinco estímulos específicos: estimulação tetânica com e sem analgesia com fentanil, intubação, primeira incisão / inserção do trocarte e um período não nocivo. Os resultados mostraram que o índice NoL aumentou significativamente em resposta a estímulos nocivos clínicos, permanecendo essencialmente inalterado durante os períodos não nocivos, além de ter sido melhor do que outras medidas testadas na discriminação de estímulos nocivos (intubação, incisão na pele) de não nocivos. Além disso, foi demonstrado a sensibilidade de 87% e especificidade de 84% do índice.<sup>12</sup>

O segundo estudo é um ensaio clínico de Etienne Renaud-Roy com 26 pacientes submetidos à realização de laparotomia mediana que receberam anestesia baseada em Desflurano-Remifentanil associado à analgesia torácica baixa. No estudo, esses pacientes sofreram estimulação tetânica a fim de se avaliar a variação do NoL e correlacionar as doses de remifentanil e o valor NoL durante a cirurgia. Foram avaliados também, além do índice NoL, a FC, a PAM e o BIS. Os resultados mostraram que o índice NoL aumentou com os estímulos, bem como com a intubação e incisão cirúrgica e diminuiu quando doses mais elevadas de Remifentanil foram administradas. O estudo concluiu que o NoL tem maior sensibilidade e especificidade para a detecção de estímulos nocivos quando comparado aos outros parâmetros avaliados no estudo.<sup>13</sup>

O terceiro estudo, de Meijer F et al, foi um ensaio clínico randomizado com 50 pacientes divididos em um grupo teste, em que a administração de Fentanil foi baseada na avaliação do índice NoL, e um grupo controle, em que a administração do opióide foi baseada apenas na hemodinâmica (PAM e FC). Os resultados obtidos demonstraram que os scores de dor na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) foram mais altos nos indivíduos que

receberam o tratamento padrão intra-operatório, diferentemente daqueles que receberam as doses de Fentanil baseadas no índice NoL. Apesar de os valores absolutos mostrarem que o grupo guiado por NoL tenha utilizado 30% menos a morfina, em ambos os grupos, o consumo cumulativo do medicamento ou de Piritramida não sofreu diferença, mas as concentrações de Fentanil naquele guiado pelo índice NoL foi maior.<sup>14</sup>

O quarto, um estudo prospectivo observacional de Pierre-André Stockle et al concluiu, avaliando 40 pacientes ASA I a III submetidos à laparotomia sob anestesia com Remifentanil-Desflurano com analgesia peridural, que o índice NoL pode ser utilizado para avaliação precisa de nocicepção/antinocicepção em cirurgias com anestesia geral. Os parâmetros de FC, PAm, BIS, ANI e NoL foram avaliados e ao final do estudo, os resultados mostraram que após a intubação, os valores de NoL aumentaram de maneira significativa, permanecendo maiores em relação aos momentos pré-estimulação, bem como os outros parâmetros também avaliados, com exceção do iANI (índice de analgesia nociceptiva instantânea), o qual diminuiu significativamente. Além disso, foi demonstrado superioridade do NoL em relação à detecção dos estímulos nocivos quando comparado aos outros parâmetros clínicos avaliados.<sup>15</sup>

O último estudo, de Bollag L et al, incluiu 16 indivíduos ASA I a III agendados para cirurgia toracoscópica videoassistida (VATS) com o intuito de avaliar possíveis alterações no NoL depois da incisão para inserção do trocar em pacientes com ou sem analgesia peridural. Para isso, os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo um com 8 pacientes que utilizaram a peridural e o outro, com 8 pacientes sem a peridural. O NoL e a FC foram avaliados a cada 5 segundos e esses aumentaram seus valores após a intubação em todos os pacientes. Porém, o NoL aumentou em cerca de 90% e a FC, cerca de 12% apenas. Depois da incisão, o valor do NoL dos pacientes que não usaram peridural teve um maior aumento quando comparado ao valor dos pacientes que usaram tal analgesia.<sup>5</sup>

