

Remifentanil em Analgesia para o Trabalho de Parto

Eliane C S Soares¹, Michelle R Lucena², Renata C Ribeiro³, Letícia L Rocha⁴, Walkíria W Vilas Boas, TSA⁵

Resumo: Soares ECS, Lucena MR, Ribeiro RC, Rocha LL, Vilas Boas WW – Remifentanil em Analgesia para o Trabalho de Parto.

Justificativa e objetivos: As técnicas neuroaxiais representam atualmente os métodos mais efetivos para controle da dor durante o trabalho de parto e a analgesia peridural utilizando soluções anestésicas ultradiluídas é considerada o padrão ouro, promovendo alívio adequado da dor com mínimos efeitos colaterais. Em algumas situações, no entanto, o emprego dessas técnicas é limitado pela existência de contraindicações maternas ou obstáculos estruturais e materiais. Nestes casos, as opções alternativas ainda são precárias e escassas, oferecendo resultados pouco otimistas e de eficácia questionável.

Conteúdo: Este artigo apresenta, com base em uma revisão da literatura, as informações disponíveis relacionadas ao emprego do remifentanil como técnica alternativa para a analgesia de parto discutindo aspectos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, eficácia analgésica, satisfação materna e efeitos colaterais maternos e fetais.

Conclusões: Os dados iniciais apontam o remifentanil como uma opção promissora a ser empregada nas situações em que a gestante não quer ou não pode receber a analgesia neuroaxial.

Unitermos: ANALGÉSICOS, Opioides: remifentanil; ANALGESIA, Obstétrica.

[Rev Bras Anesthesiol 2010;60(3): 334-346] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

As técnicas neuroaxiais representam atualmente os métodos mais efetivos para controle da dor durante o trabalho de parto¹ e a analgesia peridural utilizando soluções anestésicas ultradiluídas é considerada o padrão ouro, promovendo alívio adequado da dor com mínimos efeitos colaterais². Essas técnicas, no entanto, não se aplicam a todas as pacientes obstétricas^{1,3,4}. Em alguns casos, sua execução é impossibilitada pela presença de contraindicações maternas absolutas ou relativas ou pela indisponibilidade de estrutura, material ou número adequado de profissionais treinados na instituição. Além dessas questões, existe o fato de que as técnicas neuroaxiais não são isentas de risco⁵. Complicações importantes como dor lombar, cefaleia pós-punção de dura-máter e lesões neurológicas podem surgir em função da execução da

técnica, dos medicamentos e dos materiais utilizados. Complicações imediatas decorrentes da injeção inadvertida de soluções anestésicas no espaço subaracnoideo, subdural e intravascular também podem ocorrer com incidências baixas, mas não desprezíveis (1:2.900, 1:4.200 e 1:5.000, respectivamente)⁵. Tais complicações não devem, na prática, representar uma limitação ao emprego das técnicas neuroaxiais, mas, em algumas situações, geram na paciente receio ou mesmo recusa em aceitar o procedimento.

Nos casos em que não é possível a realização da analgesia neuroaxial, as opções terapêuticas alternativas são escassas e precárias, sendo, em geral, restritas à analgesia sistêmica com opioides ou inalatória (utilizando principalmente o óxido nítrico). Tais técnicas, no entanto, oferecem resultados pouco otimistas, havendo, em algumas publicações, sérias dúvidas a respeito de sua eficácia analgésica⁶⁻⁸. Desse modo, é desejável e muito esperado o desenvolvimento de uma técnica alternativa ao bloqueio neuroaxial para uso em analgesia de parto. Este artigo teve como objetivo avaliar, com base em uma revisão da literatura, o papel do remifentanil como opção para as situações em que a gestante não quer ou não pode receber a analgesia neuroaxial.

Uso de opioides em analgesia de parto

A relação da anestesia obstétrica com os opioides ao longo dos tempos não tem sido fácil. Os relatos de sedação, náuseas, vômitos, retardo no tempo de esvaziamento gástrico e depressão respiratória (da mãe e do recém-nascido),

Recebido do Hospital Municipal Odilon Behrens, Belo Horizonte, MG

1. Anestesiologista dos Hospitais Odilon Behrens e Vera Cruz; Coordenadora do Serviço de Anestesia Obstétrica do Hospital Universitário Risoleta Tolentino Neves, Belo Horizonte, MG

2. Anestesiologista dos Hospitais Odilon Behrens e Socor

3. Anestesiologista do Hospital Odilon Behrens e do Hospital das Clínicas da UFMG

4. ME₃ do CET/SBA do IPSEMG

5. Anestesiologista do Hospital LifeCenter; Doutora em Fisiologia pela Universidade Federal de Minas Gerais; Coordenadora do Serviço de Anestesiologia do Hospital Odilon Behrens; Responsável pelo CET/SBA HC/UFMG

