

ESTUDO ORIGINAL

Anestesia espinal para cesariana eletiva. Emprego da associação de bupivacaína a diferentes doses de fentanil: ensaio clínico randomizado.

Wesla Packer Pfeifer Ferrarezi^a, Angélica de Fátima de Assunção Braga^b, Valdir Batista Ferreira^c, Sara Quinta Mendes^b, Maria José Nascimento Brandão^b, Franklin Sarmiento da Silva Braga^b, Vanessa Henriques Carvalho^{b,*}

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Farmacologia, Campinas, SP, Brasil

^b Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Anestesiologia, Campinas, SP, Brasil

^c Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental (CAISM), Campinas, SP, Brasil

Recebido em 7 de setembro de 2020; aceito em 13 de março de 2021

PALAVRAS-CHAVE:

Cesariana;
Raquianestesia;
Bupivacaína;
Fentanil.

RESUMO:

Objetivo: Avaliar, em pacientes submetidas à operação cesariana eletiva sob raquianestesia, a eficácia de diferentes doses de fentanil associadas a bupivacaína.

Métodos: Foram incluídas no estudo 124 grávidas distribuídas aleatoriamente em 4 grupos (n = 31) de acordo com as diferentes doses de fentanil (15 µg, 10 µg, 7,5 µg), respectivamente grupos I, II e III, e grupo IV, controle, associado a bupivacaína hiperbárica 0,5% (10 mg). Para eventual necessidade de complementação com anestésico local, foi inserido cateter no espaço peridural. Avaliaram-se: características do bloqueio anestésico, repercussões maternas, repercussões neonatais e efeitos colaterais maternos. Para a análise estatística, foram utilizados os testes de Kruskal-Wallis, exato de Fisher e qui-quadrado. O nível de significância foi de 5% ($p < 0,05$).

Resultados: A qualidade de analgesia e o tempo para a queixa de dor e para reversão de bloqueio motor foram significativamente melhores nos grupos com fentanil em relação ao controle ($p < 0,001$). Não houve repercussões materno-fetais em nenhum dos grupos. Náuseas ocorreram mais frequentemente nas pacientes dos grupos II (10 µg) e III (7,5 µg), com diferença significativa em relação aos grupos I (15 µg) e IV (sem fentanil). Vômito foi mais frequente no grupo III em comparação com o grupo I ($p = 0,006$). A incidência de prurido foi significativamente maior ($p = 0,012$) nos grupos que receberam fentanil.

Conclusões: Entre as soluções estudadas, o emprego do fentanil na dose de 15 µg em associação a 10 mg de bupivacaína hiperbárica por via subaracnóidea proporcionou analgesia satisfatória e mínima incidência de efeitos adversos em pacientes submetidas a operação cesariana.

Autor correspondente:

E-mail: vanessahcarvalho74@gmail.com (V.H. Carvalho).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.03.030>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

O bloqueio subaracnóideo com bupivacaína hiperbárica é a técnica anestésica mais comumente usada em cesarianas eletivas e em situações de urgência e emergência devido a simplicidade e facilidade de realização, baixo custo e rápida instalação da anestesia, proporcionando analgesia e relaxamento muscular adequados para a realização do procedimento cirúrgico.¹⁻³ Entretanto, quando do seu uso isolado, são necessárias doses de 12 a 15 mg para a obtenção de níveis satisfatórios para a cirurgia e para evitar a dor visceral consequente da tração peritoneal no intraoperatório, e conseqüentemente, maiores serão os eventos adversos hemodinâmicos, como hipotensão arterial e prejuízo do bem-estar fetal.³ As doses de anestésicos locais podem ser reduzidas com o objetivo de evitar esses eventos adversos, provavelmente atribuídos às doses excessivas do anestésico local, porém, podem estar associadas com a maior necessidade de complementação analgésica no intraoperatório. A associação de doses baixas de bupivacaína com o fentanil, opioide lipofílico, tem sido proposta com a finalidade de melhorar a qualidade do bloqueio, prolongar a duração da analgesia e reduzir a incidência de náuseas e vômitos no intraoperatório.^{1,3}

Diversas doses de fentanil (2,5–50 µg) têm sido descritas na literatura em bloqueio espinhal para operação cesariana, sendo que na maioria dos estudos a dose utilizada foi de 25 µg.^{1,2,4,6} No entanto, o fentanil intratecal está implicado no aumento das necessidades de opioide no período pós-operatório, possivelmente devido à súbita tolerância ou hiperalgesia induzida por opióides e, complementando, um efeito teto foi observado com doses intratecais maiores que 0,25 µg/kg demonstrando que altas doses de fentanil intratecal não melhoram a qualidade da analgesia e aumentam os efeitos adversos.¹ Logo, os resultados quanto à eficácia do fentanil em associação aos anestésicos locais são variáveis, e uma significativa relação dose–efeito ainda não foi estabelecida. O objetivo deste estudo foi avaliar comparativamente a efetividade de diferentes doses de fentanil associadas a bupivacaína hiperbárica, na qualidade do bloqueio e nas repercussões maternas e neonatais, em gestantes submetidas a cesariana sob raquianestesia.