Dois estudos demonstraram a superioridade do índice SPI (Surgical Pleth Index) em relação a outros parâmetros aos quais ele foi comparado. Neetu Jain et al realizou um estudo com 140 pacientes agendados para colecistectomia laparoscópica e nele foi comparado a necessidade de Fentanil usando a administração guiada por SPI com a técnica de analgesia convencional. Foi descoberto que a administração de analgésico guiado por SPI essa cirurgia sob anestesia geral levou a um maior consumo de fentanil intra-operatório em comparação com a analgesia convencional, o que provavelmente significa em um melhor alívio da dor pós-operatória, tendo-se um melhor perfil de recuperação pós-cirúrgico e uma menor necessidade de analgésicos de resgate.<sup>16</sup>

O segundo estudo, de Jung Ju Choi et al, um ensaio clínico prospectivo randomizado incluiu 39 pacientes submetidos a cirurgia de mama sob anestesia de Remifentanil-Propofol com a finalidade de investigar o efeito poupador de Remifentanil do grupo intervenção (Pecs) sob Analgesia guiada por SPI durante anestesia venosa total (TIVA). A dosagem infundida de Remifentanil no grupo controle foi maior do que no grupo Pecs, enquanto o de Propofol foi semelhante em ambos. A pontuação da dor foi significativamente menor no grupo Pecs do que no grupo controle na chegada a SRPA (5 (4–7) versus 3 (2–5)) e 1h após a chegada no SRPA (4 (2,25–5,75) versus 3 (2–3)). O número de pacientes que precisaram de analgésicos de resgate na SRPA foi significativamente menor no Grupo Pecs do que no grupo controle (9 versus 2).<sup>17</sup>

Quatro estudos utilizaram a pupilometria para avaliar a necessidade de administração analgésica e demonstraram resultados mais positivos com esse índice. Dois deles avaliaram

apenas a pupilometria enquanto os outros dois aplicaram-na ao índice de dor pupilar (PPI). Nada Sabourdin et al (2017), num estudo prospectivo randomizado com o objetivo de avaliar o impacto do monitoramento pupilométrico intraoperatório no consumo de opióides perioperatório em cirurgia ginecológica de grande porte, avaliou 55 pacientes. O consumo de Remifentanil e de Morfina diminuiu acentuadamente no grupo da pupilometria em comparação ao grupo padrão.<sup>18</sup>

O segundo, de Jong Hae Kim et al, um ensaio clínico prospectivo randomizado dividido em dois estudos: um estudo preliminar com 50 indivíduos, que avaliou a viabilidade clínica do uso da pupilometria e SPI comparado com o monitoramento hemodinâmico tradicional, e o segundo principal, formado por 86 indivíduos com o intuito de comparar os efeitos da monitorização entre pupilometria e SPI. No estudo preliminar, foi demonstrado que o uso de Remifentanil foi menor quando realizada a monitorização pela pupilometria em comparação à monitorização através do SPI, bem como o pico de dor pós-operatória dos pacientes sob pupilometria quando comparada aos pacientes sob monitorização convencional. Já no segundo estudo principal, tanto o consumo de Remifentanil durante a cirurgia quanto a dor pós-operatória foram menores no grupo monitorizado pela pupilometria em comparação àquele monitorizado pelo SPI. Além disso, o grupo sob pupilometria necessitou de menor quantidade de administração analgésica e obteve, ainda, melhor responsividade ao Remifentanil em relação ao grupo SPI.<sup>19</sup>

O terceiro estudo, o primeiro dos que utilizou o PPI, de Bartholmes F et al, é um ensaio clínico randomizado com 57 indivíduos que foram submetidos a cirurgia cardíaca com esternotomia e receberam Sufentanil continuamente. O total de pacientes foi dividido em dois grupos, sendo eles grupo de PPI e grupo controle. O primeiro obteve a administração de Sufentanil reduzida quando PPI menor que 3 e o segundo, obteve anestesia padrão. Com isso, a dose de Sufentanil induzida nos pacientes PPI foi reduzida em cerca de 81% quando atingida uma dosagem mínima nesse grupo ou uma dose estável no grupo controle. Além disso, foi visto que o grupo PPI necessitou de 56% menos noradrenalina quando comparado ao grupo controle.<sup>20</sup>

