

Fentanil em Anestesia Geral para Cesariana: Dosagem das Concentrações Plasmáticas Maternais e Fetais

Alfredo Augusto Vieira Portella¹, Guilherme Frederico Ferreira dos Reis²,
Geraldo Augusto de Mello Silva³ & Nelbe Uchôa Cyreno³

Portella AA V, Reis G F F, Silva G A M, Cyreno N U – General anesthesia for cesarean section with fentanyl: maternal and fetal plasma concentrations

The plasma concentration of fentanyl was determined in the maternal and umbilical cord blood in 16 pregnant women submitted to cesarean section under general anesthesia. The patients were anesthetized with fentanyl $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$; pancuronium $100 \mu\text{g.kg}^{-1}$ and enflurane. Maternal and umbilical cord blood samples were drawn 12.47 ± 2.75 minutes after the administration of fentanyl. The concentration of fentanyl in plasma was then determined by radioimmunoassay with the following results: $7.8 \pm 2.4 \text{ ng.ml}^{-1}$, in the maternal venous blood; $5.2 \pm 0.9 \text{ ng.ml}^{-1}$ in the maternal arterial blood; $3.6 \pm 1.2 \text{ ng.ml}^{-1}$ in the umbilical venous blood; and $1.4 \pm 0.6 \text{ ng.ml}^{-1}$ in the umbilical arterial blood. These results show that there is a plasma concentration gradient of fentanyl between maternal and fetal blood. The Apgar score observed at the 1st minute was 6 for one (6.25%) newborn, while it was between 7 and 9 for the other newborns. At the 5th minute it was 8 for one (6.25%) newborn, 9 for one (6.25%) newborn and 10 for 14 (7.5%) newborns; at the 10th minute it was 10 for all 16 (100%) newborns. These results suggest that no adverse effect attributable to fentanyl was detected in the neonates, as evaluated by the Apgar score.

Key Words: ANESTHETIC, venous; fentanyl; ANESTHETIC TECHNIQUE, General: venous; SURGERY: obstetric

É prática corrente o uso de opiáceos em obstetrícia, principalmente a meperidina, para alívio da dor e correção de discinesias uterinas quando de partos vaginais^{1,2}.

Entretanto, a administração intencional destes fármacos como medicação pré-anestésica nos partos

cirúrgicos é classicamente contra-indicada pela possibilidade de depressão respiratória fetal, a qual, no entanto, depende da dose empregada e do tempo decorrido entre a injeção e a parturição^{3,4}. Com fundamento nessas observações, foi realizado um trabalho onde ficou demonstrado que pequenas doses de Inoval^R (1 a 2 ml) por via venosa, utilizado como medicação pré-anestésica de pacientes submetidas a cesariana, não interferiram no índice de Apgar⁵. Posteriormente, outros trabalhos em que foram utilizadas doses progressivamente maiores de fentanil, antes da extração fetal, demonstraram que, nas doses empregadas, o fentanil não alterava significativamente os valores do índice de Apgar^{6,7,8}. As manobras de reanimação quando necessárias, se resumiram em aspiração das vias aéreas superiores e ventilação com oxigênio sob máscara, e em nenhum caso houve indicação para administração de antagonista opiáceo ou intubação traqueal, mesmo quando a cesariana havia sido indicada por sofrimento fetal.

O presente trabalho foi concebido com a finalidade de analisar a correlação entre as concentrações plas-

Trabalho realizado na Maternidade da Casa de Saude de Campinas

1 Prof. Adjunto do Depto. de Cirurgia Geral da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ e Chefe do Serviço de Anestesiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da UERJ

2 Responsável pelo Centro de Ensino e Treinamento da Casa de Saúde de Campinas

3 Anestesiologistas

Correspondência para Alfredo A V Portella
Rua Almirante Tamandaré 53/402
22210 - Rio de Janeiro - RJ

Recebido em 8 de abril de 1991

Aceito para publicação em 7 de junho de 1991

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia

máticas maternas e fetais de fentanil, bem como analisar suas repercussões sobre a vitalidade dos recém-nascidos, quando as mães foram submetidas a cesariana sob anestesia geral com altas doses de fentanil.