Submetido em 6 de outubro de 2009

Aprovado para publicação em 10 de fevereiro de 2010

Endereço para correspondência:
Dra. Eliane Cristina de Souza Soares
Rua Sebastião Fabiano Dias, 233/2004A
Belvedere
30320-690 – Belo Horizonte, MG
Email: elianecssoares@gmail.com

combinados com uma eficácia analgésica duvidosa, têm limitado seu uso durante o trabalho de parto ⁴. Um opioide intravenoso ideal deveria produzir analgesia adequada sem interferência no padrão das contrações uterinas, na cardiografia fetal, e seu efeito no padrão respiratório da mãe e do recém-nascido deveria ser mínimo, a fim de que a administração pudesse ser continuada até o final do período expulsivo ⁴.

Entre os opioides atualmente empregados, a meperidina é a mais utilizada e estudada. A maioria dos trabalhos mostra que a meperidina produz certo grau de analgesia, mas com falhas ou resposta insuficiente em um grande número de casos, levando alguns autores a sugerir que ela age muito mais como um sedativo do que como um analgésico ^{7,9}. A depressão fetal prolongada associada ao seu uso é um efeito bem documentado. Ela ocorre em virtude da meia-vida prolongada da droga (2,5 a 3 horas na mãe e 18 a 23 horas no neonato) e do acúmulo de metabólitos ativos. A normeperidina, por exemplo, tem meia-vida de 60 horas e pode ser responsável por depressão respiratória neonatal persistente por até 3 a 5 dias após o nascimento mesmo após o uso de baixas doses de meperidina ⁷. Além desses problemas, a meperidina afeta a motilidade gástrica materna, modifica a cardiocardiografia e está relacionada à acidose fetal em análise do sangue de cordão umbilical ¹⁰.

O fentanil, um opioide altamente lipossolúvel com grande ligação proteica e potência 800 vezes superior à da meperidina, apresenta resultados de analgesia superiores com pico de ação de 3 a 4 minutos após a infusão em *bolus*. No entanto, o fentanil apresenta diversos efeitos adversos no neonato, com alta incidência de uso de naloxona no pós-parto imediato, baixos escores neurocomportamentais até 7 dias após o nascimento e impacto adverso, dose-dependente, na capacidade de amamentação logo após o parto ⁷. O uso do alfentanil também já foi avaliado e a droga mostrou resultados de analgesia inferiores quando comparada ao fentanil, com escores neurocomportamentais neonatais mais baixos que os encontrados nas gestantes que receberam meperidina ⁷. O sufentanil é amplamente utilizado em analgesia neuroaxial com bons resultados, mas o uso venoso é muito limitado devido aos efeitos potenciais de deposição placentária e depressão respiratória no recém-nascido ⁷.

Assim, nenhum dos opioides tradicionalmente utilizados e estudados apresenta eficácia ou perfil farmacocinético que os aproximem do opioide ideal para uso em analgesia de parto. O remifentanil, introduzido no mercado no início da década de 1990, representa uma possibilidade real no desenvolvimento dessa alternativa. Por mais de uma década, as propriedades do remifentanil foram exploradas em estudos de anestesia cirúrgica, sedação e analgesia pós-operatória em populações não obstétricas ¹¹. A aplicação em anestesia obstétrica só foi iniciada em 1998, quando um estudo estabeleceu o perfil farmacocinético da droga em gestantes e no neonato ¹². A partir desse estudo, uma série de relatos de caso e ensaios clínicos foi conduzida

e mostrou o potencial do remifentanil para tornar-se uma nova opção em analgesia para o trabalho de parto.

Remifentanil em obstetrícia

Farmacocinética e farmacodinâmica

O remifentanil é um opioide sintético quimicamente relacionado ao fentanil que apresenta características únicas pela presença de radicais do tipo éster em sua estrutura química. É um agonista seletivo μ , com $pK_a = 7,07$ (base fraca), pouco lipossolúvel e com grande ligação proteica ($\pm 70\%$, principalmente a alfa-1 glicoproteína ácida) ¹³. Apresenta rápido início de ação (± 60 segundos) e é metabolizado através de hidrólise por esterases plasmáticas e teciduais não específicas, o que resulta em rápido metabolismo e tempo de ação ultracurto (meia-vida sensível ao contexto de 3 a 5 minutos) e impede o acúmulo da droga após a administração prolongada ^{13,14}. Seus metabólitos, todos inativos, são eliminados na urina, e ele é antagonizado pela naloxona ¹⁴. O remifentanil atravessa livremente a placenta, mas é rapidamente redistribuído e metabolizado pelo neonato que já tem esterases plasmáticas e teciduais suficientes para sua degradação ^{12,14}. A relação da concentração do remifentanil na veia umbilical/artéria uterina é de 0,88, mostrando que há rápida passagem do sangue materno para o fetal, enquanto a relação entre as concentrações na artéria e na veia umbilical é de 0,29, sugerindo importante metabolização e redistribuição ^{4,14}. O *clearance* do remifentanil nas gestantes parece ser duas vezes maior que nas pacientes não grávidas, mostrando que alterações fisiológicas da gravidez talvez sejam as responsáveis por essa diferença em razão de mudanças do volume de distribuição, menor concentração de proteínas plasmáticas e aumento da atividade de esterases não específicas ^{4,10,12}.