Métodos

Trata-se de estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, aprovado pelos comitês de pesquisa e ética da instituição e conduzido durante o período de novembro de 2017 a dezembro de 2018. Após assinatura de consentimento livre e esclarecido, foram incluídas gestantes a termo, submetidas ao parto cesáreo sob raquianestesia. Constituíram critérios de inclusão: idade igual ou superior a 18 anos; estado físico ASA (American Society of Anesthesiologists) 2 e 3; IMC inferior a 40 kg.m²; gestação igual ou superior a 37 semanas; com feto vivo e único. Critérios de exclusão: gestantes com doenças psiquiátricas; histórico de drogadição; diagnóstico de sofrimento fetal agudo ou crônico; contra-indicação de anestesia regional; história de hipersensibilidade aos fár-

macos empregados; administração prévia de opióides e/ou outros depressores do sistema nervoso central durante a internação atual.

O cálculo do tamanho amostral foi baseado nos resultados de Dahlgren et al,⁶ que demonstraram uma duração total da analgesia de 140 minutos para a combinação bupivacaína (12,5 mg) + fentanil (10 µg). O emprego de dose menor de bupivacaína (10 mg), diferentemente de preconizada por Dahlgren et al,⁶ deve-se à importância de se reduzir repercussões hemodinâmicas maternas e neonatais. Considerando uma diferença de duração de analgesia de aproximadamente 30 minutos ao redor da média (140 minutos) para cada grupo de comparação, assumindo essa diferença pelo teste *t* de Student, e considerando um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) e um poder de teste de 80% ($\beta = 0,20$), obteve-se uma amostra de 124 pacientes (31 casos em cada grupo), randomicamente alocados em um dos quatro grupos usando tabela de números gerada por computador (software SAS versão 9.2). Utilizou-se técnica de envelopes selados e o anestesiolegista que realizou o bloqueio e avaliou os parâmetros estudados desconhecia a solução empregada.

Nos quatro grupos, a bupivacaína hiperbárica a 0,5% foi empregada na dose de 10 mg (2 mL), associada às diferentes doses de fentanil. Em todos os grupos acrescentou-se solução fisiológica a 0,9% para obtenção de volume total de 3 mL. Os fármacos utilizados eram oriundos de um mesmo fabricante.

Formaram-se quatro grupos: grupo I, fentanil (15 µg–0,3 mL) + solução fisiológica 0,9% (0,7 mL); grupo II, fentanil (10 µg–0,2 mL) + solução fisiológica 0,9% (0,8 mL); grupo III, fentanil (7,5 µg–0,15 mL) + solução fisiológica 0,9% (0,85 mL); e grupo IV, solução fisiológica 0,9% (1,0 mL). Em todas as pacientes, além do bloqueio subaracnóideo foi introduzido cateter no espaço peridural (previamente) para eventual necessidade de complementação com AL nos casos de queixa no intraoperatório e para assegurar a anestesia adequada para a realização da cirurgia.

As parturientes estavam em jejum e não receberam medicação pré-anestésica. Na sala de cirurgia, todas foram monitorizadas continuamente com cardioscópio em derivação DII, monitor não invasivo de pressão arterial e oxímetro de pulso. Após o acesso venoso com cânula n° 18, antes da realização do bloqueio, foram infundidos 500 a 750 mL de solução de Ringer com lactato. Com as pacientes na posição sentada, realizou-se inicialmente a punção peridural com agulha Tuohy 16G, no interespaço L2–L3 e introduziu-se o cateter peridural em direção cefálica. O bloqueio subaracnóideo foi realizado com agulha Whitacre 27G ou Quincke 25G no interespaço L3–L4, e a solução anestésica injetada manualmente na velocidade de 1 mL.15s⁻¹, sem barbotagem. Após a realização do bloqueio, as gestantes foram colocadas em decúbito dorsal horizontal, utilizando-se a cunha de Crawford para o deslocamento do útero para a esquerda até o nascimento. Foi feita suplementação de oxigênio (2 a 3 L.min⁻¹) com auxílio de cateter nasal.

A hidratação foi mantida com solução de Ringer com lactato (10 mL.kg⁻¹.hora⁻¹).

