

Artigo Científico

Associação de Opióides Lipofílicos à Bupivacaína na Anestesia Peridural. Há Vantagem no Aumento da Dose do Opióide? *

José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA¹, Simone Maria D'Angelo Vanni², Jairo Antonio Menezes³, Susane Bruder Silveira Gorayb⁴, Norma Sueli Pinheiro Módolo⁵

Braz JRC, Vanni SMD, Menezes JA, Gorayb SBS, Módolo NSP - Association of Lipophilic Opioids and Bupivacaine in Epidural Anesthesia. Would an increased Opioid Dose be Advantageous?

Background and Objectives - The effects of associating lipophilic opioids to local anesthetics in epidural anesthesia are not well defined. There are still questions and controversies about opioid doses to be used and their major effects in the epidural block. This study aimed at evaluating the epidural block effects in humans of the association of different fentanyl and sufentanil doses to bupivacaine with 1:200.000 epinephrine.

Methods - A double-blind randomized study was performed in 94 patients of both genders, physical status ASA I, aged between 18 and 60 years, submitted to lower abdomen, perineal or lower limb surgery. Patients without preanesthetic medication were epidurally injected with 100 mg (20 ml) 0.5% bupivacaine, 0.1 mg (0.1 ml) 1% epinephrine plus a combination of the following drugs: BUPI Group (15 patients): 2 ml of 0.9% saline solution (SS); FENT50 Group (19 patients): 50 µg (1 ml) fentanyl + 1 ml SS; FENT100 Group (20 patients): 100 µg (2 ml) fentanyl; SUF30 Group (20 patients): 30 µg (0,6 ml) sufentanil + SS (1.4 ml); SUF100 Group (20 patients): 50 µg (1 ml) sufentanil + SS (1 ml). The following parameters were studied: onset of sensory block, analgesic block (onset time) in T₁₂, T₁₀ and T₈, analgesic block duration in T₁₀ and T₁₂, motor block degree, consciousness degree, need for supplemental perioperative sedation and analgesia, hypotension, bradycardia and peri and post operative side-effects, analgesia duration, proportion of patients needing supplemental analgesia and evaluation of postoperative pain (pain analog visual scale).

Results Groups were demographically uniform. The addition of fentanyl or sufentanil did not alter major characteristics of perioperative epidural block and has not significantly increased postoperative analgesia duration as compared to the use of bupivacaine only. However, the addition of lipophilic opioids has increased the quality of perioperative anesthetic block, translated into a lesser need for supplemental analgesia (p<0.02). The increased dose of fentanyl and especially of sufentanil has increased the incidence of perioperative drowsiness (p<0.001) without significant increase in other side effects.

Conclusions In the conditions and doses used, the addition of lipophilic opioids to bupivacaine and the increased dose of lipophilic opioids have improved anesthetic block quality without changes in the epidural block characteristics or a significant increase in side effects, with the exception of drowsiness mainly caused by sufentanil. However, they were not able to provide a significant increase in postoperative analgesia duration.

KEY WORDS - ANALGESICS, Opioids: fentanyl, sufentanil; ANESTHETICS, Local: bupivacaine; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: epidural

* Estudo realizado no CET/SBA da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) - UNESP

1. Professor Titular do Deptº de Anestesiologia da FMB - UNESP
2. Médica Anestesiologista da FMB - UNESP
3. ME2 do CET/SBA da FMB - UNESP
4. Chefe da Enfermagem da SRPA da FMB-UNESP
5. Professora Assistente Doutora do Departamento de Anestesiologia do CET/SBA da FMB - UNESP

Apresentado em 05 de maio de 1998

Aceito para publicação em 27 de julho de 1998

Correspondência para Prof. Dr. José Reinaldo Cerqueira Braz
Departamento de Anestesiologia da FMB -UNESP - Rubião Júnior
18618-970 - Botucatu, SP

© 1998, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

A associação de morfina aos anestésicos locais tem sido bastante utilizada durante a anestesia regional com a finalidade principal de melhorar a qualidade e duração da analgesia no pós-operatório¹.

Após a introdução, na prática clínica, dos opióides muito lipofílicos, como o fentanil e o sufentanil², surgiu a possibilidade de se melhorar também a intensidade da analgesia dos bloqueios raquídeos no per-operatório, pois estas drogas, diferentemente da morfina, apresentam pequeno tempo de latência, embora apresentem duração de ação menor do que a da morfina^{3,4}.

Entretanto, os efeitos da associação dos opióides lipofílicos à bupivacaína na anestesia peridural ainda não estão bem definidos. Enquanto alguns autores⁵⁻⁸ referem que essa associação, quando comparada ao uso isolado da bupivacaína, diminui o tempo de latência do bloqueio e aumenta a duração da analgesia no pós-operatório, outros^{9,10} não têm encontrado, com essa associação, diminuição do tempo de latência do bloqueio peridural ou aumento da duração e da intensidade da analgesia no pós-operatório¹¹.