A administração do remifentanil é simples, sendo necessária a obtenção de uma via venosa e a disponibilidade de uma bomba de infusão contínua com equipos de soro compatíveis.

Os principais efeitos adversos observados em gestantes foram náuseas, vômitos, prurido, sedação e depressão respiratória ^{2,4,9-11,14-18}.

A incidência de náuseas e vômitos foi variável, chegando a até 48% em um dos estudos ^{4,9}. No entanto, como eles ocorrem com certa frequência durante o trabalho de parto, mesmo sem nenhuma analgesia, é necessário estimar e distinguir a incidência diretamente ligada ao uso de opioides ^{2,4,9}. A associação entre aumento da incidência de náuseas e uso de remifentanil na analgesia do trabalho de parto não foi estatisticamente significativa nos trabalhos já publicados ^{2,14-17}. Em um estudo aleatório, controlado e duplo cego comparando remifentanil e analgesia peridural controlada pela paciente, a presença de náuseas foi observada em algumas pacientes antes do início da técnica analgésica e os resultados finais mostraram que, contrariamente ao que se esperava, a incidência de náuseas diminuiu após o início da analgesia no grupo que recebeu remifentanil ².

Alguns estudos mostraram a ocorrência de prurido, normalmente leve a moderado e sem relato de necessidade de tratamento^{9,14}. Há relato do uso da droga em uma paciente apresentando prurido secundário à colestase gestacional e, nesse caso, não houve aumento do sintoma após o início do opioide¹⁴. Um estudo preliminar utilizando remifentanil via analgesia controlada pela paciente (ACP) apresentou uma paciente com prurido generalizado em que a droga foi descontinuada¹⁴.

A sedação foi descrita em vários casos, mas sempre leve e raramente associada à apneia^{4,10}. Existem raros relatos de sedação excessiva com necessidade de ventilação assistida^{18,19}. Praticamente todos os estudos publicados mostram episódios de alteração do padrão respiratório e dessaturação (sem apneia e com valores de SpO₂ maiores que 90%). Esses efeitos, contudo, foram transitórios e facilmente corrigidos com o uso de oxigênio nasal suplementar e redução da dose utilizada¹⁰. Em virtude de tais relatos, no entanto, o remifentanil deve ser usado em pacientes com acompanhamento constante e monitoração contínua da saturação de oxigênio e o profissional deve ter à disposição uma fonte de oxigênio suplementar para uso em cateter nasal ou máscara facial e equipamento adequado para ventilação assistida e ressuscitação^{2,4,10,11,14-17}.

Não há nenhuma evidência de instabilidade hemodinâmica com o uso de remifentanil¹⁴. O desenvolvimento de tolerância aguda foi observado com vários opioides. Entretanto, estudos em voluntários e observação de pacientes de terapia intensiva mantidos com infusão contínua de remifentanil (para facilitar ventilação mecânica) não evidenciaram a ocorrência de tolerância aguda^{20,21}.

Alguns autores estudaram os efeitos dos diferentes opioides (incluindo remifentanil) e anestésicos locais no músculo uterino isolado de ratas grávidas¹⁰. Os resultados mostraram que esses dois grupos de medicamentos reduzem a contratilidade da fibra muscular uterina. Tais medicamentos, quando utilizados por via peridural ou espinhal, não atingem concentrações plasmáticas suficientes para induzir os efeitos descritos anteriormente, mas, quando utilizados por via endovenosa, podem alcançar as concentrações empregadas nos experimentos¹⁰. Porém, ainda não existem estudos clínicos que mostrem resultados *in vivo* semelhantes aos apresentados *in vitro*.