Foram estudados os seguintes parâmetros: 1) latência do bloqueio sensitivo: tempo decorrido entre o término da injeção da solução anestésica no espaço subaracnóideo (avaliado a cada minuto) e perda da sensibilidade dolorosa à picada de agulha em T10; 2) nível máximo de bloqueio sensitivo: avaliado 20 minutos após o término da injeção da solução anestésica; 3) grau máximo do bloqueio motor: avaliado 20 minutos após o término da injeção da solução anestésica, de acordo com a escala de Bromage modificada: 0 = movimentação livre dos membros inferiores (nulo), 1 = capacidade de flexionar os joelhos e movimentar os pés, 2 = capacidade em flexionar apenas os pés, 3 = imobilidade completa dos membros inferiores, 4) tempo para regressão total do bloqueio motor: intervalo de tempo decorrido entre o término da injeção da solução no espaço subaracnóideo e a movimentação livre dos membros inferiores (0, nulo); 5) duração total da analgesia: intervalo de tempo decorrido entre o término da injeção da solução no espaço subaracnóideo e a queixa espontânea de dor (ENV ≥ 3) referida pela paciente; 6) qualidade de analgesia no intraoperatório avaliada de acordo com metodologia proposta por Lee et al⁷ distribuída em 4 graus: Excelente, sem queixas, confortável; Boa, pequeno desconforto, sem necessidade de medicações adicionais; Regular, desconfortável, porém controlável com o uso de medicações como benzodiazepínico e/ou opioides por via venosa; Ruim, impossível de controlar com fármacos por via venosa, sendo necessário emprego de lidocaína por via peridural através de cateter. Pacientes que referiram qualidade de analgesia excelente e boa foram categorizadas como analgesia satisfatória, e como insatisfatória quando considerada analgesia regular e ruim; 7) Parâmetros cardiocirculatórios e respiratórios maternos: pressão arterial média (PAM – mmHg), frequência cardíaca (FC – bpm), saturação de oxigênio (SpO₂ – %) foram avaliados nos seguintes momentos: antes do bloqueio (M0), imediatamente após o bloqueio (M1), a cada 5 minutos durante a cirurgia (M2), no final da cirurgia (M3). 8) Repercussões neonatais: avaliadas por meio do Índice de Apgar no 1º e 5º minutos. Os recém-nascidos foram avaliados no momento do nascimento, na sala de parto, e quando apresentaram tônus normal, respirando ou chorando, foram colocados no contato pele a pele, conforme rotina padrão do serviço de neonatologia do hospital; 9) Efeitos colaterais maternos: náuseas, vômitos, prurido; 10) Duração da cirurgia (minutos), tempo entre incisão e sutura da pele; e tempo para extração fetal (minutos), tempo entre a incisão da pele e o clampeamento do cordão umbilical.

Hipotensão arterial: definida como diminuição da pressão arterial média (PAM) maior que 20% do valor inicial nos primeiros 30 minutos após o bloqueio. Quando presente, foi tratada inicialmente com aumento da infusão de ringer com lactato e se persistente, com efedrina (5–10 mg – bolus venoso); Bradicardia: definida como diminuição da frequência cardíaca para valores abaixo de 50 batimentos por minuto e quando presente tratada com atropina (0,02 mg.kg⁻¹); Depressão respiratória: quando SaO₂ < 90% e frequência respiratória < 10 rpm.

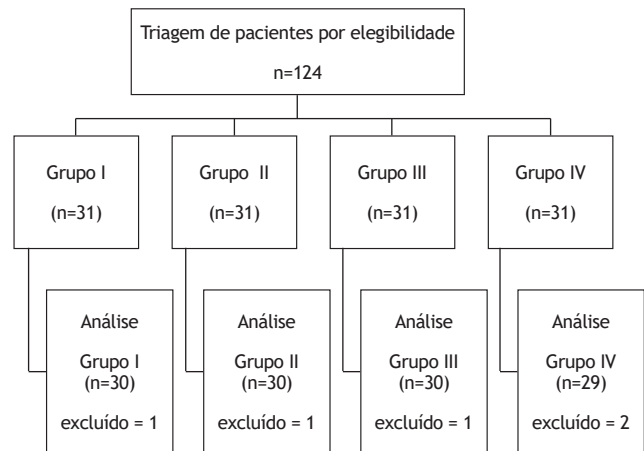


Figura 1 Fluxograma dos pacientes do estudo (CONSORT)

Foi padronizado o uso de tenoxicam (40 mg) e dipirona (30 mg.kg⁻¹), por via venosa, somente após a primeira referência de dor (ENV ≥ 3), durante a permanência na SRPA.

Estatística

A análise estatística foi realizada por intenção de tratamento. Para a análise das características das pacientes, tempo para desbloqueio motor, duração da analgesia e parâmetros cardiocirculatórios foi usado o teste de Kruskal-Wallis. O teste exato de Fisher foi utilizado para a distribuição das pacientes de acordo com o estado físico (ASA), latência do bloqueio sensitivo, qualidade de analgesia, nível de bloqueio sensitivo, grau de bloqueio motor. O teste qui-quadrado foi utilizado para comparação da qualidade de analgesia (satisfatória ou insatisfatória) entre os diferentes grupos; para a necessidade de uso de vasopressores e efeitos adversos maternos. Na análise estatística dos parâmetros cardiocirculatórios e respiratórios maternos, o momento M2 foi considerado a média dos valores médios obtidos em intervalos de 5 minutos durante os primeiros 30 minutos da cirurgia, e a cada 15 minutos após esse período. O nível de significância foi de 5% ($p < 0,05$). Todas as análises foram realizadas usando o programa computacional: The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.2. SAS Institute Inc, 2002–2008, Cary, NC, USA.