O último estudo, de Sandra Funcke et al, é um ensaio clínico controlado randomizado com quarenta e oito pacientes submetidos à prostatectomia retropúbica radical (PRR) anestesiados com Sevoflurano/Sufentanil os quais foram divididos aleatoriamente em 4 grupos e receberam Sufentanil guiado por 1 de 3 dispositivos de monitoramento de analgesia (Índice de Pleth Cirúrgico [SPI], Índice de Dor Pupilar [PPI], Nível de Nociceção [NoL ]) ou por julgamento clínico (controle). Os pacientes receberam menos Sufentanil no grupo PPI do que nos grupos controle, SPI e NoL.<sup>21</sup>

O ANI, outro índice de monitoração de nociceção, alcançou melhores resultados quando comparado a outros parâmetros em quatro estudos. No primeiro, um estudo prospectivo randomizado com 44 pacientes femininas ASA I – II que foram submetidas a cirurgia de mama sob anestesia geral, de Nurseda Dundar et al, concluiu que o consumo de remifentanil durante o procedimento foi menor no grupo monitorado por ANI em relação ao grupo controle, monitorado apenas por parâmetros hemodinâmicos.<sup>22</sup>

No segundo, um estudo observacional e caso-controle com 60 pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica por Lisa Le Gall et al, foram comparados dados durante a cirurgia desses indivíduos, que foram divididos em dois grupos, sendo um avaliado pelo ANI (ANI +) e o outro não (ANI -). O primeiro teve a administração de Sufentanil baseada em um protocolo previamente estabelecido, em que o valor de ANI deveria permanecer entre 50 e 70

para uma analgesia ideal. Já para o segundo grupo, o fármaco foi administrado levando-se em consideração os sinais clínicos, a farmacologia e a experiência do anestesista. Os resultados mostraram que o consumo médio de Sufentanil por hora foi menor no grupo ANI + quando comparado ao grupo ANI.<sup>23</sup>

O terceiro estudo de Lakshman K Kommula et al, ao monitorar a analgesia durante a craniotomia de 21 pacientes usando o monitor ANI, comparou-o aos parâmetros: entropia de resposta (ER), FC, PAm, entropia de estado (EE). Houve correlação inversa entre os valores do ANI e as alterações hemodinâmicas (quando a FC e a PAM aumentaram, o ANI diminuiu), sugerindo uma boa correlação entre os valores hemodinâmicos e ANI durante os tempos de estimulação máxima. Em pacientes neurocirúrgicos submetidos à craniotomia supratentorial eletiva, o ANI mede a resposta a estímulos nocivos com pelo menos tanta confiabilidade quanto às variáveis hemodinâmicas e as alterações no ANI são paralelas às alterações na FC e PAM e o ANI é superior a RE para medir a resposta a estímulos nocivos.<sup>24</sup>

O último, de Julien-Marsollier F et al, é um estudo observacional que teve como principais achados: os parâmetros ANI que apresentaram um valor diagnóstico significativo para a detecção de estimulação cirúrgica em crianças. Em contraste, os parâmetros hemodinâmicos foram considerados de baixo ou nenhum valor preditivo para a detecção de estímulos nocivos. Todos os parâmetros ANI exibiram acurácia aceitável para detecção de estímulos nocivos cirúrgicos.<sup>25</sup>

Além desses quatro estudos, mais um avaliou o ANI, porém comparando-o com a sua variação dinâmica, chamado DANI (variações dinâmicas dos índices de analgesias). Esse, realizado por E Boselli et al, foi um estudo prospectivo observacional que incluiu 128 pacientes, demonstrou que o DANI fornece melhor desempenho do que valores estáticos para prever reatividade hemodinâmica durante a anestesia geral com desflurano / remifentanil.<sup>26</sup>

Outros parâmetros foram avaliados em cinco estudos e os índices qNOX, POD0, BIS e NPI foram os superiores, respectivamente. No estudo de Umberto Melia et al foram avaliados 140 pacientes que receberam anestesia geral (Propofol e Remifentanil) e o desempenho de qCON e qNOX foi comparado baseados em eletroencefalogramas para detectar perda de consciência e perda de resposta a estimulação nociceptiva. O qNOX pode ser interpretado como um índice de excitação, indicando que o paciente está propenso a acordar e isso pode sugerir que o qNOX é capaz de, mais rapidamente que o qCON, detectar uma mudança entre estados não responsivo e responsivo, podendo evitar situações de dor durante a perda e recuperação da consciência.<sup>27</sup>