Não houve nenhuma associação entre a infusão de remifentanil e qualquer deterioração na cardiocardiografia que indicasse intervenção ou investigação, assim como nas amostras de sangue fetal. Uma variabilidade transitória no traçado foi notada, mas são efeitos muito menos frequentes que os observados com a administração sistêmica de outros opioides^{2,11,14,15}. Os índices de Apgar e pH de sangue do cordão umbilical não apresentaram desvios da normalidade^{2,9,12,14}. Nenhum estudo em analgesia demonstrou necessidade de uso neonatal de naloxona ou índice de Apgar inesperadamente baixo (sem outras razões envolvidas), o que leva a concluir que a dose utilizada para analgesia é rapidamente metabolizada também pelo neonato^{4,11}. Nos relatos em que

a naloxona foi necessária para reanimação neonatal, o remifentanil foi utilizado para suplementar anestesia geral em infusões maiores que 0,1 µg.kg⁻¹.min⁻¹ e associado a outras drogas⁴. O perfil farmacocinético do remifentanil em neonatos é semelhante ao das crianças mais velhas e adultos¹², e o remifentanil é utilizado na UTI neonatal em pacientes em ventilação mecânica e uso de surfactante²². O remifentanil não se liga a receptores NMDA e GABA e parece não estar, portanto, associado à neurodegeneração apoptótica e a déficits persistentes de memória e aprendizagem no recém-nascido quando utilizado em gestantes³.

Remifentanil em analgesia de parto Eficácia analgésica e satisfação materna

Os primeiros relatos de uso do remifentanil em analgesia de parto envolveram casos de gestantes que apresentavam alguma contraindicação absoluta à analgesia neuroaxial e concordaram em receber uma técnica analgésica alternativa²⁴. Em 2000, foi publicado o primeiro estudo que apresentou o uso em pacientes hígdas²⁵. O perfil farmacocinético do remifentanil sugeria a possibilidade de utilização em *bolus*, permitindo coincidir o pico de ação com o pico de dor produzido pelas contrações uterinas. Nesse estudo, a droga foi administrada em quatro parturientes em *bolus* manuais no início das contrações percebidas pela dinâmica uterina. Os resultados mostraram que havia atraso do início de ação em relação às contrações e que o pico do efeito analgésico ocorria no intervalo entre as mesmas. A conclusão final foi de que o remifentanil não se mostrou efetivo como técnica analgésica para o trabalho de parto²⁵. Simulações computadorizadas da concentração em sítio efetor já tinham previsto meia-vida de equilíbrio (sangue-sítio efetor) de 1,3-1,6 minuto, e um estudo que analisou o efeito no padrão ventilatório em voluntários sadios com *bolus* de 0,5 µg.kg⁻¹ mostrou que o início do efeito ocorria em 30 segundos, com pico em 2,5 minutos. Esses dados sugeriram que com a infusão de *bolus* no início da dinâmica uterina seria difícil coincidir o pico de efeito com o pico de dor⁴.

Em 2001, Blair e col.⁹ investigaram a eficácia e a segurança do remifentanil via ACP em 21 parturientes. A droga era usada em um *bolus* inicial de 0,25 µg.kg⁻¹, com intervalo mínimo (*lockout*) de 2 minutos, aumento gradativo até dose máxima de 1 µg.kg⁻¹ e em associação ou não a uma infusão contínua de 0,025 a 0,05 µg.kg⁻¹.min⁻¹. Houve redução considerável no escore de dor em 90% das pacientes sem a necessidade de infusão contínua associada. Não houve reduções significativas na cardiografia fetal e os valores de Apgar e pH do sangue de cordão umbilical permaneceram dentro dos limites da normalidade. Os autores concluíram, então, que a técnica era segura e promovia uma analgesia que, apesar de incompleta, era aceitável durante o trabalho de parto.

Em um relato de caso publicado em 2002, Owen e col.²⁶ mostraram o uso de remifentanil em uma gestante obesa

mórbida portadora de síndrome antifosfolípide, plaquetopenia grave, insuficiência renal, pré-eclâmpsia e dor epigástrica (com provas de função hepática e ultrassom abdominal sem alterações). O remifentanil foi utilizado em infusão contínua com doses que variaram entre $0,05 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ e $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Esse relato de caso se destacou dos demais pelo fato de que a infusão foi mantida por 34 horas consecutivas. O escore médio de dor obtido foi de 4 em 10 e, embora o controle total da dor (escore menor que 2 em 10) não tenha sido obtido, os pesquisadores relataram que a paciente, familiares e equipe obstétrica ficaram satisfeitos com o grau de analgesia obtido. No mesmo ano, Volmanen e col.¹⁵ utilizaram o remifentanil em infusão controlada pela paciente durante um período de 60 minutos estudando 17 parturientes híginas. Nesse trabalho, foi utilizado um *bolus* inicial de $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (*lockout* de 1 minuto) administrado assim que a paciente percebia os primeiros sinais de início da contração uterina, havendo aumento de $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ por dose caso a analgesia fosse inefetiva (até um máximo de $0,8 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$). Todas as pacientes relataram alívio adequado da dor (escores variando de 3,1 a 5,2 em uma escala de 10), com um *bolus* médio de $0,4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ e máximo de $0,8 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$.

