

## COMUNICAÇÃO BREVE

# Efeitos da profilaxia com aminofilina e dexametasona na cefaleia após raquianestesia em cesariana: ensaio clínico randomizado

Seyyed Mohammadreza Razavizadeh<sup>a</sup>, Mehdi Ebneenasir<sup>a</sup>, Mojtaba Sehat<sup>b</sup>, Alireza Pouramini<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

<sup>b</sup> Kashan University of Medical Sciences, Center Head of Community Medicine Department Kashan Trauma Research, Kashan, Iran

<sup>c</sup> Isfahan University of Medical Science, School of Medicine, Isfahan, Iran

Recebido em 11 de abril de 2021; aceito em 27 de novembro de 2021

Disponível online em 20 de dezembro de 2021.

O termo “cefaleia pós-punção dural” (CPPD) refere-se a uma cefaleia que foi confirmada usando a terceira versão da classificação internacional de cefaleias. Ocorre após uma punção lombar (PL), piora na posição sentada ou em pé e resolve com o relaxamento e a deitada<sup>1</sup>. Muitos medicamentos foram investigados em um projeto de ensaio clínico para prevenir e tratar esse tipo de dor de cabeça. O mecanismo dominante é um bloqueio no vazamento do LCR. A posição prona também reduz as dores de cabeça por diminuir a pressão no espaço subaracnóideo<sup>2</sup>.

No entanto, nenhum estudo foi realizado sobre o efeito da profilaxia com aminofilina e dexametasona na cefaleia após raquianestesia na cesariana. Em relação à alta incidência dessa complicação em pacientes submetidas à cesariana com raquianestesia e à falta de aprovação de uma droga definitiva para a profilaxia, bem como relatos limitados sobre o efeito da aminofilina e achados controversos sobre o efeito da dexametasona, temos de-

cidiram desenhar este estudo para comparar os efeitos da dexametasona e da aminofilina na prevenção da cefaleia após raquianestesia na cesariana.

O presente ensaio clínico randomizado e duplo-cego foi realizado de novembro de 2017 a novembro de 2018 com o código IRCT20180429039459N1 e IR.KAUMS.MEDNT.REC.1396.50 Número de registro do ensaio clínico em 180 pacientes elegíveis de 18 a 45 anos na American Society of Anesthesiologists (ASA) estado físico I-II que foram submetidos à cesariana eletiva com raquianestesia pela primeira vez no Hospital Shahid Beheshti em Kashan, Irã. De acordo com os resultados de outros estudos, que determinaram a presença de dor nos grupos dexametasona (15,4%) e placebo (6,2%)<sup>3</sup>, e dada a frequência de dor nos grupos aminofilina (31,7%) e controle (5%) foi e no outro estudo<sup>4</sup>, o tamanho da amostra foi comparado ao nível de dor nos dois grupos de dexametasona e aminofilina, que exigiram o maior tamanho amostral. O tamanho da amostra

**Autor correspondente:**

E-mail: alirezapouraminiarpa@gmail.com (A. Pouramini).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.11.012>

© 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/>)

**Tabela 1** Média e desvio padrão da idade e IMC nos pacientes estudados com base no tipo de intervenção, Frequência do tipo de intervenção nos pacientes estudados com base na incidência de cefaleia, início da dor pós-operatória, uso de analgésicos e frequência de tentativas de raqui anestesia e relação entre a gravidade da cefaleia com base em grupos de intervenção em modelo de regressão.

Variáveis	Tipo de intervenção				Valor p
	Aminofilina	Dexametasona	Placebo		
Idade	Média Desvio Padrão	27,43 5,08	27,57 4,68	28,30 4,70	0,571
IMC	Média Desvio Padrão	27,40 4,07	25,17 3,85	25,68 3,43	0,367
Cefaleia	Sim Não	Frequência 7 53	Frequência 11 49	Frequência 13 47	Porcentagem 21,7 78,3
Grvidade da cefaleia	3,00 4,00 5,00 6,00	Porcentagem 11,7 88,3	Porcentagem 28,6 71,4	Porcentagem 0 18,2 81,8	Porcentagem 0 7,7 92,3
O início da dor de cabeça pós-operatória	4 horas 12 horas 24 horas 48 horas 5 dias 7 dias	Porcentagem 0 0 85,7 14,3 0 0	Porcentagem 0 0 18,2 27,3 36,4 18,2	Porcentagem 3 5 5 0 0 0	Porcentagem 23,1 38,5 38,5 0 0 0
Uso de analgésicos	Ópio AINE	31 29	30 30	30 30	50 50
Tentativas de raqui anestesia	1 2	55 5	55 5	54 6	90 10
	Modelo	Coeficientes <sup>a</sup>			T
		Coeficientes não padronizados			Coeficientes padronizados
	B	Erro padrão	Beta		
Aminofilina e placebo	Dose	2,610	0,211	12,371	<0,001
	Grupo de intervenção	1,104	0,085	13,035	<0,001
Dexametasona e placebo	Dose	2,608	0,362	7,207	<0,001
	Grupo de intervenção	1,105	0,140	7,907	<0,001
Aminofilina e Dexametasona	Dose	2,610	0,356	7,328	<0,001
	Grupo de intervenção	1,104	0,212	5,217	<0,001