METODOLOGIA

Foram estudados os recém-nascidos de 15 gestantes de termo e de um de pós-termo, nulíparas ou múltiparas, estado físico ASA I ou II, submetidas a cesarianas eletivas ou de urgência, sob anestesia geral. Não foi empregada qualquer medicação pré-anestésica. Foi canulizada uma veia do membro superior para possibilitar a administração de fármacos e líquidos. Após teste de Allen negativo, a artéria radial foi canulizada com cânula de teflon calibre 18G, para permitir a monitorização contínua da pressão arterial média (PAM) e a colheita de amostra de sangue para a dosagem de fentanil plasmático. Após oxigenação prévia, sob máscara, por dois minutos, com oxigênio a 100%, em sistema sem absorvedor de gás carbônico, a anestesia foi induzida com dose única de 10 $\mu\text{g. kg}^{-1}$ de fentanil associados a 100 $\mu\text{g. kg}^{-1}$ de pancurônio, injetados rapidamente (30 segundos) por via venosa. Após ventilação com oxigênio e enflurano a 3% durante três minutos, procedeu-se à intubação oro-traqueal sob laringoscopia direta, com cânula de polivinil de calibre adequado. Insuflado o balonete e descartada a eventualidade de intubação brônquia seletiva, a equipe cirúrgica era autorizada a realizar a assepsia do campo operatório e iniciar a cirurgia. Aos cirurgiões era solicitado que a histerectomia, seguida da extração fetal, fosse realizada 10 minutos após a injeção de fentanil, quando certamente este já teria atingido seu pico máximo de ação. A administração de enflurano foi interrompida antes da intubação traqueal. A manutenção de anestesia foi feita, após a extração fetal, com enflurano em concentrações que variaram entre 1 e 3% em oxigênio, não sendo administrado mais fentanil nem pancurônio, além das doses iniciais. As pacientes foram mantidas, durante todo o procedimento, sob ventilação controlada mecânica, inalando oxigênio a 100% em sistema sem absorvedor de gás carbônico. O ventilador foi inicialmente regulado para fornecer um volume corrente de 8 ml. kg^{-1} , com frequência de 12 ciclos por minuto, evitando-se hipocarbúria intensa e suas deletérias conseqüências para o concepto⁹. O agente volátil era interrompido cerca de 10 minutos antes do término da cirurgia. O bloqueio neuromuscular residual, quando presente, era revertido com atropina e neofgmine na relação 1:1. Não houve indica-

ção para uso de antagonista opióide em nenhuma das mães. No momento da extração fetal o cordão umbilical era seccionado entre pingas, após ser duplamente clampeado. Do segmento entre as duas pingas eram colhidas amostras de sangue da artéria e da veia umbilicais. No mesmo instante em que eram interrompidas as trocas materno-fetais pela colocação da primeira pinça no cordão umbilical, eram colhidas as amostras de sangue venoso e arterial maternos.

Todas as colheitas foram feitas com seringas previamente heparinizadas. Em seguida o sangue foi centrifugado a 3.000 rpm durante 10 minutos, sendo feitas duas dosagens das concentrações de fentanil em cada amostra de plasma, a fim de serem estabelecidos o controle e a confirmação dos valores encontrados.

O fentanil foi dosado por radioimunoensaio, empregando-se um kit específico (FEN-RIA-200) da Janssen Farmacêutica (Bélgica), de acordo com a técnica descrita por Michiels e cols.¹⁰.

Os dados foram compilados em termos de estatística descritiva.

RESULTADOS

A idade das gestantes variou entre 16 e 35 (média de 27,4 \pm 5,6) anos e o peso entre 45 e 99 (média 74,9 \pm 14,5) kg. O tempo decorrido entre a administração de fentanil e o clampeamento do cordão umbilical variou entre 9 e 17,5 (média 12,47 \pm 2,75) minutos.