Resultados

Foram incluídas 124 pacientes aleatoriamente e igualmente distribuídas nos quatro grupos previamente descritos. Dentre os casos, cinco pacientes apresentaram falha de bloqueio, sendo dois do grupo IV e uma paciente de cada um dos demais grupos. Nessas pacientes, o procedimento foi realizado após a injeção pelo cateter de anestésico local (lidocaína a 2%), no espaço peridural. Em nenhum caso houve necessidade de anestesia geral. Foram incluídas na análise 119 grávidas (Figura 1). Com a perda de cinco casos, foi realizado um novo cálculo do poder de amostra

Tabela 1 Dados Demográficos e Parâmetros Cirúrgicos

Variáveis	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	p
Idade (anos)*	31,52 ± 5,76	31,32 ± 6,48	30,77 ± 7,39	26,97 ± 7,03	0,23
Peso (Kg)*	87,39 ± 16,04	83,74 ± 13,46	86,50 ± 14,16	83,80 ± 14,61	0,69
Altura (m)*	1,63 ± 0,07	1,63 ± 0,08	1,62 ± 0,06	1,63 ± 0,07	0,92
IMC (kg.m ⁻²)*	33,03 ± 5,55	31,42 ± 5,00	32,75 ± 4,95	31,40 ± 5,18	0,395
Duração da Cirurgia (min)*	83,0 ± 20,17	79,42 ± 20,55	70,39 ± 18,0	74,60 ± 19,61	0,125
Tempo para extração fetal (min)*	22,63 ± 9,29	21,16 ± 7,26	28,97 ± 7,10	21,50 ± 8,24	0,936

Valores expressos em Média ± DP

* Teste de Kruskal-Wallis

empregando o método de comparação entre os grupos fixando o nível de significância alfa ou erro tipo I em 5% (alfa = 0,05) com intervalo de confiança de 95%, usando o tamanho dos grupos (n = 119) e as proporções obtidas dos desfechos (qualidade de analgesia, prurido, náusea e vômito) nos 4 grupos de estudo. Obteve-se poder de 99,9% para qualidade de analgesia, 93,0% para prurido, 82,8% para náusea e 80,8% para vômito.

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação às características demográficas: peso, idade, altura, IMC, e estado físico (ASA). A análise comparativa entre os grupos quanto à duração da cirurgia e o tempo para extração fetal mostrou não haver diferença significativa entre eles, reduzindo-se assim o possível viés do procedimento cirúrgico neste trabalho (Tabela 1).

As características do bloqueio espinal encontram-se na Tabela 2. Não houve diferença significativa entre os grupos, em relação ao tempo de latência, nível máximo de bloqueio sensitivo e grau de bloqueio motor. O nível máximo de bloqueio sensitivo variou de T2 a T6, com predomínio de nível T4 nos quatro grupos, sem diferença significativa (p = 0,496). O grau de bloqueio motor variou de 0 a 3, com predomínio de grau 3 em todos os grupos. A duração da analgesia e o tempo para reversão completa do bloqueio motor (BROMAGE = 0) foram significativamente maiores (p < 0,001) em todas as pacientes cuja solução anestésica continha fentanil (grupos I, II e III), em relação à aquelas que receberam apenas anestésico local (grupo IV). Os gráficos 1 e 2 do tipo boxplot, ilustram a análise dos valores observados para essas variáveis.

Quanto à qualidade da analgesia (Tabela 3), os grupos que receberam solução contendo fentanil (grupos I, II e III) apresentaram maior número de pacientes com anestésias classificadas como “Excelente”, sendo 25 (83,33%), 22 (73,33%), 18 (60%), respectivamente. No grupo IV, 7 (24,13%) referiram analgesia excelente. Houve diferença significativa entre os grupos que receberam fentanil em relação ao grupo controle (p < 0,001). Já a análise estatística entre os grupos que receberam fentanil mostrou: I vs II (p = 0,792); I vs III (p = 0,187); II vs III (p = 0,618), sem diferença significativa.

Analgesia satisfatória (excelente e boa) foi obtida e com significância estatística nos grupos I, II e III em relação ao grupo IV (p < 0,001); analgesia insatisfatória (regular e ruim) foi observada em 21 (72,41%) pacientes do grupo

sem fentanil. Todas as pacientes com anestesia classificada como “Regular” receberam fentanil e/ou midazolam por via venosa. Nas pacientes em que a anestesia foi classificada como “Ruim” houve necessidade do emprego de lidocaína 2% (100 mg) pelo cateter peridural.

Não houve repercussões materno-fetais atribuíveis à anestesia em nenhum dos grupos. Na análise individual dos valores de PAM, observou-se hipotensão arterial, em algum momento do período intraoperatório, em 19, 19, 17 e 20 pacientes nos grupos I, II, III e IV, respectivamente, corrigida com aumento da infusão de ringer lactato e amina vasopressora. A necessidade de uso de vasopressor foi semelhante entre os grupos (p = 0,879). Não foi observado nenhum episódio de bradicardia. Os valores médios para a frequência respiratória e saturação periférica de oxigênio mantiveram-se maiores do que 10 movimentos por minuto e entre 95 e 100%, respectivamente, e foram semelhantes nos quatro grupos. Em todos os grupos, os índices de Apgar variaram entre 7 a 10 e 8 a 10 no 1º minuto e no 5º minuto, respectivamente.

A incidência de prurido foi significativamente maior (p = 0,012) nos grupos que receberam fentanil em relação ao grupo sem fentanil.

