

Baixas Doses de Morfina e Fentanil por Via Subaracnóidea Associadas a Diclofenaco por Via Retal para Controle da Dor Pós-Operatória em Cesarianas *

José Carlos Almeida Carvalho TSA¹, Monica Maria Sialy Capel Cardoso TSA²,
Antonio Rahme Amaro³, Elizabeth Lorenz Cappelli³, Marina Cestari Rizzo Rosa³

RESUMO

Carvalho JCA, Cardoso MMSC, Amaro AR, Cappelli EL, Rosa MCR - Baixas Doses de Morfina e Fentanil por Via Subaracnóidea Associadas a Diclofenaco por Via Retal para Controle da Dor Pós-Operatória em Cesarianas

Justificativa e Objetivos - Este estudo avaliou a eficácia e os efeitos colaterais da combinação de baixas doses de morfina subaracnóidea (10 e 25 µg) e diclofenaco retal e também as vantagens e desvantagens da adição de 10 µg de fentanil subaracnóideo à técnica.

Método - Cem pacientes submetidas à raqui-anestesia para cesariana foram alocadas em quatro grupos de 25, os quais receberam, junto com 12,5 mg de bupivacaína 0,5% hiperbárica, os seguintes tratamentos: Grupo M25, 25 µg de morfina; Grupo M10, 10 µg de morfina; Grupo M25+F10, 25 µg de morfina e 10 µg de fentanil; Grupo M10+F10, 10 µg de morfina e 10 µg de fentanil. Todos os grupos receberam 50 mg de diclofenaco via retal a cada 6 horas no primeiro dia pós-operatório, iniciando-se sua administração no final da cirurgia. Níveis de dor e efeitos colaterais foram avaliados de hora em hora nas primeiras 6 horas e posteriormente a cada 3 horas nas primeiras 24 horas.

Resultados - O número de pacientes que referiram ausência de dor foi maior no Grupo M25 quando comparado com os Grupos M10 e M10+F10. O número de pacientes que solicitaram analgésico suplementar foi maior no Grupo M10, quando comparado com os Grupos M25 e M10+F10. A incidência de prurido leve, não tratado, foi menor no Grupo M10, quando comparado com os Grupos M25 e M10+F10. Prurido tratado foi mais freqüente no Grupo M25, quando comparado com os Grupos M10 e M10+F10.

Conclusões - A dose de 25 µg de morfina subaracnóidea é mais efetiva que a dose de 10 µg no controle da dor pós-operatória em cesarianas, quando combinada com diclofenaco por via retal. A adição de fentanil a ambas as doses de morfina não oferece vantagens clínicas.

UNITERMOS: ANALGESIA: pós-operatória; ANALGÉSICOS, Opióide: fentanil, morfina; Anti-inflamatórios: diclofenaco; CIRURGIA, Obstétrica: cesariana; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: subaracnóidea

SUMMARY

Carvalho JCA, Cardoso MMSC, Amaro AR, Cappelli EL, Rosa MCR - Low Doses of Subarachnoid Morphine and Fentanyl Combined with Rectal Diclofenac for Postoperative Pain Control after Cesarean Delivery

Background and Objectives - This study evaluated the efficacy and side effects of the combination of small doses of subarachnoid morphine (10 and 25 µg) and rectal diclofenac and also the benefits and drawbacks of the addition of 10 µg of subarachnoid fentanyl to that technique.

Methods - One hundred patients undergoing spinal anesthesia for cesarean delivery were allocated into 4 groups of 25, which received, along with 12.5 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine, the following treatments: Group M25, 25 µg of morphine; Group M10, 10 µg of morphine; Group M25+F10, 25 µg of morphine plus 10 µg of fentanyl and Group M10+F10, 10 µg of morphine plus 10 µg of fentanyl. All groups received 50 mg of diclofenac rectally every 6 hours in the first postoperative day, starting at the end of the surgery. Pain scores and side effects were evaluated hourly for the first six hours and then every 3 hours for the first 24 hours.