Em 2005, Evron e col.¹⁷ compararam em estudo duplo-cego e aleatório o remifentanil via ACP com meperidina venosa em 88 parturientes ASA I e II que não desejavam inicialmente receber analgesia neuroaxial. A dose em *bolus* de remifentanil era inicialmente de $20 \mu\text{g}$ (*lockout* de 3 minutos), com aumentos de $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ por dose em caso de analgesia insuficiente até o máximo de $1.500 \mu\text{g}\cdot\text{hora}^{-1}$. A meperidina foi dada em dose inicial de 75 mg por paciente, com doses adicionais de 50 mg em caso de analgesia insuficiente até o máximo de 200 mg. As doses de remifentanil utilizadas variaram de $0,27$ a $0,93 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ por dose e foram mais efetivas que a meperidina no controle da dor, com maiores escores de satisfação materna e menor efeito sedativo. Blair e col.²⁷ também compararam o remifentanil via ACP (em doses de $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ *bolus* com intervalo de 2 minutos) com a meperidina via ACP (5 mg com intervalo mínimo de 10 minutos). Os escores de dor foram similares para ambas as drogas, mas o nível de satisfação com a analgesia foi maior no grupo que usou o remifentanil.

Volmanen e col.¹⁶ realizaram em 2005 outro trabalho aleatório e duplo-cego utilizando remifentanil via ACP, dessa vez comparado ao óxido nítrico. Nesse estudo, 15 pacientes usavam ora remifentanil, ora óxido nítrico, em períodos de 20 minutos e com intervalo (*wash-out*) de 20 minutos entre as técnicas. O remifentanil foi utilizado via ACP em *bolus* de $0,4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (*lockout* de 1 minuto) com aumentos sucessivos (sem dose teto) e o óxido nítrico era oferecido por máscara facial em concentração de 50%. Os dois medicamentos eram iniciados assim que a gestante percebia o primeiro sinal de início da contração uterina. A redução no escore de dor foi maior durante o uso do remifentanil com relação ao óxido nítrico ($1,5 \times 0,5$ em uma escala de 10, com $p < 0,001$) e 14 das 15 pacientes apontaram o remifentanil como a melhor técnica analgésica.

Volikas e col.¹⁴ investigaram o uso de remifentanil via ACP em 50 parturientes, em um estudo prospectivo observacional. Foi utilizada dose em *bolus* de $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (*lockout* de 2 minutos) e os resultados mostraram escores médios de dor de 46 mm (em 100 mm). Nesse estudo, foram investigadas as concentrações plasmáticas de remifentanil na mãe e no sangue de cordão umbilical e os dados obtidos confirmaram os resultados anteriores de passagem transplacentária e metabolismo fetal. Em 2007, Balki e col.¹⁹ compararam dois regimes de uso do remifentanil em *bolus* via ACP associado à infusão contínua. Ambos os grupos iniciavam a analgesia com uma infusão contínua de $0,025 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ associada a *bolus* via ACP de $0,25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (*lockout* de 2 minutos). No primeiro grupo, a taxa de infusão contínua era mantida constante e os *bolus* eram aumentados, quando necessário, em $0,25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ até o máximo de $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. No segundo grupo, a dose do *bolus* era fixada em $0,25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ e a taxa de infusão contínua era aumentada quando necessário em $0,025 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ até o máximo de $0,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Os resultados mostraram escores médios de dor e satisfação materna equivalentes nos dois grupos com maior incidência de efeitos colaterais no segundo grupo.

Recentemente, Volmanen e col.² compararam a analgesia peridural com remifentanil via ACP. O estudo foi duplo-cego, aleatório e incluiu 45 pacientes. A analgesia peridural foi realizada com *bolus* de 10 mL de solução de levobupivacaína $0,625 \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ associado ao fentanil $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ via ACP e o remifentanil era infundido em *bolus* de $0,3$ com aumento progressivo até a dose máxima de $0,7 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, também via ACP. Os dados obtidos mostraram que o bloqueio peridural apresentou valores de escore de dor menores (médias de 5,2 para a peridural x 7,3 para o remifentanil), mas a avaliação do alívio da dor (em uma escala de 0 a 4) mostrou resultado semelhante nos dois grupos. O aumento do limiar de tolerância à dor foi discutido nesse estudo e é um fenômeno já observado e descrito com o uso de opioides em várias situações. Ele parece ser decorrente da associação de sedação, euforia e bem-estar ligado ao uso dessa classe de drogas e, na analgesia de parto, parece ser responsável por tornar os índices de satisfação mais altos mesmo diante de escores de dor menos adequados^{2,16}.