Náuseas ocorreram mais frequentemente nos grupos II (18 pacientes) e III (20 pacientes), em relação aos grupos I (9 pacientes) e IV (12 pacientes). A análise estatística mostrou diferença significativa entre os grupos I e II (p = 0,02) e I e III (p = 0,005). Vômito foi mais frequente no grupo III (9 pacientes), com diferença significativa (p = 0,006) em relação ao grupo I (1 paciente).

Discussão

Proporcionar anestesia adequada com segurança materno-fetal é de grande importância na seleção da técnica anestésica de partos cesáreos, sendo normalmente realizada sob bloqueio espinal com várias associações de anestésico local e analgésicos por via subaracnóidea. Por ser um estudo realizado em hospital de ensino, onde os procedimentos cirúrgicos são frequentemente conduzidos por médicos em especialização, com maior duração do tempo cirúrgico, optou-se também pela passagem de cateter no espaço peridural. Essa conduta visava a possibilidade de complementação com anestésico local quando, no intraoperatório, houvesse queixa espontânea de dor (ENV > 3) pela paciente.

Tabela 2 Características do Bloqueio Espinhal

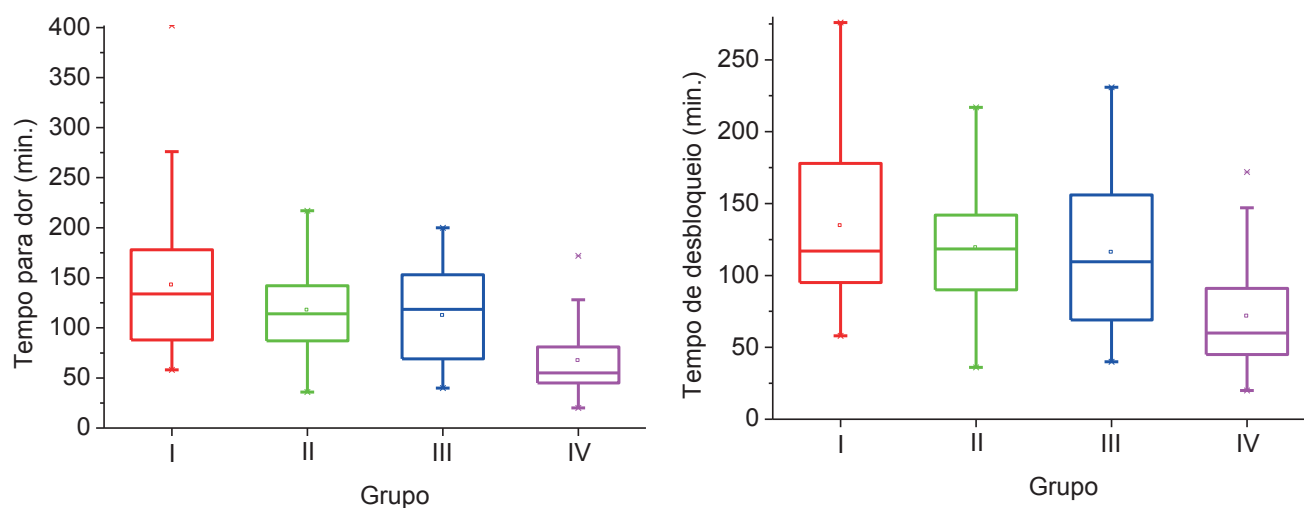
Variáveis	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	p
Latência do bloqueio sensitivo (min)*	1,65 ± 0,71	1,65 ± 1,08	1,90 ± 1,04	2,06 ± 0,96	0,125
Grau de bloqueio motor*	2,94 ± 0,25	2,87 ± 0,43	2,87 ± 0,43	2,83 ± 0,59	0,949
Nível de bloqueio sensitivo*	4,13 ± 1,02	4,00 ± 1,26	3,94 ± 0,96	4,33 ± 1,06	0,49
Tempo para Desbloqueio Motor (min)*	134,47 ± 50,23	119,07 ± 36,88	115,83 ± 50,99	71,45 ± 38,07	< 0,001
Duração de Analgesia (min)*	142,50 ± 69,99	117,27 ± 37,09	112,03 ± 49,99	67,00 ± 35,37	< 0,001

I,II,III≠IV

I,II,III≠IV

Valores expressos em Média ± DP

* Teste de Kruskal-Wallis

**Figura 2** Gráficos 1 e 2. Tempos para duração de analgesia e desbloqueio motor (minutos)**Tabela 3** Qualidade de Analgesia

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	Total
Excelente	25 (83,33%)	22 (73,33%)	18 (60,00%)	7 (24,13%)	72
Bom	1 (3,33%)	2 (6,66%)	3 (10,00%)	1 (3,44%)	7
Regular	2 (6,66%)	3 (10,00%)	7 (23,33%)	9 (31,03%)	21
Ruim	2 (6,67%)	3 (10,00%)	2 (6,66%)	12 (41,37%)	19
Total	30	30	30	29	119

Valores expressos em numero total (n°) e frequência (%)