Results - The number of patients who experienced no pain was greater in Group M25 as compared to Groups M10 and M10+F10. The number of patients who requested supplemental analgesics was greater in Group M10 as compared to Groups M25 and M10+F10. Pruritus not requiring treatment was less frequent in Group M10 as compared to Groups M25 and M10+F10. Treated pruritus was more frequent in Group M25 as compared to Groups M10 and M10+F10.

Conclusions - We conclude that a 25 µg dose of subarachnoid morphine is more effective than a 10 µg dose to control pain following cesarean delivery when combined with rectal diclofenac and that the addition of 10 µg of fentanyl to either morphine dose offers no clinical benefits.

KEY WORDS - ANALGESIA: postoperative; ANALGESICS, Opioid: fentanyl, morphine; Anti-inflammatory: diclofenac; ANESTHETIC TECHNIQUES: Regional, subarachnoid; SURGERY, Obstetric: cesarean section

* Trabalho realizado no Departamento de Anestesiologia do Hospital e Maternidade Santa Joana, e Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP (FMUSP)

1. Diretor Científico do Departamento de Anestesiologia do Hospital e Maternidade Santa Joana, Professor Doutor da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP
2. Anestesiologista do Hospital e Maternidade Santa Joana, Médica Assistente da Divisão de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da FMUSP
3. Anestesiologista do Hospital e Maternidade Santa Joana

Correspondência para Dr. José Carlos Almeida Carvalho
Avenida Sagres, 71
04031-080 São Paulo, SP

Apresentado em 10 de setembro de 1998
Aceito para publicação em 11 de novembro de 1998

© 1999, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Dados disponíveis na literatura referem excelente qualidade de analgesia pós-operatória em cesarianas com a administração de 100 a 300 µg de morfina por via subaracnóidea; entretanto, os efeitos colaterais relacionados à morfina são dose dependentes¹ e muitas vezes limitam a aceitação da técnica por pacientes e obstetras.

Por esta razão, todas as técnicas que potencializem a ação analgésica dos opióides espinhais, sem aumentar a incidência de seus efeitos colaterais, têm merecido grande interesse dos anestesiológicos.

Em estudo anterior, observamos que a redução na dose de morfina subaracnóidea de 100 para 25 µg, quando combinada com diclofenaco sistêmico, diminuiu a incidência de efeitos colaterais sem interferir com a qualidade da analgesia pós-operatória em cesarianas².

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e os efeitos colaterais de dose ainda menor de morfina subaracnóidea (10 µg), em combinação com diclofenaco sistêmico, para o controle da dor pós-operatória em cesarianas e também avaliar os efeitos da adição de 10 µg de fentanil à técnica.