DP - Desvio Padrão

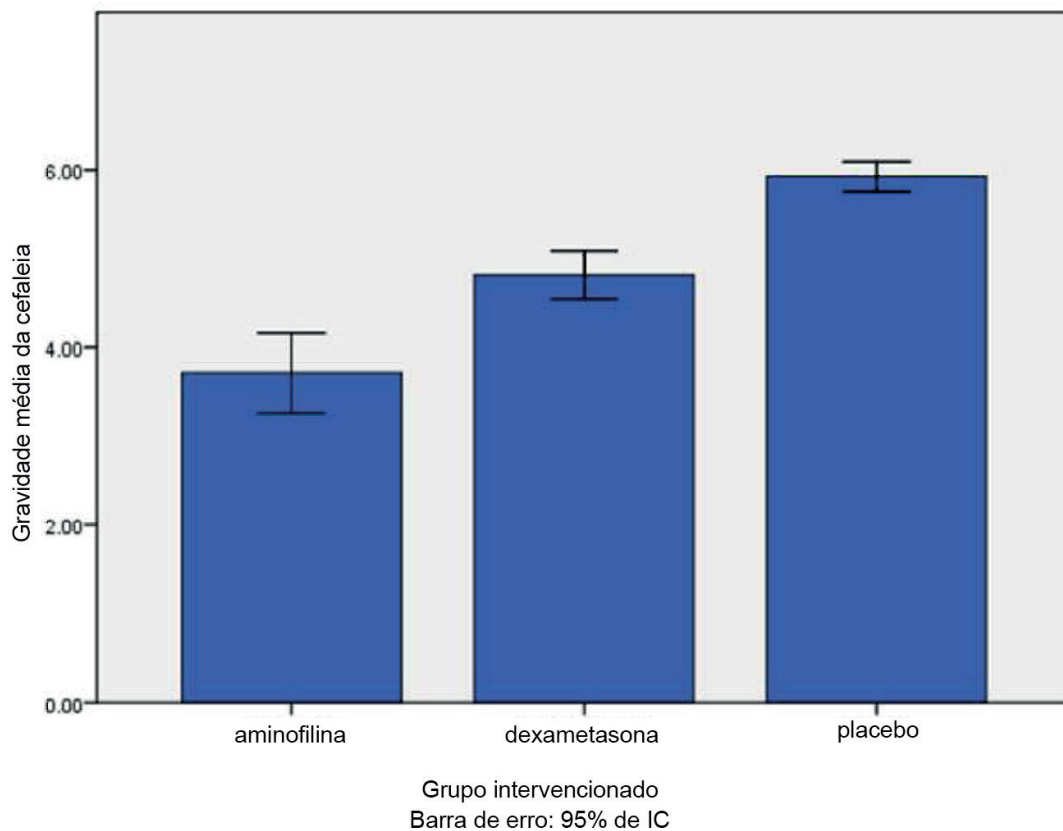
a Variável dependente: gravidade da dor de cabeça

em cada grupo foi calculado em 60 para uma precisão de 5% e um intervalo de confiança de 95%. Os critérios de inclusão foram todas as gestantes com idade entre 18 e 45 anos submetidas à cesariana eletiva pela primeira vez com raquianestesia. Os critérios de exclusão foram: história de cefaleias e enxaquecas prévias, presença de problemas psiquiátricos, pré-eclâmpsia, distúrbios de coagulação, neuropatia periférica, distúrbios da medula espinhal, história de cirurgia prévia com raquianestesia, história de uso de drogas e medicamentos nas 24 horas anteriores à cesariana, história de úlcera péptica, arritmia e convulsões, raquianestesia convertida em anestesia geral, história de alergia à aminofilina ou dexametasona e história de diabetes.