A duração das anestésias foi de 51,6 \pm 12,4 minutos, com extremos de 35 e 80 minutos. Na Figura 1 são apresentados os valores dos índices de Apgar no primeiro, no quinto e no décimo minutos.

Os valores (média \pm DP) das concentrações plasmáticas de fentanil nos quatro compartimentos estudados foram: veia materna 7,8 \pm 2,4 (extremos de 4,8 a 12,4) ng. ml^{-1} ; artéria materna 5,2 \pm 0,9 (extremos de 3,8 e 6,8) ng. ml^{-1} ; veia umbilical 3,6 \pm 1,2 (extremos de 1,7 e 6,4) ng. ml^{-1} ; artéria umbilical 1,4 \pm 0,6 (extremos de 0,6 e 2,8) ng. ml^{-1} .

DISCUSSÃO

Muito embora alguns fatores capazes de interferir na vitalidade dos recém-nascidos (sofrimento fetal prévio, toxemia gravídica, prematuridade em peso ou idade gestacional, tempo decorrido entre a histerectomia e o clampeamento do cordão, dificuldade de extração fetal, doenças maternas etc.) não tenham sido individualmente considerados, pôde-se observar que a técnica anestésica empregada não proporcionou valores significativamente baixos no índice de

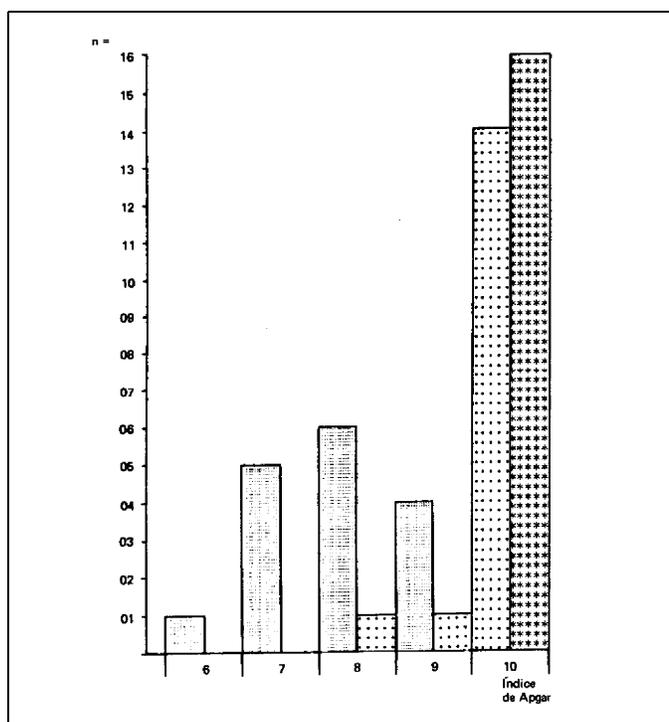


Fig.1 Índice de Apgar no primeiro (·), no quinto (|) e no décimo (—) minutos.

Apgar no primeiro minuto (Fig. 1), e já ao décimo minuto todos os recém-nascidos apresentavam índice 10.

A análise das concentrações plasmáticas, entretanto, possibilita que sejam destacadas algumas considerações relevantes.

As amostras de sangue foram colhidas nos quatro compartimentos, no momento do clampeamento do cordão (12 min e 28 s em média após a indução da anestesia), quando, certamente, o fentanil já se encontrava no seu pico mínimo de ação (em média 7,8 ng.ml⁻¹ na veia materna e 5,2 ng.ml⁻¹ na artéria materna).

Existe entre os quatro compartimentos plasmáticos analisados um gradiente descendente no sentido veia materna (VM), artéria materna (AM), veia umbilical (VU) e artéria umbilical (AU).

A análise das médias das concentrações plasmáticas de fentanil demonstra que a relação entre os compartimentos VM/AM é 1,50; entre AM/VU é 1,44; entre VU/AU 2,57 e entre VM/AU 5,57.

O gradiente AM-VU pressupõe uma interferência placentária à passagem do fentanil do sangue materno para o fetal.