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética Médica do Hospital e consentimento das pacientes, foram estudadas 100 gestantes de termo, com idade entre 17 e 41 anos, estado físico ASA 1, submetidas a cesarianas eletivas. Todas as pacientes receberam 10 ml.kg⁻¹ de solução de Ringer com lactato imediatamente antes da anestesia. A anestesia subaracnóidea foi realizada com a paciente sentada, entre L₂ e L₄, com agulha de Whitacre calibre 27, utilizando-se 12,5 mg de bupivacaína 0,5% hiperbárica, associada a diferentes doses de morfina e fentanil. As pacientes foram alocadas aleatoriamente em quatro grupos de 25, os quais receberam os seguintes tratamentos: Grupo M25, 25 µg de morfina; Grupo M10, 10 µg de morfina; Grupo M25+F10, 25 µg de morfina e 10 µg de fentanil; Grupo M10+F10, 10 µg de morfina e 10 µg de fentanil. Diclofenaco, na dose de 50 mg, foi administrado por via retal a cada 6 horas, iniciando-se imediatamente após o final do ato cirúrgico. O deslocamento uterino para a esquerda foi mantido até o nascimento. Hipotensão, definida como diminuição da pressão arterial sistólica maior que 20% do valor basal, foi tratada com *bolus* venoso de 5 mg de efedrina, repetido se necessário. Enfermeiras que desconheciam o grupo ao qual as pacientes pertenciam avaliaram os níveis de dor pós-operatória, de acordo com escala análogo-visual (EAV) de 0-10 cm (sendo 0 nenhuma dor e 10 a pior dor imaginável) e os efeitos colaterais (vômito, prurido e depressão respiratória). As avaliações foram realizadas de hora em hora nas primeiras seis horas e então a cada três horas nas primeiras 24 horas pós-parto, sendo iniciadas imediatamente após o final da cirurgia. Pacientes referindo dor maior que 3 cm na EAV ou que, independente do nível de dor, solicitassem analgésico, receberam 50 mg de meperidina por via muscular. Durante o sono, apenas a frequência respiratória foi avaliada. As pacientes não foram despertadas para avaliação da intensidade de dor, prurido, náusea ou vômito; neste caso, admitiu-se que a paciente tinha dor zero e que não apresentava efeitos colaterais importantes. Prurido e náusea foram classificados como leve quando presentes, mas

sem necessidade de tratamento e grave quando o tratamento foi necessário. O vômito foi atribuído à morfina subaracnóidea quando mais de dois episódios aconteceram durante o período de 24 horas de observação. A depressão respiratória foi definida como frequência respiratória menor que dez incursões por minuto. A incidência de retenção urinária não foi avaliada, já que todas as pacientes foram submetidas a cateterismo vesical por oito horas. Prurido e náusea graves, mais que dois episódios de vômitos ou depressão respiratória foram tratados com 0,2 mg de naloxona por via muscular. A análise estatística foi realizada através de análise de variância, teste de Tukey e teste exato de Fisher. Valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Os dados antropométricos das pacientes são mostrados na Tabela I. A média de peso no Grupo M25 foi menor que no Grupo M10.

Tabela I - Dados Antropométricos (Média ± DP)

	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)
Grupo M25 (n=25)	28,5 ± 5,4	67,5 ± 7,9	162,0 ± 5,9
Grupo M10 (n=25)	27,2 ± 5,3	77,0 ± 8,9*	162,0 ± 8,2
Grupo M25+F10 (n=25)	28,0 ± 5,9	71,6 ± 8,9	162,0 ± 6,1
Grupo M10+F10 (n=25)	26,5 ± 5,8	71,9 ± 11,0	163,0 ± 6,8

*p < 0,05 comparado com o Grupo M25

Quando a eficácia da administração de 25 µg (Grupo M25) e 10 µg (Grupo M10) de morfina subaracnóidea foi comparada, observou-se que o número de pacientes sem dor foi maior no Grupo M25 que no Grupo M10 e que o número de pacientes que apresentaram dor com necessidade de tratamento foi menor no Grupo M25 que no Grupo M10 (Tabela II). Em relação aos efeitos colaterais (Tabela III), quando os mesmos grupos foram comparados, observou-se que a incidência de prurido, tanto tratado quanto não tratado, foi maior no Grupo M25 que no Grupo M10. A incidência de náusea tratada e vômito foi semelhante nos grupos M25 e M25 + F10; entretanto, nenhuma paciente nos Grupos M10 e M10 + F10 apresentou náusea ou vômito.

Tabela II - Qualidade da Analgesia nas Primeiras 24 horas Pós-Cesariana

	Sem dor	Dor com necessidade de tratamento
Grupo M25 (n=25)	14*	4
Grupo M10 (n=25)	3	12**
Grupo M25+F10 (n=25)	15	6
Grupo M10+F10 (n=25)	6	4

Os resultados são apresentados como número de pacientes

* p < 0,05 comparado com os Grupos M10 e M10+F10

** p < 0,05 comparado com os Grupos M25 e M10+F10

Quando o fentanil foi adicionado a maior dose de morfina subaracnóideia, observou-se que os Grupos M25 e M25+F10 foram semelhantes em relação ao número de pacientes que apresentaram ausência de dor ou dor que necessitou de tratamento (Tabela II). Os dois grupos também foram semelhantes com relação aos efeitos colaterais (Tabela III).