O estudo de coorte retrospectivo de Hiroki Miyawaki et al incluiu 77 pacientes que realizaram cirurgia toracoscópica assistida por vídeo a fim de estudar os efeitos do bloqueio paravertebral torácico (PVB) nos níveis nociceptivos após incisão da pele. O PVB torácico melhorou a estabilidade hemodinâmica e suprimiu níveis nociceptivos, ambos após a incisão na pele. O valor da PAS foi apenas significativamente menor em T2 (10-15 após incisão) no grupo PVB em comparação ao grupo controle. Após a correspondência, o NR médio ao longo da cirurgia, doses de infusão contínua de remifentanil e pontuação NRS para dor pós-operatória em POD0 (scores for maximum postoperative pain on the day of surgery) no grupo PVB foram significativamente menores do que os do grupo Controle. O PVB torácico suprimiu os níveis nociceptivos durante a cirurgia.<sup>2</sup>

Nada Sabourdin et al num estudo piloto, prospectivo e comparativo incluiu 12 pacientes anestesiados para cirurgias ortopédicas a fim de determinar se uma taxa de infusão constante de opioides têm influência sobre a resposta pupilar e pela profundidade de hipnose

avaliada pelo índice bispectral (BIS). Para cada paciente foram realizadas duas medidas de PA e durante a cirurgia foram analisados os índices BIS 25 e 55. A dilatação pupilar e valores da pressão arterial foram significativamente maiores no BIS 55 do que no BIS 25 e demonstram que a pupilometria avalia a resposta subcortical à nocicepção, uma resposta influenciada por ambos opióides e hipnóticos.<sup>28</sup>

Um estudo observacional com 89 pacientes programados para cirurgia eletiva foi realizado por Chanki Park et al, com o objetivo de avaliar o desempenho do NPI (índice fotopletismográfico nasal) como índice analgésico em comparação ao SPI e ao ANI (índice de analgesia nocicepção) em pacientes sob anestesia geral com infusão alvo-controlada de propofol e remifentanil. O NPI é calculado a partir da variação do ponto de pico diastólico e da variação do intervalo dos batimentos cardíacos, e mostrou ter um bom desempenho na distinção de anestesia inadequada durante a anestesia geral, apresentando desempenho semelhante com ambos os índices e menor variabilidade interindividual basal do que o SPI.<sup>8</sup>

Dois estudos encontraram resultados que demonstraram eficácia semelhante entre ANI, SPI e pupilometria. O primeiro realizado por Vlasta Dostalova et al, é um ensaio clínico controlado randomizado com 72 pacientes adultos ASA I-III agendados para procedimentos neurocirúrgicos eletivos da coluna vertebral, observou que a monitoração de SPI e ANI forneceu orientação para o uso de sufentanil no intraoperatório e modificou significativamente o seu tempo de bolus em comparação à analgesia intra-operatória guiada por julgamento do anesthesiologista. Neste estudo, embora o consumo total de sufentanil não tenha sido significativamente diferente entre os grupos, os tempos de bolus de sufentanil foram menores no grupo de controle e não houve diferenças significativas entre os grupos ANI e SPI. Tanto o monitoramento SPI quanto o ANI parecem ser suficientemente confiáveis para servir como uma ferramenta para automatização parcial da analgesia intra-operatória.<sup>29</sup>

O outro, de Funcke S et al, é um ensaio clínico com 29 pacientes sob sedação com propofol e doses crescentes de remifentanil. O Índice de Analgesia Nocicepção (ANI), o Índice de Pleth cirúrgico (SPI) e o diâmetro da pupila usados a fim de detectar os estímulos dolorosos foram mais elevados quando comparados com a frequência cardíaca, pressão arterial média e índice bispectral, mostrando maior sensibilidade e especificidade desses.<sup>30</sup>

## 6. CONCLUSÃO

A utilização dos monitores de nocicepção, como demonstrado pelos estudos analisados, auxilia a prática anestésica na diminuição de infusão de medicações, contribuindo para um acordar mais tranquilo do paciente, uma diminuição no tempo de despertar, uma anestesia mais controlada, bem como uma analgesia mais eficaz e, além disso, não causa atraso na alta hospitalar.