O gradiente VU-AU é consequência da extração hepática e do tipo peculiar da circulação fetal¹, onde o fentanil sofre sucessivas diluições. A concentração média de fentanil no compartimento VU foi de 3,6 ±

1,2 ng.ml⁻¹, antes de sofrer a extração hepática da primeira passagem e antes das diluições proporcionadas pela circulação fetal, que a fizeram cair para 1,4 ± 0,6 ng.ml⁻¹.

Muito embora não conhecemos estudos similares em recém-nascidos, no adulto a concentração plasmática média necessária para proporcionar depressão respiratória está em torno de 3,0 ng.ml⁻¹^{11,12}. Assim, a extração hepática na primeira passagem e a diluição que o fentanil sofre na circulação fetal, após ter ultrapassado a placenta, poderiam explicar a baixa concentração encontrada na artéria umbilical (média de 1,4 ± 0,6 ng.ml⁻¹) e a não ocorrência de depressão respiratória nos recém-nascidos.

Além destes fatores, não se pode excluir a possibilidade de imaturidade dos mecanismos neurofuncionais — que mediam, ao nível do tronco cerebral, o efeito depressor respiratório — e/ou hiporreatividade ao opiáceo por imaturidade dos receptores no recém-nascido.

A avaliação clínica dos recém-nascidos, feita no berçário, três horas após o nascimento, por um pediatra que desconhecia a técnica anestésica empregada, não detectou qualquer alteração (sonolência, hipo ou hipertonicidade, hipo ou hipermotricidade, hipo ou hiperreflexia, diminuição da capacidade de sucção ou depressão respiratória) que possibilitasse uma correlação com os agentes anestésicos utilizados.

Não obstante os nossos resultados satisfatórios, outros estudos deverão ser realizados a fim de que se situe adequadamente o uso do fentanil e de outros opiáceos, como o alfentanil e o sulfentanil, em anestesia geral para cesarianas, inclusive possibilitando correlacionar o tempo indução-nascimento com as concentrações de fentanil nos quatro compartimentos e também com a vitalidade fetal. Até que fiquem plenamente esclarecidos esses pontos, as técnicas de anestesia geral, principalmente as que empregam fentanil, deverão se restringir a casos de exceção e com indicações muito precisas, como em algumas cardiopatias¹³.

Portella A A V, Reis G F F, Silva G A M, Cyreno NU - Fentanil em anestesia geral para cesariana dosagem das concentrações plasmáticas maternas e fetais.

A concentração plasmática arterial e venosa de fentanil foi dosada por radioimunoensaio em 16 pacientes anestesiadas com 10 µg.kg⁻¹ de fentanil, 100 µg.kg⁻¹ de pancurônio e enflurano para serem submetidas a cesarianas. Pelo mesmo método foi dosado

o fentanil no plasma da veia e da artéria umbilicais dos recém-nascidos, a fim de se estabelecer a correlação entre as concentrações obtidas e suas repercussões sobre o conceito. A colheita das amostras de sangue foi feita, em média, 12,47 ± 2,75 minutos após a injeção de fentanil. Os resultados mostram redução das concentrações plasmáticas de fentanil (média ± desvio-padrão) no seguinte sentido: veia materna (7,8 ± 2,4 ng.ml⁻¹), artéria materna (5,2 ± 0,9 ng.ml⁻¹), veia umbilical (3,6 ± 1,2 ng.ml⁻¹) e artéria umbilical (1,4 ± 0,6 ng.ml⁻¹). Com relação ao índice de Apgar, no primeiro minuto apenas um (6,25%) recém-nascido apresentou índice 6, enquanto os demais apresentaram entre 7 e 9. No quinto minuto, um (6,25%) apresentava índice 8 e um (6,25%) índice 9; os demais 14 (87,5%) apresentavam índice 10. No décimo minuto todos os recém-nascidos apresentavam índice 10, demonstrando que o fentanil, na dose utilizada, não produziu efeitos adversos nos recém-nascidos.

Unitermos: ANESTESICO, Venoso fentanil; CIRURGIA: obstétrica; TÉCNICA ANESTESICA, Geral: venosa

Portella A A V, Reis G F F, Silva G A M, Cyreno N U – Fentanil en anestesia general para cesaria: dosificación de las concentraciones plasmáticas maternas y fetales.