Tabela III - Incidência de Efeitos Colaterais

	Prurido Não tratado	Prurido Tratado	Náusea Tratada	Vômito
Grupo M25 (n=25)	16	5 **	3	2
Grupo M10 (n=25)	6*	0	0	0
Grupo M25+F10 (n=25)	17	4	1	1
Grupo M10 + F10 (n=25)	18	0	0	0

Os resultados são apresentados como número de pacientes

* p < 0,05 comparado com os Grupos M25, M25+F10 e M10+F10

** p < 0,05 comparado com os Grupos M10 e M10+F10

Quando o fentanil foi adicionado a menor dose de morfina subaracnóideia, observou-se que o número de pacientes sem dor foi semelhante nos Grupos M10 e M10+F10. Entretanto, o número de pacientes que necessitaram de tratamento para dor foi maior no Grupo M10 quando comparado com o Grupo M10+F10 (Tabela II). Em relação aos efeitos colaterais, embora a incidência de prurido não tratado tenha sido maior no Grupo M10+F10 que no Grupo M10, nenhuma das pacientes em ambos os grupos necessitou de tratamento devido a prurido, náusea ou vômito (Tabela III).

DISCUSSÃO

Em estudo previamente publicado, demonstramos que uma dose muito baixa de morfina subaracnóideia de 25 µg é eficaz no controle da dor pós-operatória em cesarianas, desde que combinada com diclofenaco por via sistêmica². Naquele estudo, embora os efeitos colaterais tenham sido reduzidos significativamente, ainda foram observados. Este fato nos encorajou a avaliar a eficácia de uma dose de morfina ainda menor (10 µg). O fentanil, por via subaracnóideia, foi introduzido no estudo com o objetivo de melhorar a qualidade da analgesia pós-operatória, caso a menor dose de morfina se mostrasse ineficaz.

Nossos resultados demonstram que embora a redução da dose de morfina subaracnóideia de 25 µg para 10 µg tenha reduzido a incidência de efeitos colaterais relacionados à morfina, a qualidade da analgesia pós-operatória foi significativamente prejudicada. Não apenas o número de pacientes que necessitaram de complementação analgésica foi maior, como também o número de pacien-

tes sem dor foi menor no grupo em que se utilizou menor dose de morfina.

A adição de 10 µg de fentanil a maior dose de morfina (25 µg) não melhorou a qualidade da analgesia pós-operatória nem modificou a incidência de efeitos colaterais. Quando adicionado a menor dose de morfina (10 µg), melhorou a qualidade da analgesia pós-operatória, porém contribuiu também para o aumento da incidência de efeitos colaterais. Entretanto, é importante salientar que a melhora da qualidade da analgesia pós-operatória foi apenas parcial, de forma que a analgesia obtida foi de pior qualidade que aquela proporcionada pela administração de 25 µg de morfina. Embora o número de pacientes que necessitaram de complementação analgésica no pós-operatório tenha sido semelhante nos Grupos M10+F10 e M25, o número de pacientes que não tiveram dor alguma foi maior no Grupo M25 que no Grupo M10+F10. É possível que o aumento da dose de fentanil subaracnóideio pudesse melhorar a qualidade da analgesia de forma a torná-la comparável àquela proporcionada por 25 µg de morfina. A dose de 10 µg foi escolhida com base no estudo de Hunt e col³, que não observaram vantagens em se utilizar mais que 6,25 µg de fentanil associado ao anestésico local em raquianestesia para cesariana. As implicações clinicamente relevantes do uso de doses maiores de fentanil em associação com a morfina subaracnóideia seriam o aumento da incidência dos efeitos colaterais, incluindo a depressão respiratória. Palmer e col⁴ relataram um caso de depressão respiratória precoce após o uso de 200 µg de morfina e 15 µg de fentanil por via subaracnóideia em gestante submetida à cesariana.