A Tabela I mostra um resumo dos principais trabalhos realizados com as doses, redução média nos escores de dor e incidência de conversão para técnica peridural. Como mostrado na tabela, alguns desses trabalhos avaliaram o índice de conversão para analgesia neuroaxial por solicitação da gestante, e os autores utilizaram esse dado como um dos parâmetros para avaliação da satisfação materna. Os valores obtidos em todos os estudos situavam-se entre 5% e 10,8%, com exceção do trabalho de Thurlow, que apresentou um índice de conversão de 38%^{4,11}. No estudo de Volmanen², 86% das pacientes recebendo remifentanil escolheram manter a técnica durante todo o trabalho de parto.

Um aspecto importante a ser comentado é que a analgesia representa apenas um dos componentes da satisfação

Tabela I – Uso de Remifentanil (em Técnica ACP) para o Trabalho de Parto

Trabalho	Dose em <i>bolus</i> $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dose}$	Tempo de <i>lockout</i>	Escore de dor (em 100 mm)	Pacientes que escolheram conversão para analgesia peridural
Blair (2001) ⁹	0,25-0,5	2 min.	Média = 50 mm	2 em 21 (9,5%)
Thurlow (2002) ²⁸	0,20	2 min.	Média = 48 mm	7 em 18 (38%)
Volmanen (2005) ¹⁶	0,4	1 min.	Redução de 15 mm	–
Blair (2005) ²⁷	40 μg (fixo)	2 min.	Média = 64 mm	2 em 20 (10%)
Volmanen (2002) ¹⁵	0,2-0,8	1 min.	Redução de 42 mm	–
Evron (2005) ¹⁷	0,27-0,93	3 min.	Média = 35 mm	8 em 88 (10,8%)
Volikas (2005) ¹⁴	0,5	2 min.	Média = 46 mm	5 em 50 (10%)
Balki (2007) ¹⁹	0,25 + IC	2 min.	Sem informação	1 em 20 (5%)
Volmanen (2008) ²	0,1-0,9	1 min.	Média = 73 mm	–

IC – infusão contínua

Modificado de Hill D e col. – The use of remifentanil in Obstetrics. *Anesthesiol Clin*, 2008;26:169-82.

materna na experiência do parto e que uma analgesia completa (escore de dor menor que 2 em 10) não está entre os aspectos mais importantes quando a paciente opina sobre satisfação. Uma revisão de 137 trabalhos envolvendo mais de 14.000 mulheres em trabalho de parto em diferentes países mostrou que expectativas pessoais, boa relação/confiança na equipe obstétrica, acompanhamento constante, suporte adequado e possibilidade de envolvimento e consentimento nas decisões tomadas eram os fatores de maior influência na satisfação²⁹. A insatisfação, quando relacionada à dor, está ligada à indisponibilidade ou ao atraso no momento de introdução da analgesia, seja ela neuroaxial ou alternativa²². Dessa maneira, mesmo que o remifentanil não seja capaz de eliminar todo o desconforto algico associado às contrações, ele passa a representar uma boa alternativa à analgesia peridural se a maternidade for capaz de oferecer os elementos-chave descritos na condução do trabalho de parto.

No último trabalho publicado até o momento final desta revisão, um grupo italiano³⁰ apresentou o uso de remifentanil em infusão contínua sem *bolus* com dose inicial de 0,025 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e aumentos gradativos a cada 3 minutos até a obtenção de analgesia adequada ou dose máxima de 0,15 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. O estudo foi conduzido em uma maternidade na qual a analgesia neuroaxial não é rotineiramente disponível. O escore médio de dor após 30 minutos de infusão foi de 3,6 \pm 1,5 em 10, e 93% das pacientes ficaram satisfeitas com a analgesia recebida³⁰.

Nosso grupo conduz atualmente dois ensaios clínicos utilizando o remifentanil por via venosa como técnica analgésica para o trabalho de parto em regime de infusão contínua, sem *bolus*, com doses iniciais de 0,025 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e máxima de 0,15 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Nossos resultados preliminares são extremamente promissores, principalmente no primeiro estágio, e não observamos efeitos colaterais maternos ou fetais relevantes. Atualmente, já incorporamos essa técnica como a de escolha para pacientes que apresentam contraindicação à realização do bloqueio neuroaxial.

Controvérsias e perspectivas

As informações apresentadas mostram que o remifentanil tem potencial para ocupar uma posição alternativa como técnica analgésica durante o trabalho de parto. Algumas questões comentadas, no entanto, merecem atenção e permanecem controversas com os dados publicados até o momento.