La concentración plasmática arterial y venosa de fentanil fue dosificado por radioinmunoensaio en 16 pa-

cientes anestesiadas con 10 µg.kg⁻¹ de fentanil, 100 µg.kg⁻¹ de pancurônio y enflurano para ser sometidas a cesarias. Por el mismo método fué dosificado el fentanil en el plasma de la vena y de la arteria umbilicales de los recién nacidos, con la finalidad de establecer la correlación entre las concentraciones obtenidas y sus repercusiones sobre el concepto. La recolección de las muestras de sangre fué realizada en promedio de 12,47 ± 2,75 minutos después de la inyección de fentanil. Los resultados muestran reducción de las concentraciones plasmáticas de fentanil (promedio ± desvio padron) en el siguiente sentido: vena materna (7,8 ± 2,4 ng.ml⁻¹), arteria materna (5,2 ± 0,9 ng.ml⁻¹), vena umbilical (3,6 ± 1,2 ng.ml⁻¹) y arteria umbilical (1,4 ± 0,6 ng.ml⁻¹). Con relación al índice de Apgar, en el primer minuto, solamente un (6,25%) recién nacido presentó índice 6, mientras que los restantes presentaron entre 7 y 9. En el quinto minuto un (6,25%) presentaba índice 8 y un (6,25%) índice 9; los restantes 14 (87,5%) presentaban índice 10. En el décimo minuto todos los recién nacidos presentaban índice 10, demostrando que el fentanil, en la dosis utilizada, no produjo efectos adversos en los recién nacidos.

Agradecimentos - À Janssen Farmacêutica do Brasil pelo fornecimento dos kits de radioimunoensaio (FEN-RIA 200) e pelo apoio financeiro, possibilitando deste modo a viabilização deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. De Voe S J, De Voe K Jr, Rigsby W C et al. Effect of meperidine on uterine contractility. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105:1004-1007.
2. Filler W W Jr, Hall H C, Filler N M - Analgesia in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98:832-846.
3. Shnider S M, Moya F - Effects of meperidine on the newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 89: 1009-1015.
4. Roberts H, Kane K M, Percival N et al. Effects of some analgesic drugs used in childbirth. *Lancet* 1957; 1: 128-132.
5. Portella AAV, Oliveira L F, De Castro R A C, De Azevedo M B D - Thalamonal como medicação preanestésica para la cesárea. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1976; 23:389-398.
6. Portella A A V, De Castro R A C, De Azevedo M B D - Neuroleptoanalgesia tipo II en la cesárea. *Nota Prévia. Rev Esp Anestesiol Reanim* 1976; 23: 302-306.
7. Portella A A V, De Castro R A C, De Azevedo M B D - Inoval e etrane em cesarianas. *J Bras Gynecol* 1977 84 95 98
8. Portella A A V, De Castro R A C, De Azevedo M B D- Anestesia endovenosa com inoval e alfatesin para realização de cesarianas. *J Bras Gynecol* 1977;83:105-109.
9. Levinson G, Shnider S M, De Lorimier A A et al - Effect of maternal hyperventilation on uterine blood flow and fetal oxygenation and acid-base status. *Anesthesiology* 1974; 40:340-347.
10. Michiels M, Hendriks R, Heykants J. A sensitive radioimmunoassay for fentanil. Plasma level in dogs and man. *Europ J Clin Pharmacol* 1977; 12:153-158.
11. Hess R, Stieber G, Hertz A. Pharmacokinetics of fentanyl in man and rabbit. *Europ J Clin Pharmacol* 1972; 4:137-141.
12. Stoekel H, Schuttler J, Magnussen H et al, Plasma fentanil concentration and the occurrence of respiratory depression in volunteers. *Br J Anaesth* 1982; 54: 1087-1095.
13. Shnider S M, Levinson G - Anesthesia for obstetrics. Baltimore: Williams & Wilkins, Baltimore 1987: 349-351.