O fato de que mesmo algumas pacientes que receberam 25 µg de morfina combinada com diclofenaco sistêmico necessitaram de complementação analgésica está em desacordo com estudo prévio dos mesmos autores². Naquele estudo, observou-se que, independente da dose de morfina utilizada por via subaracnóideia (100, 50 ou 25 µg), sempre que se associava 75 mg de diclofenaco por via muscular a cada oito horas, não havia necessidade de se administrar nenhuma outra medicação analgésica complementar para o controle da dor pós-operatória nas primeiras 24 horas pós-cesariana. Duas explicações são possíveis para estes resultados aparentemente conflitantes. Primeiro, a dose de diclofenaco foi diferente, sendo 75 mg no primeiro estudo e 50 mg no estudo atual. As concentrações plasmáticas máximas e as áreas sobre as curvas concentração-tempo do diclofenaco são diretamente proporcionais às doses administradas⁵. Segundo, a via de administração do diclofenaco também foi diferente. No primeiro estudo o diclofenaco foi administrado por via muscular e no estudo atual por via retal. Um aspecto importante da administração retal de drogas é que somente uma parte da quantidade absorvida escapa ao efeito da primeira passagem. A veia retal superior que perfunde

a parte superior do reto drena na veia porta e subsequente-mente no fígado. Conseqüentemente, parte da droga é metabolizada e menor quantidade de droga ativa estará disponível na circulação sistêmica⁶. Para uma certa dose de diclofenaco administrado por via oral ou retal, apenas 60% alcança a circulação sistêmica sem biotransformação⁷.

Dados deste estudo e também de nosso estudo prévio² sugerem que a qualidade da analgesia pós-operatória após o uso de diclofenaco sistêmico possa depender, pelo menos em parte, do seu nível plasmático. A teoria da inibição da síntese de prostaglandinas, comumente aceita como explicação para o efeito analgésico da droga, pode não ser o único mecanismo envolvido⁸. Outros autores⁹ estudaram os efeitos da administração de diclofenaco, 150 mg/dia, em pacientes com curto-circuito extra-craniano e observaram que as concentrações líquóricas de beta-endorfina eram quatro vezes maior nos pacientes em uso de diclofenaco quando comparados a pacientes em uso de placebo. Eles sugeriram que as beta-endorfinas possam também contribuir para a potente ação analgésica do diclofenaco.

Embora exista o risco teórico de aumento de sangramento no pós-operatório relacionado ao uso dos anti-inflamatórios não esteróides, em decorrência de menor atividade plaquetária¹⁰ e de sua ação tocolítica¹¹, não observamos tal complicação em nossos estudos. Em relação à amamentação, já foi demonstrado que o leite de mulheres tratadas com diclofenaco contém quantidades extremamente baixas da droga, provavelmente insuficientes para representar risco para os neonatos¹².

Em resumo, demonstramos que, quando combinado com diclofenaco por via retal, a dose de 25 µg de morfina por via subaracnóidea é mais eficiente que a dose de 10 µg para o controle da dor pós-operatória em cesarianas; nas condições estudadas, a adição de 10 µg de fentanil por via subaracnóidea, a ambas as doses de morfina, não oferece nenhuma vantagem clínica.