A primeira delas diz respeito ao regime de infusão empregado. No contexto atual, diversas formas de infusão e doses foram estudadas e não há consenso sobre qual delas é a mais eficaz e segura. Do ponto de vista farmacocinético, o remifentanil tem um perfil que parece mais compatível com o uso na forma de ACP. Nos trabalhos realizados, as doses em *bolus* utilizadas variaram de 0,2 a 0,93 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ¹¹. Essa forma de infusão, contudo, tende a produzir maior incidência de efeitos colaterais coincidentes com o pico de ação do *bolus* e exige habilidade da paciente em sincronizar esse pico de analgesia às contrações. A infusão contínua em baixas doses parece, também, ser uma alternativa adequada, associada ou não a doses em *bolus*, mas trabalhos empregando esse tipo de regime ainda são escassos, embora com resultados promissores. Dessa forma, estudos adicionais serão necessários para se estabelecer a forma mais adequada, eficiente e segura do emprego do remifentanil. No entanto, é importante lembrar que, historicamente, uma multiplicidade de estudos controlados foi também necessária ao longo de vários anos para a determinação das doses adequadas para as técnicas neuroaxiais empregadas atualmente.

O remifentanil atravessa facilmente a barreira placentária e, por tal razão, pode apresentar efeitos potentes e imediatos no feto e no recém-nascido. As descrições de uso do remifentanil em anestesia para cirurgias *in utero* (EXIT) e cesarianas empregando doses mais altas que as utilizadas em analgesia mostraram a ocorrência de imobilidade fetal e perda da variabilidade dos batimentos fetais¹⁰. Entretanto, estudos que examinem atentamente esses efeitos no feto e no neonato com as doses usadas em anal-

gesia e utilizando monitoração cardiotocográfica contínua e gasometria arterial de sangue do cordão umbilical ainda são necessários.

Com relação aos custos, não foram encontrados dados na literatura que comparassem os gastos da analgesia utilizando remifentanil com as demais técnicas. Em um levantamento realizado na nossa instituição, observou-se que não houve diferença significativa entre os gastos com a técnica peridural (contabilizando o uso de cateter, agulha, soluções anestésicas e esterilização de materiais) em comparação à analgesia com remifentanil (considerando bombas de infusão em comodato, equipos, extensores e gasto médio do medicamento).

Assim como ocorre com algumas drogas rotineiramente empregadas em pacientes grávidas (como fentanil por via espinhal), o remifentanil ainda não foi liberado para uso durante a gestação. Esse fato isoladamente não representa um obstáculo ao seu uso, mas o número de estudos e de pacientes que receberam o medicamento ainda é limitado. A parturiente deve estar ciente dessas limitações e o consentimento informado deve ser obtido.

CONCLUSÃO

Remifentanil em infusão contínua, respeitando dose máxima de $0,15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, associado ou não a *bolus* via ACP, parece produzir uma redução média aceitável e clinicamente satisfatória nos escores de dor durante o trabalho de parto, aparentemente sem interferir em sua evolução. Os efeitos colaterais descritos são mínimos e facilmente reversíveis na mãe e no recém-nascido, e a técnica não afeta a habilidade da gestante em participar da experiência do parto. Ainda que com os dados disponíveis o remifentanil não substitua em eficácia analgésica as técnicas neuroaxiais, ele é provavelmente uma das melhores alternativas atualmente disponíveis para as pacientes que, por algum motivo, não desejam ou não possam recebê-las. Nesses casos, ele encontra sua melhor aplicação em analgesia de parto. Entretanto, o número de publicações e de pacientes estudadas ainda é pequeno, e novos estudos serão necessários para a confirmação dos dados iniciais, determinação de doses e regimes de infusão mais adequados, avaliação dos custos e da segurança materna e fetal.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