* Teste exato de Fisher: p < 0,001

A bupivacaína é o anestésico local comumente utilizado para a prática do bloqueio subaracnóideo em grávidas, entretanto, seu emprego isolado em baixas doses (7,5–10 mg), tem se mostrado insuficiente para promover adequada analgesia cirúrgica, com incidência de dor em torno de 71%, sendo necessário, portanto, o uso de doses maiores para evitar a dor visceral, náusea e vômito, decorrentes da tração peritoneal que possam ocorrer nesse tipo de procedimento.^{1-3, 7-10} No entanto, o emprego de altas doses de bu-

pivacaína constitui um dos principais fatores responsáveis pela alta incidência de hipotensão arterial (50–85%), assim como outros fatores envolvidos na dispersão cefálica dos anestésicos locais no líquido cefalorraquidiano e a infusão de ocitocina.^{7,8,10}

Apesar de diferentes estudos avaliarem benefícios, riscos e doses adequadas de fentanil associadas à bupivacaína por via subaracnóidea para procedimento obstétrico, seus resultados ainda são controversos. A adição de opioides à

bupivacaína por via subaracnóidea pode mostrar vantagens clínicas, tais como melhorar a qualidade da analgesia intraoperatória e prolongar a analgesia pós-operatória, no entanto, potenciais desvantagens do seu emprego, como prurido, sedação, retenção urinária e depressão respiratória devem ser consideradas.^{1,11-13} Opióides lipossolúveis, como o fentanil, apesar da menor difusão rostral em relação aos hidrossolúveis, podem ser responsáveis por casos de depressão respiratória quando do emprego por via intratecal em grávidas, o que pode ser justificado pelo fato de ter seus efeitos potencializados pela progesterona e opióides endógenos, que se encontram elevados nessas pacientes.¹³ Neste estudo, os quatro grupos se comportaram de maneira semelhante em relação à função respiratória, não havendo nenhum caso de depressão respiratória, resultado semelhante ao descrito por outros autores.^{1,6,7}

A ocorrência de náuseas e/ou vômitos foi mais frequente nos grupos que receberam menores doses de fentanil, em comparação ao que recebeu a maior dose de opioide. Este achado vai ao encontro do descrito por outros autores que observaram que a adição de fentanil intratecal reduz a incidência desses efeitos no intraoperatório.^{1,6} Entretanto, em nosso estudo, apesar da maior dose de fentanil subaracnóidea (15 µg) ter cursado com menor incidência de náuseas e vômitos, no grupo placebo também foi observado o mesmo achado, podendo-se atribuir ao fato de se ter empregado a lidocaína pelo cateter peridural, melhorando a qualidade de analgesia, característica importante para proteção desses eventos adversos.

Posto que a presença de náuseas e vômitos durante a operação cesariana seja considerada relevante e principalmente relacionada à exteriorização uterina e tração peritoneal, tem sido correntemente descrito que opióides por via intratecal podem conferir proteção contra esses efeitos adversos.^{1,6,14,15} Dahl et al.¹⁵ mostraram que a incidência de náusea e vômito não aumentou com o uso de fentanil e sufentanil, assim como outros autores descreveram que o uso de antieméticos foram necessários somente em pacientes quando do uso isolado de anestésico local.⁶

Embora não seja suficientemente evidente a relação da ocorrência de prurido com a dose de fentanil, esta tem sido uma queixa frequente nos pacientes que receberam esse fármaco por via intratecal.^{1,6,10-13,16-27} Aproximadamente 80% dos pacientes que recebem opioide lipossolúvel por via intratecal relatam prurido, o qual em alguns casos é descrito como grave e estressante.²⁷⁻³⁰ Neste estudo, a ocorrência de prurido foi semelhante nos grupos que receberam as diferentes doses de fentanil, não sendo, portanto, como descrito por muitos autores, um efeito dose-dependente.^{1,6,10,15} Dahl et al.¹⁵ demonstraram, em estudo retrospectivo que incluiu 485 pacientes, que a incidência de prurido é alta, mas similar com as diferentes doses de opióides.

Alterações hemodinâmicas durante a operação cesariana sob anestesia espinal com bupivacaína hiperbárica podem ser atribuídas à dispersão da bupivacaína no espaço subaracnóideo, a qual pode estar facilitada pelas alterações inerentes à gravidez. Essas alterações podem causar significativa morbimortalidade materna e efeitos deletérios no produto

conceptual, cuja incidência e gravidade dependem da extensão do bloqueio, do volume sanguíneo circulante e da compressão aorto-cava.^{9,10} Em nosso estudo, apesar dos altos níveis de bloqueio sensitivo (T4) obtidos, essas alterações não foram significativas, e quando ocorreram, foram controladas pelo deslocamento do útero para a esquerda, expansão volêmica e efedrina intravenosa, estratégias empregadas para a prevenção da hipotensão arterial relacionada ao bloqueio espinal.^{3,10} Nas doses utilizadas, o fentanil não causou alteração na vitalidade dos recém-nascidos, constatado pelo índice de Apgar maior que 7 no 1º e 5º minutos, resultados já observados anteriormente e que confirmam a segurança da associação dos fármacos empregados.^{10,17,20,23}

Apesar da alta lipossolubilidade do fentanil estar associada à grande afinidade por receptores µ, constituindo características farmacocinéticas capazes de explicar a diminuição no tempo de latência dos anestésicos locais e rápida instalação do bloqueio sensitivo, os resultados dos estudos são divergentes. Neste estudo, o tempo para instalação do bloqueio sensitivo não diferiu entre os grupos, resultado já descrito por outros autores.^{1,2,16}