RESUMEN

Carvalho JCA, Cardoso MMSC, Amaro AR, Cappelli EL, Rosa MCR - Dosis Bajas de Morfina y Fentanil por vía Subaracnóidea Asociadas a Diclofenaco por Vía Rectal para el Control del Dolor Pos-operatorio en Cesáreas

Justificativa y Objetivos - Este estudio evaluó la efectividad y los efectos colaterales de la combinación de dosis bajas de morfina subaracnóidea (10 y 25 µg) y el diclofenaco rectal y también, las ventajas y desventajas de la suma de 10 µg de fentanil subaracnóideo a la técnica.

Método - Cien pacientes sometidas a raqui-anestesia para cesárea fueron divididas en cuatro grupos de 25, que recibieron, junto con 12,5 mg de bupivacaína 0,5% hiperbárica, los tratamientos siguientes: Grupo M25, 25 µg de morfina;

Grupo M10, 10 µg de morfina; Grupo M25+F10, 25 µg de morfina y 10 µg de fentanil; Grupo M10+F10, 10 µg de morfina y 10 µg de fentanil. Todos los grupos recibieron 50 mg de diclofenaco por vía rectal a cada 6 horas en el primer día pos-operatorio, empezando su administración al final de la cirugía. Se estimaron los niveles de dolor y los efectos colaterales evaluados de hora en hora en las primeras 6 horas y después a cada 3 horas en las primeras 24 horas.

Resultados - El número de pacientes que hicieron referencia a ausencia de dolor era más grande en el Grupo M25 cuando comparado con los Grupos M10 y M10+F10. El número de pacientes que pidieron analgésico suplementar era más grande en el Grupo M10, cuando comparado con los Grupos M25 y M10+F10. La incidencia de prurito ligero, no tratado, era más pequeño en el Grupo M10, cuando comparado con los Grupos M25 y M10+F10. El prurito tratado era más frecuente en el Grupo M25, cuando comparado con los Grupos M10 y M10+F10.

Conclusiones - La dosis de 25 µg de morfina subaracnóidea es más eficaz que la dosis de 10 µg en control de dolor pos-operatorio en cesáreas, cuando unidas con diclofenaco por vía rectal. La suma del fentanil a ambas dosis de morfina no ofrece ventajas clínicas.

REFERÊNCIAS

- Shnider SM, Levinson G - Anesthesia for Obstetrics. 3rd Ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1993:175-177.
- Cardoso MMSC, Carvalho JCA, Amaro AR et al - Low doses of subarachnoid morphine combined with systemic diclofenac for postoperative pain control following cesarean delivery. *Anesth Analg*, 1998;86:538-541.
- Hunt CO, Naulty JS, Bader AM et al - Perioperative analgesia with subarachnoid fentanyl-bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology*, 1989;71:535.
- Palmer CM - Early respiratory depression following intrathecal fentanyl-morphine combination. *Anesthesiology*, 1991;74:1153-1155.
- Riess W, Stierlin H, Degen P et al - Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent Voltaren. *Scand J Rheumatol*, 1978;22:17-29.
- Hoogdalem EJV, Boer AG, Breimer DB - Pharmacokinetics of rectal drug administration, Part I. General considerations and clinical applications of centrally acting drugs. *Clin Pharmacokinet*, 1991;21:11-26
- John VA - The pharmacokinetics and metabolism of diclofenac sodium (Voltarol) in animals and man. *Rheumatol Rehabil*, 1979;2:22-35.
- McCormack K, Brune K - Dissociation between the antinoceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs*, 1991;41:533-547.
- Martini A, Bondiolotti GP, Sacerdote P et al - Diclofenac increases beta-endorphin plasma concentrations. *J Int Med Res*, 1984;12:92-95.
- Power I, Chambers WA, Greer IA et al - Platelet function after intramuscular diclofenac. *Anaesthesia*, 1990;45:916-919.
- Andersson KE, Forman A, Ulmensten U - The pharmacology of labor. *Clin Obstet Gynecol*, 1983;26:56-76.
- Ostensen M, Husby G - Antirheumatic drug treatment during pregnancy and lactation. *Scand J Rheumatol*, 1985;14:1-7.