Após a admissão dos pacientes, o consentimento informado foi obtido e, em seguida, eles foram divididos em um dos grupos aminofilina, dexametasona ou placebo usando o método de randomização em bloco permutado. Uma escala visual analógica (EVA) foi ensinada aos pacientes. Uma escala de resposta psicométrica subjetiva foi usada para medir fenômenos comportamentais ou fisiológicos distintos, como a dor, com base em um gradiente numérico linear de 0 a 10 graus. Todos os pacientes receberam 7 ml de solução de Ringer em bolus por kg de peso corporal. A mesma pessoa realizou raquianestesia com agulha cortante G25 através dos es-

paços intervertebrais L4–L5 ou L3–L4 e com 12,5 mg de bupivacaína hiperbárica 0,5% com abordagem mediana para todos os pacientes. Após o nascimento do recém-nascido e o clampamento do cordão umbilical, a aminofilina na dose de 1,5 mg/kg<sup>-1</sup> e a dexametasona na dose de 0,1 mg/kg<sup>-1</sup> com volume final de 5 ml com soro fisiológico foram infundidas lentamente por via intravenosa nos pacientes nos respectivos grupos. O terceiro grupo também recebeu 5 ml de solução salina normal por via intravenosa como placebo. A frequência de tentativas de realizar raquianestesia, idade, índice de massa corporal (IMC), tipo e a dose de analgésicos consumidos no hospital e em casa foram registrados. Os pacientes foram questionados sobre a presença ou ausência de cefaleia e, se presente, a qualidade, tipo e gravidade da cefaleia em 6, 12, 24 e 48 horas, 5 e 7 dias após a cirurgia, e as informações foram registradas. O paciente e o investigador desconheciam os grupos de estudo e o tipo de medicamento recebido. O tratamento necessário foi aplicado adequadamente na presença de dores de cabeça em termos de gravidade. A EVA foi usada para registrar a gravidade da cefaleia da seguinte forma: Pontuação 0 para ausência de dor, 1-3 para dor leve, 4-6 para dor moderada e 7-10 para dor intensa.

Todos os participantes do estudo foram informados sobre os fundamentos e objetivos da pesquisa, a confi-



**Figura 1** Distribuição média e desvio padrão da gravidade da cefaleia nos pacientes estudados com base no tipo de intervenção.

dencialidade dos dados e a não menção do nome do questionário. Além disso, eles poderiam se recusar voluntariamente a participar do estudo. Os achados do estudo foram analisados pelo SPSS 16 utilizando medidas de tendência central e dispersão. Com base na distribuição, os dados foram exibidos em gráficos e tabelas associados. As diferenças nas variáveis entre os três grupos, de acordo com a distribuição, foram medidas pelos testes Qui-quadrado, ANOVA ou Kruskal-Wallis. O teste Qui-quadrado foi utilizado para comparação intergrupos, e o tempo de incidência entre os três grupos foi comparado por análise de sobrevivência. O nível de significância considerado foi de 0,05.

A média geral de idade dos pacientes foi de  $27,43 \pm 5,8$ , e a média geral de IMC foi de  $24,77 \pm 4,97$ . Os resultados detalhados de idade e IMC são apresentados na Tabela 1. A Tabela 1 não mostra diferença significativa entre idade ( $p = 0,571$ ) e IMC ( $p = 0,367$ ), dependendo do tipo de intervenção nos pacientes, sendo os pacientes homogêneos e comparável a este respeito.

Este estudo mediu a frequência dos tipos de intervenção nos pacientes estudados com base na incidência de cefaleia, início da dor pós-operatória, analgésicos e frequência de tentativas de raqui-anestesia; os resultados são apresentados na Tabela 1. Conforme demonstrado na Tabela 1, não há relação significativa entre o tipo de intervenção e a incidência de cefaleia, entre o tipo de intervenção e o medicamento utilizado, e entre o tipo de intervenção e a frequência de tentativas de raqui-anestesia. No entanto, existe uma relação significativa entre o tipo de intervenção e o início da cefaleia pós-operatória, cujo início é mais rápido no grupo placebo e mais tardio no grupo dexametasona. Este estudo examinou a relação entre a gravidade da cefaleia e o tipo de intervenção em pacientes cujos resultados são apresentados na Figura 1. Os achados deste estudo mostraram uma relação significativa entre a gravidade da cefaleia e o tipo de intervenção nos pacientes estudados ( $p < 0,001$ ), com a maior cefaleia gravidade no grupo placebo e a menor gravidade da dor de cabeça no grupo aminofilina.