01. Wong CA – Epidural and Spinal Analgesia/Anesthesia for Labor and Vaginal Delivery, em: Chestnut DH et al. – *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*, 4ª Ed, Philadelphia, Mosby Elsevier, 2009; 429-492.
02. Volmanen P, Sarvela J, Akural EI et al. – Intravenous remifentanil vs. epidural levobupivacaine with fentanyl for pain in early labour: a randomised, controlled, double blinded study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008; 52:249-255.
03. Roelants F, De Franceschi E, Veyckemans F et al. – Patient-controlled intravenous analgesia using remifentanil in the parturient. *Can J Anaesth*, 2001; 48:175-178.
04. Hill D – The use of remifentanil in obstetrics. *Anesthesiol Clin*, 2008; 26:169-182.
05. Jenkins JG – Some immediate serious complications of obstetric epidural analgesia and anaesthesia: a prospective study of 145,550 epidurals. *Int J Obstet Anesth*, 2005; 14:37-42.
06. Elbourne D, Wiseman RA – WITHDRAWN: types of intra-muscular opioids for maternal pain relief in labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; (3):CD001237.
07. Evron S, Ezri T – Options for systemic labor analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2007; 20:181-185.
08. Irestedt L – Current status of nitrous oxide for obstetric pain relief. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1994; 38:771-772.
09. Blair JM, Hill DA, Fee JP – Patient-controlled analgesia for labour using remifentanil: a feasibility study. *Br J Anaesth*, 2001; 87:415-420.
10. Hill D – Remifentanil patient-controlled analgesia should be routinely available for use in labour. *Int J Obstet Anesth*, 2008; 17:336-339.
11. Hill D – Remifentanil in obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008; 21:270-274.
12. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA et al. – Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology*, 1998; 88:1467-1474.
13. Fukuda K – Opioids, em: Miller RD – *Miller's Anesthesia*, 7ª Ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010; 794.
14. Volikas I, Butwick A, Wilkinson C et al. – Maternal and neonatal side-effects of remifentanil patient-controlled analgesia in labour. *Br J Anaesth*, 2005; 95:504-509.
15. Volmanen P, Akural EI, Raudaskoski T et al. – Remifentanil in obstetric analgesia: a dose-finding study. *Anesth Analg*, 2002; 94:913-917.
16. Volmanen P, Akural E, Raudaskoski T et al – Comparison of remifentanil and nitrous oxide in labour analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005; 49:453-458.
17. Evron S, Glezerman M, Sadan O et al. – Remifentanil: a novel systemic analgesic for labor pain. *Anesth Analg*, 2005; 100:233-238.
18. Waring J, Mahboobi SK, Tyagaraj K et al. – Use of remifentanil for labor analgesia: the good and the bad. *Anesth Analg*, 2007; 104:1616-1617.
19. Balki M, Kasodekar S, Dhumne S et al. – Remifentanil patient-controlled analgesia for labour: optimizing drug delivery regimens. *Can J Anaesth*, 2007; 54:626-633.
20. Videira RL, Cruz JRS – Remifentanil na prática clínica. *Rev Bras Anesthesiol*, 2004; 54:114-128.
21. Servin FS – Remifentanil: an update. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2003; 16:367-372.
22. Silva YP, Gomez RS, Marcatto JO et al. – Early awakening and extubation with remifentanil in ventilated premature neonates. *Pediatr Anesth*, 2008; 18:176-183.
23. Anand KJ, Soriano SG – Anesthetic agents and the immature brain: are these toxic or therapeutic? *Anesthesiology*, 2004; 101:527-530.
24. Jones R, Pegrum A, Stacey RGW – Patient-controlled analgesia using remifentanil in the parturient with thrombocytopenia. *Anaesthesia*, 1999; 54:461-465.
25. Olufolabi AJ, Booth JV, Wakeling HG et al. – A preliminary investigation of remifentanil as a labor analgesic. *Anesth Analg*, 2000; 91:606-608.
26. Owen MD, Poss MJ, Dean LS et al. – Prolonged intravenous remifentanil infusion for labor analgesia. *Anesth Analg*, 2002; 94:918-919.
27. Blair JM, Dobson GT, Hill DA et al. – Patient controlled analgesia for labour: a comparison of remifentanil with pethidine. *Anaesthesia*, 2005; 60:22-27.

28. Thurlow JA, Laxton CH, Dick A et al. – Remifentanil by patient-controlled analgesia compared with intramuscular meperidine for pain relief in labour. *Br J Anaesth*, 2002; 88:374-378.
29. Hodnett ED – Pain and women's satisfaction with the experience of childbirth: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 186 (5 Suppl Nature):S160-172.
30. D'Onofrio P, Novelli AM, Mecacci F et al. – The efficacy and safety of continuous intravenous administration of remifentanil for birth pain relief: an open study of 205 parturients. *Anesth Analg*, 2009; 109:1922-1924.

Resumen: Lucena MR, Soares ECS, Ribeiro RC, Rocha LL, Vilas Boas WW – Remifentanil en Analgesia para el Trabajo de Parto.

Justificativa y objetivos: Las técnicas neuroaxiales representan actualmente los métodos más efectivos para el control del dolor durante el trabajo de parto, y la analgesia epidural utilizando soluciones

anestésicas ultradiluidas se considera el estándar oro, promoviendo el alivio correcto del dolor con los mínimos efectos colaterales. En algunas situaciones, sin embargo, el uso de esas técnicas queda limitado por la existencia de contraindicaciones maternas u obstáculos estructurales y materiales. En esos casos, las alternativas todavía son precarias y escasas, ofreciendo resultados poco optimistas y de una eficacia cuestionable.

Contenido: Con base en una revisión de la literatura, este artículo muestra que las informaciones disponibles relacionadas a lo empleo de lo remifentanil como técnica alternativa para la analgesia del parto discutiendo los aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos, eficacia analgésica, satisfacción materna y efectos colaterales maternos y fetales.

Conclusiones: Los datos iniciales nos indican al remifentanil como una opción promisoría que podemos usar en las situaciones en que la embarazada no quiere o no puede recibir la analgesia neuroaxial.