Correlacionando com o atual momento de pandemia causada pelo COVID-19, a escassez de medicação vem se tornando cada vez mais comum nos ambientes hospitalares devido à excessiva demanda gerada por tal situação. Uma vez que esse tem sido o cenário atual para diversos locais, a utilização dos monitores se mostrou ainda mais eficaz no presente momento, haja vista que permite, como citado acima, menor utilização de medicações, o que é favorável para situações em que já não possuem grande disponibilidade dessas.

## REFERÊNCIAS

1. Machado ABM, Lucia Machado Haertel. Neuroanatomia funcional. São Paulo: Atheneu; 2014.
2. Miyawaki H, Ogata H, Nakamoto S, Kaneko T, Ueki R, Kariya N, et al. Effects of Thoracic Paravertebral Block on Nociceptive Levels After Skin Incision During Video-Assisted Thoracoscopic Surgery. *Medical Science Monitor*. 2019 Apr 28;25:3140–5.
3. Luiz Marciano Cangiani, Sociedade De Anestesiologia Do Estado De Sao Paulo, Al E. Tratado de anestesiologia SAESP. São Paulo: Atheneu; 2011.
4. Informações a cerca do produto MightySat [Internet]. [www.http://masimopersonalhealth.co.uk](http://masimopersonalhealth.co.uk) [cited 2021 Sep 25]. Available from: [http://masimopersonalhealth.co.uk/wp-content/uploads/2016/11/LAB-9325A\\_Iberian-Portuguese.pdf](http://masimopersonalhealth.co.uk/wp-content/uploads/2016/11/LAB-9325A_Iberian-Portuguese.pdf)
5. Bollag LA, Jelacic S, Delgado Upegui C, Wu C, Richebe P. The nociception level index (NOL) response to intubation and incision in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) with and without thoracic epidural analgesia. A pilot study. *F1000Research*. 2018 Jun 22;7:875.
6. SPI - Surgical Pleth Index [Internet]. [www.anandic.com](http://www.anandic.com). [cited 2021 Sep 25]. Available from: <https://www.anandic.com/en/training-center/parameter-technology/spi---surgical-pleth-index>
7. Sabourdin N, Diarra C, Wolk R, Piat V, Louvet N, Constant I. Pupillary Pain Index Changes After a Standardized Bolus of Alfentanil Under Sevoflurane Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 2019 Mar;128(3):467–74.
8. Park C, Yang M-H, Choi B, Jeon B, Lee Y-H, Shin H, et al. Performance of the nasal photoplethysmographic index as an analgesic index during surgery under general anaesthesia. *Scientific Reports*. 2020 Apr 28;10(1).
9. Abdullayev R, Uludag O, Celik B. Índice de Analgesia/Nocicepção: avaliação da dor aguda pós-operatória. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2019 Jul;69(4):396–402.
10. Nunes RR, Almeida MP de, Sleigh JW. Entropia espectral: um novo método para adequação anestésica. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2004 Jun;54(3).
11. Videira RL da R, Cruz JRS. Remifentanil na prática clínica. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2004 Feb;54(1):114–28.
12. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index. *Anesthesiology*. 2016 Jul;125(1):193–203.