De acordo com os achados, não houve diferença significativa entre os três grupos na taxa de indução de cefaleia no modelo de regressão logística ( $p = 0,150$ ). Ao eliminar o efeito da idade, IMC, frequência de tentativas e tipo de medicamento utilizado, ainda não houve diferença significativa na indução da cefaleia entre os três grupos ( $p = 0,115$ ). Neste estudo, a relação entre a gravidade da cefaleia em diferentes grupos de intervenção foi estudada pelo modelo de regressão apresentado na Tabela 1. Os achados mostraram que o grupo placebo teve uma cefaleia maior de 1.104 unidades do que o grupo aminofilina, e essa diferença foi significativa ( $p < 0,001$ ). O grupo placebo apresentou maior intensidade da dor do que o grupo dexametasona (1,105 unidades), e essa diferença foi significativa ( $p < 0,001$ ). O grupo dexametasona também apresentou maior intensidade de dor do que o grupo aminofilina (1,104), e essa diferença foi significativa ( $p < 0,001$ ).

Nosso estudo mostrou que a administração intravenosa de aminofilina e dexametasona, em comparação com placebo, reduziu significativamente a cefaleia após raqui-anestesia em pacientes submetidos à raqui-anestesia. A gravidade da cefaleia também foi significativamente menor em pacientes tratados com aminofilina do que em pacientes tratados com dexametasona. Sugere-se que estudos futuros comparem os efeitos da dexametasona e da aminofilina na cefaleia após raqui-anestesia em cesariana com amostras maiores, diferentes doses de terapia, em combinação e isoladamente. A utilização de um método para aumentar a acurácia da infusão no espaço peridural, principalmente na taxa de incidência de cefaleia intensa, pode ser uma sugestão para estudos futuros.

## Aprovação ética

Todos os procedimentos realizados em estudos envolvendo participantes humanos seguiram os padrões éticos do comitê de pesquisa institucional e nacional e a Declaração de Helsinque de 1964 e suas alterações posteriores ou padrões éticos comparáveis. O Comitê de Bioética aprovou o estudo da Universidade Médica de Kashan (Nº IRCT20180429039459N1). Consentimento para participar: O consentimento informado foi obtido de todos os participantes individuais incluídos no estudo. Consentimento para publicação: Os pacientes assinaram o consentimento informado sobre a publicação de seus dados. Disponibilidade de dados e material: Os dados que suportam os achados deste estudo estão disponíveis com o autor correspondente mediante solicitação razoável.

## Financiamento

Número IRB: IRCT20180429039459N1

Número de registro do ensaio clínico: IR.KAUMS.MED-NT.REC.1396.50.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Materiais complementares

O material suplementar associado a este artigo pode ser encontrado na versão online em doi: 10.1016/j.bjane.2021.11.012.

## Referências

1. Kamm K, Förderreuther S. Post-dural puncture headache. *Nervenarzt* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Oct 16];92(6):611-21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34046723/>
2. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Roqué i Figuls M, Muñoz L, Bonfill Cosp X. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache [Internet]. Vol. 2016, *Cochrane Database*

- of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2016 [cited 2021 Oct 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26950232/>
3. Yousefshahi F, Dahmardeh AR, Khajavi M, Najafi A, Khashayar P, Barkhordari K. Effect of dexamethasone on the frequency of postdural puncture headache after spinal anesthesia for cesarean section: A double-blind randomized clinical trial. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2012 Dec [cited 2021 Oct 16];112(4):345-50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22527786/>
  4. (PDF) Effectiveness of Single Dose Intravenous Aminophylline Administration on Prevention of Post Dural Puncture Headache in Patients Who Received Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Section [Internet]. [cited 2021 Oct 16]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/225183186\\_Effectiveness\\_of\\_Single\\_Dose\\_Intravenous\\_Aminophylline\\_Administration\\_on\\_Prevention\\_of\\_Post\\_Dural\\_Puncture\\_Headache\\_in\\_Patients\\_Who\\_Received\\_Spinal\\_Anesthesia\\_for\\_Elective\\_Cesarean\\_Section](https://www.researchgate.net/publication/225183186_Effectiveness_of_Single_Dose_Intravenous_Aminophylline_Administration_on_Prevention_of_Post_Dural_Puncture_Headache_in_Patients_Who_Received_Spinal_Anesthesia_for_Elective_Cesarean_Section)