O tempo para reversão completa do bloqueio motor foi semelhante em todas as pacientes cuja solução anestésica continha fentanil, mas significativamente maior em relação às pacientes do grupo que recebeu somente anestésico local, demonstrando a importância do opioide quando empregadas menores doses de bupivacaína.⁹

Como previamente demonstrado por outros autores, o uso de fentanil se mostrou significativamente importante para melhorar a qualidade da anestesia, bem como para o prolongamento do tempo de analgesia em todas as pacientes em que foi utilizado.^{1,2,6} A melhor qualidade de anestesia nos pacientes que receberam opióides, como já descrita por outros autores, pode resultar de um sinergismo entre os dois fármacos por atuação em sítios distintos. Os opióides, quando administrados por via intratecal, além de atuarem em receptores específicos da medula espinal, possuem fraca atividade anestésica local, porém, são capazes de aumentar a sua atividade antinociceptiva.^{13,20} Os tempos médios de analgesia nos grupos em que foi usado opioide foram semelhantes, observando-se um aumento de quase 100% na duração da analgesia em relação ao encontrado no grupo que não recebeu fentanil.

Portanto, diferentemente do descrito por outros autores que não obtiveram analgesia adequada com doses inferiores a 10 µg de fentanil,⁴ nosso trabalho demonstra que doses tão baixas como 7,5 µg desse opioide proporcionaram analgesia satisfatória em pacientes submetidas à cesariana sob raqui-anestesia, o que também foi descrito por outros autores.² Com essa dose menor de fentanil, observou-se que, das 30 pacientes do grupo, 21 apresentaram qualidade de anestesia classificada como “excelente” e “boa” e a duração da analgesia foi semelhante à obtida nos outros dois grupos que receberam as maiores doses de opioide. No entanto, embora a qualidade da anestesia tenha se mostrado satisfatória, nos grupos que receberam doses menores de fentanil, a ocorrência de náuseas e vômitos foi mais significativa em relação ao grupo que recebeu a maior dose desse opioide.

Em nosso estudo, não utilizamos a dose de 25 µg de fentanyl intratecal em outro grupo pelo fato de a literatura já ter descrito que doses menores de fentanil intratecal poderiam ser eficazes em relação à analgesia associada à redução de efeitos adversos como náuseas, vômitos e prurido. Em concordância também ao fatodescrito sobre o do fentanil intratecal estar tar implicado no aumento das necessidades de opioide no período pós-operatório, possivelmente devido à súbita tolerância ou hiperalgesia induzida por opióides e, a um provável efeito teto observado com doses intratecais maiores que 0,25 µg/kg enfatizando que altas doses de fentanil intratecal não melhoram a qualidade da analgesia e aumentam os efeitos adversos.¹ O ideal, portanto, seria uma dose adequada de fentanil intratecal que proporcionasse uma qualidade de analgesia eficaz com menores efeitos adversos.

Os resultados deste estudo demonstram que o fentanil na dose de 15 µg associado a 10 mg de bupivacaína hiperbárica por via subaracnóidea em operação cesariana mostrou-se eficaz, proporcionando anestesia adequada, com baixa ocorrência de náuseas e vômitos e maior segurança materno-fetal.