13. Renaud-Roy E, Stöckle P-A, Maximos S, Brulotte V, Sideris L, Dubé P, et al. Correlation between incremental remifentanil doses and the Nociception Level (NOL) index response after intraoperative noxious stimuli. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2019 Apr 17;66(9):1049–61.
14. Meijer F, Honing M, Roor T, Toet S, Calis P, Olofsen E, et al. Reduced postoperative pain using Nociception Level-guided fentanyl dosing during sevoflurane anaesthesia: a randomised controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*. 2020 Dec;125(6):1070–8.
15. Stöckle P-A, Julien M, Issa R, Décary E, Brulotte V, Drolet P, et al. Validation of the PMD100 and its NOL Index to detect nociception at different infusion regimen of remifentanil in patients under general anesthesia. *Minerva Anestesiologica*. 2018 Sep;84(10).
16. Jain N, Gera A, Sharma B, Sood J, Chugh P. Comparison of Surgical Pleth Index-guided analgesia using fentanyl versus conventional analgesia technique in laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anestesiologica*. 2019 Apr;85(4).
17. Choi JJ, Jo YY, Kim SH, Jung WS, Lee D, Kim KY, et al. Remifentanil-Sparing Effect of Pectoral Nerve Block Type II in Breast Surgery under Surgical Pleth Index-Guided Analgesia during Total Intravenous Anesthesia. *Journal of Clinical Medicine*. 2019 Aug 7;8(8):1181.
18. Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, Rigouzzo A, Guye M-L, Dadure C, et al. Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use. *Anesthesiology*. 2017 Aug 1;127(2):284–92.
19. Kim JH, Jwa EK, Choung Y, Yeon HJ, Kim SY, Kim E. Comparison of Pupillometry With Surgical Pleth Index Monitoring on Perioperative Opioid Consumption and Nociception During Propofol–Remifentanil Anesthesia: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Anesthesia & Analgesia*. 2020 Jul 2;131(5):1589–98.
20. Bartholmes F, Malewicz NM, Ebel M, Zahn PK, Meyer-Frießem CH. Pupillometric monitoring of nociception in cardiac anesthesia—a randomized controlled study. *Deutsches Arzteblatt Online*. 2020 Dec 4;
21. Funcke S, Pinnschmidt HO, Wesseler S, Brinkmann C, Beyer B, Jazbutyte V, et al. Guiding Opioid Administration by 3 Different Analgesia Nociception Monitoring Indices During General Anesthesia Alters Intraoperative Sufentanil Consumption and Stress Hormone Release. *Anesthesia & Analgesia*. 2020 May;130(5):1264–73.
22. Dundar N, Kus A, Gurkan Y, Toker K, Solak M. Analgesia nociception index (ani) monitoring in patients with thoracic paravertebral block: a randomized controlled study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2017 Jun 19;32(3):481–6.
23. Le Gall L, David A, Carles P, Leuillet S, Chastel B, Fleureau C, et al. Benefits of intraoperative analgesia guided by the Analgesia Nociception Index (ANI) in bariatric

- surgery: An unmatched case-control study. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2019 Feb;38(1):35–9.
24. Kommula LK, Bansal S, Umamaheswara Rao GS. Analgesia Nociception Index Monitoring During Supratentorial Craniotomy. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2019 Jan;31(1):57–61.
  25. Julien-Marsollier F, Rachdi K, Caballero M-J., Ayanmanesh F, Vacher T, Horlin A-L., et al. Evaluation of the analgesia nociception index for monitoring intraoperative analgesia in children. *British Journal of Anaesthesia*. 2018 Aug;121(2):462–8.
  26. Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index ( $\Delta$ ANI). *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2015 Nov 7;30(6):977–84.
  27. Melia U, Gabarron E, Agustí M, Souto N, Pineda P, Fontanet J, et al. Comparison of the qCON and qNOX indices for the assessment of unconsciousness level and noxious stimulation response during surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2016 Oct 20;31(6):1273–81.
  28. Sabourdin N, Peretout J-B, Khalil E, Guye M-L, Louvet N, Constant I. Influence of Depth of Hypnosis on Pupillary Reactivity to a Standardized Tetanic Stimulus in Patients Under Propofol-Remifentanil Target-Controlled Infusion. *Anesthesia & Analgesia*. 2018 Jan;126(1): 70-7.
  29. Dostalova V, Schreiberova J, Bartos M, Kukralova L, Dostal P. Surgical Pleth Index and Analgesia Nociception Index for intraoperative analgesia in patients undergoing neurosurgical spinal procedures: a comparative randomized study. *Minerva Anestesiologica*. 2019 Dec;85(12).
  30. Funcke S, Sauerlaender S, Pinnschmidt HO, Saugel B, Bremer K, Reuter DA, et al. Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia. *Anesthesiology*. 2017 Aug 1;127(2):272–83.