Referências

- Uppal V, Retter S, Casey M, Sancheti S, Matheson K, McKeen DM. Efficacy of Intrathecal Fentanyl for Cesarean Delivery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials With Trial Sequential Analysis. *Anesth Analg*. 2020;130(1): 111-125.
- Hunt CO, Naulty JS, Bader AM, Hauch MA, Vartikar JV, Datta S, et al. Perioperative analgesia with subarachnoid fentanyl bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology*, 1989; 71: 535 -540.
- Uppal V, McKeen DM. Strategies for prevention of spinal-associated hypotension during Cesarean delivery: Are we paying attention? *Can J Anaesth*. 2017t;64:991-996.
- Chu CC, Shu SS, Lin SM, Chu NW, Leu YK, Tsai SK, et al. The effect of intrathecal bupivacaine with combined fentanyl in cesarean section. *Acta Anaesthesiol Sin*. 1995;33:149-54.
- Ben-David B, Solomon E, Levin H, Admoni H, Goldik Z. Intrathecal fentanyl with small-dose dilute bupivacaine: Better anesthesia without prolonging recovery. *Anesth Analg*. 1997;85:560-5.
- Dahlgren G, Hultstrand C, Jakobsson J, Norman M, Eriksson EW, Martin H. Intrathecal sufentanyl, fentanyl, or placebo added to bupivacaine for cesarean section. *Anesth Analg*. 1997;85:1288-93.
- Lee JH, Chung KH, Lee JY, Chun DH, Yang HJ, Ko TK, et al. Comparison of fentanyl and sufentanyl added to 0.5% hyperbaric bupivacaine for spinal anesthesia in patients undergoing cesarean section. *Korean J Anesthesiol*. 2011;60:103-8.
- Sibilla C, Albertazz P, Zatelli R, Martinello R. Perioperative analgesia for caesarean section: comparison of intrathecal morphine and fentanyl alone or in combination. *Int J Obstet Anesth*. 1997;6:43-8.
- S, Yegin A, Kayacan N, Yilmaz M, Coskunfirat N, Karsli B. Effects of hyperbaric spinal ropivacaine for caesarean section: with or without fentanyl. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22:457-61.
- Braga Ade F, Braga FS, Hirata ES, Pereira RI, Frias JA, Antunes IF. Association of lipophilic opioids and hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia for elective cesarean section. *Randomized controlled study*. *Acta Cir Bras*. 2014;29:752-8.
- Gauchan S, Thapa C, Prasai A, Pyakurel K, Joshi I, Tulachan J. Effects of intrathecal fentanyl as an adjunct to hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia for elective caesarean section. *Nepal Med Coll J*. 2014;16:5-8.
- Venkata HG, Pasupuleti S, Pabba UG, Porika S, Talari G. A randomized controlled prospective study comparing a low dose bupivacaine and fentanyl mixture to a conventional dose of hyperbaric bupivacaine for cesarean section. *Saudi J Anaesth*. 2015;9:122-7.
- Karaman S, Kocabas S, Uyar M, Hayzaran S, Firat V. The effects of sufentanyl or morphine added to hyperbaric bupivacaine in spinal anaesthesia for caesarean section. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 285-291.
- Karaman S, Günösen I, Uyar M, Biricik E, Firat V. The effects of morphine and fentanyl alone or in combination added to intrathecal bupivacaine in spinal anesthesia for cesarean section. *AĞRI* 2011;23:57-63.
- Dahl JB, Jeppesen IS, Jørgensen H, Wetterlev J, Møiniche S. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 1999;91:1919-27.
- Weigl W, Bierylo A, Wielgus M, Krzemień-Wiczyńska S, Szymusik I, Kolacz M, et al. Analgesic efficacy of intrathecal fentanyl during the period of highest analgesic demand after cesarean section: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:3827
- Ali MA, Ismail S, Sohaib M, Aman A. A double-blind randomized control trial to compare the effect of varying doses of intrathecal fentanyl on clinical efficacy and side effects in parturients undergoing caesarean section. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2018;34:221-226
- Choi DH, Ahn HJ, Kim MH. Bupivacaine-sparing effect of fentanyl in spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25(3):240-5.
- Siddik-Sayyid SM, Aouad MT, Jalbout MI, Zalaket MI, Berzina CE, Baraka AS. Intrathecal versus intravenous fentanyl for supplementation of subarachnoid block during cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2002 Jul; 95(1):209-13
- Braga AFA, Frias JAF, Braga FSS, Pinto DRS. Anestesia espinal com 10 mg de bupivacaína hiperbárica associada à 5 µg de sufentanil para cesariana. *Estudo de diferentes volumes*. *Rev Bras Anesthesiol*, 2010;60:121-129.
- Cowan CM, Kendall JB, Barclay PM, Wilkes RG. Comparison of intrathecal fentanyl and diamorphine in addition to bupivacaine for caesarean section under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2002; 89:452-8
- Pedersen H, Santos AC, Steinberg ES, Schapiro HM, Harmon TW, Finster M. Incidence of visceral pain during cesarean section: the effect of varying doses of spinal bupivacaine. *Anesth Analg*. 1989;69:46-9.
- Armstrong S, Fernando R. Side Effects and Efficacy of Neuraxial Opioids in Pregnant Patients at Delivery: A Comprehensive Review. *Drug Saf*. 2016;39:381-99.
- Palmer CM. Early respiratory depression following intrathecal fentanyl-morphine combination. *Anesthesiology*. 1991;74:1153-5.
- Jayaram A, Carp H. Progesterone-mediated potentiation of spinal sufentanyl in rats. *Anesth Analg*. 1993;76:745-50.
- Bano F, Sabbar S, Zafar S, Rafeeq N, Iqbal MN, Haider S, et al. Intrathecal fentanyl as adjunct to hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia for caesarean section. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2006;16:87-90.

27. Jain K, Grover VK, Mahajan R, Batra YK. Effect of varying doses of fentanyl with low dose spinal bupivacaine for caesarean delivery in patients with pregnancy-induced hypertension. *Int J Obstet Anesth.* 2004;13:215-20.
28. Viscomi CM, Rathmell JP, Mason SB, Livermore M, Schapiro H. Analgesic efficacy and side effects of subarachnoid sufentanyl-bupivacaine administered to women in advanced labor. *Reg Anesth.* 1996;21:424-9.
29. Ginosar Y, Birnbach DJ, Shirov TT, Arheart K, Caraco Y, Davidson EM. Duration of analgesia and pruritus following intrathecal fentanyl for labour analgesia: no significant effect of A118G μ -opioid receptor polymorphism, but a marked effect of ethnically distinct hospital populations. *Br J Anaesth.* 2013;111:433-44.
30. A de F de Assunção Braga, F S da Silva Braga, GM Braga Potério, RI Costa Pereira, E Reis, E Cremonesi. Sufentanyl added to hyperbaric bupivacaine for subarachnoid block in Caesarean section. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 631-635.