A associação do opióide lipofílico com o anestésico local parece aumentar a qualidade do bloqueio peridural, pois a antinocicepção completa nem sempre é conseguida durante a cirurgia, quando se utiliza apenas anestésico local. Os opióides, pela ação nos receptores opióides da substância gelatinosa no corno dorsal da medula espinhal, diminuem os estímulos nociceptivos na medula, aumentando a analgesia durante o trabalho de parto^{8,12} e nos períodos per e pós-operatórios¹³, diminuindo, inclusive, a dose necessária do anestésico local. Entretanto, outros autores¹¹ não têm encontrado os mesmos resultados com essa associação.

Por outro lado, a dose ideal do opióide lipofílico, seja o fentanil ou o sufentanil, a ser associado ao anestésico local durante a realização da anestesia peridural ainda é muito controversa pois, especialmente com o sufentanil, os autores¹⁴ têm demonstrado que, proporcionalmente, maior dosagem desse opióide é necessária por essa via do que por via venosa para a obtenção de analgesia.

Considerando os dados da literatura, os quais muitas vezes são conflitantes, realizamos essa pesquisa com o objetivo de estudar, no homem, os efeitos da associação de diferentes doses do fentanil e sufentanil à bupivacaína, nas características do bloqueio peridural.

MÉTODO

O estudo aleatório e duplamente encoberto foi realizado em 94 pacientes, de ambos

os sexos, estado físico ASA I, com idades entre 18 e 60 anos, submetidos a cirurgias do abdômen inferior, períneo ou membros inferiores. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento de participação no estudo clínico, após receberem explicações detalhadas do procedimento, o que foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

Os pacientes não receberam medicação pré-anestésica e ao chegarem na sala de operação foi feita punção venosa com cateter 18G para administração de solução de Ringer com lactato, $8 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$.

Foram colocados monitores não-invasivos para medida da pressão arterial, determinada pelo método de Riva Rocci, eletrocardioscopia na derivação D_{II}, utilizado também para medida da frequência cardíaca (FC), e oximetria de pulso para medida da saturação de pulso de oxigênio (SpO₂). Os pacientes foram colocados na posição sentada para realização da punção peridural lombar com agulha de Tuohy nº 16G, através do espaço L₃-L₄. Todos os pacientes receberam o mesmo volume das combinações de drogas no espaço peridural, ou seja, 22,1 ml, na velocidade de 2 ml/3 s.

Os pacientes receberam uma das seguintes combinações de drogas por via peridural:

Grupo BUPI - controle (n = 15): bupivacaína a 0,5% - 100 mg (20 ml) + adrenalina 1%o - 0,1 mg (0,1 ml) + solução fisiológica a 0,9% (2 ml).

Grupo FENT50 (n =19): bupivacaína a 0,5% - 100 mg (20 ml) + adrenalina 1%o - 0,1 mg (0,1 ml) + fentanil - 50 µg (1 ml) + solução fisiológica a 0,9% - 1 ml.

Grupo FENT100 (n =20): bupivacaína a 0,5% - 100 mg (20 ml) + adrenalina 1%o - 0,1 mg (0,1 ml) + fentanil - 100 µg (2 ml).

Grupo SUF30 (n =20): bupivacaína a 0,5% - 100 mg (20 ml) + adrenalina 1%o - 0,1 mg (0,1 ml) + sufentanil - 30 µg (0,6 ml) + solução fisiológica a 0,9% - 1,4 ml.

Grupo SUF50 (n =20): bupivacaína a 0,5% - 100 mg (20 ml) + adrenalina 1%o - 0,1 mg (0,1 ml) + sufentanil - 50 µg (1ml) + solução fisiológica a 0,9% - 1,0 ml.

Após a realização do bloqueio, os pacientes retornaram a posição de decúbito dorsal horizontal.

Os atributos estudados foram:

- Dados demográficos: idade, peso, altura e sexo dos pacientes nos quatro grupos;
- Distribuição das cirurgias realizadas nos grupos;
- Início do bloqueio sensitivo: intervalo de tempo (minutos) decorrido entre o final da injeção do anestésico local (AL) no espaço peridural e o aparecimento de sensação de *calor* ou de *adormecimento* nos membros inferiores, informado pelo paciente;
- Bloqueio analgésico completo (tempo de latência): intervalo de tempo (min) decorrido entre o final da injeção do AL no espaço peridural e o aparecimento de analgesia cutânea em T₁₂, T₁₀ e T₈, pesquisado com o auxílio de uma pinça sem dente na linha média clavicular, bilateralmente, a cada minuto;
- Duração do bloqueio analgésico: intervalo de tempo (min) decorrido entre o final da injeção do AL e a regressão do nível de analgesia para T₁₀ e T₁₂;
- Grau do bloqueio motor: pesquisado 45 minutos após a injeção do AL no espaço peridural e referente a incapacidade do paciente em movimentar os membros inferiores (MI), de acordo com o critério proposto por Bromage (1965)¹⁵: grau 0: capacidade em levantar os MI sem dobrar os joelhos; grau 1: capacidade de levantar os MI dobrando os joelhos; grau 2: capacidade em flexionar apenas os pés; grau 3: incapacidade de mover os MI;
- Nível do dermatomo máximo atingido pelo bloqueio sensitivo;
- Nível de consciência: realizado de acordo com a escala numérica proposta por Filos e col¹⁶: 1- acordado e nervoso; 2- acordado e calmo; 3- sonolento mas facilmente desperto; 4- sonolento com despertar difícil. Este atributo foi pesquisado 45 minutos após a realização do bloqueio peridural e antes da realização de analgesia ou sedação complementar;
- Necessidade de analgesia complementar no per-operatório;
- Necessidade de sedação no per-operatório;
- Ocorrência de hipotensão arterial no per e pós-operatórios, avaliada de acordo com o critério: igual ou acima de 30% da pressão arterial sistólica inicial (PASI) ou PASI inferior a 90 mmHg;
- Ocorrência de bradicardia, no per e pós-operatórios, avaliada de acordo com o critério: menor do que 50 bat/min;
- Intensidade da dor pós-operatória: avaliada de acordo com a Escala Verbal Analógica de Dor (0 = ausência de dor; 10 = dor máxima) quando o paciente solicitava analgésico ou no momento da alta da Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA);
- Duração da analgesia (min): intervalo de tempo decorrido entre a injeção do AL no espaço peridural e o momento em que se utilizou analgésico na SRPA;
- Proporção de pacientes que necessitou analgesia complementar no pós-operatório;
- Efeitos colaterais anotados no per e pós-operatórios: tremor, vômitos, prurido, hipoxemia (saturação da hemoglobina $\leq 90\%$) e depressão respiratória (frequência respiratória 10 mov/min).

Os episódios de hipotensão no per operatório ou na SRPA foram sempre anotados e tratados com aumento da velocidade da infusão de Ringer com lactato e uso de efedrina, em doses de 5 a 10 mg, por via venosa, assim como os episódios de bradicardia (FC < 50 bat/min) e de dessaturação (SpO₂ $\leq 90\%$), os quais foram tratados respectivamente com atropina - 0,25 a 0,5 mg, venosa, e administração de oxigênio sob máscara facial.

Os pacientes, após o término da operação, foram encaminhados a SRPA, onde permaneceram até a completa recuperação do bloqueio sensitivo e motor, e por um período nunca inferior a 8 horas após a injeção do opióide no espaço peridural. Nesse período, a monitorização foi a mesma utilizada na sala de operação.

Quando o paciente se queixava de dor e solicitava medicação analgésica foi avaliada a intensidade da dor pós-operatória pela Escala Verbal Analógica de Dor, sendo então utilizado medicação analgésica do grupo dos anti-inflamatórios não-hormonais, por via venosa, com anotação desse tempo. Nos pacientes que não solicitaram analgesia, foi aplicado o escore de dor no momento de alta da SRPA.

Os dados obtidos foram submetidos a métodos estatísticos¹⁷:

1. Para as variáveis binárias (sim ou não): comparação entre proporções das respostas (sim) pelo teste do χ^2 ;
2. Para as variáveis semiquantitativas (escores ou graus e metâmeros): teste não-paramétrico da Kruskal-Wallis para a comparação dos grupos, com o cálculo de estatística H, com distribuição de Qui-Quadrado;
3. Para as variáveis quantitativas: Análise de Variância para a comparação dos grupos.

Cálculo de estatística F e contraste entre médias pelo método de Tukey, considerando-se $\alpha = 0,05$.

Em todas as análises efetuadas, as estatísticas (χ^2 , H e F) foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. Os valores obtidos são apresentados sob a forma de média (\bar{x}) \pm desvio padrão ou mediana.

RESULTADOS

Os cinco grupos estudados foram comparados com relação a distribuição de sexo, idade, peso e altura (tabela I), não se observando diferença significativa entre os grupos. Assim, os grupos podem ser considerados uniformes em relação às variáveis demográficas.

Tabela I - Variáveis Demográficas nos Cinco Grupos Estudados

Grupo	Sexo (M/F)	Idade* (anos)	Peso* (kg)	Altura* (cm)
BUPI	09/06	41 \pm 10	72 \pm 17	166 \pm 7
FENT50	09/09	38 \pm 11	65 \pm 11	163 \pm 9
FENT100	10/10	39 \pm 13	67 \pm 9	164 \pm 7
SUF30	13/7	41 \pm 13	74 \pm 14	168 \pm 8
SUF50	14/6	37 \pm 13	74 \pm 13	167 \pm 9

* Média \pm Desvio Padrão. Não houve diferença entre os grupos

As cirurgias realizadas nos cinco grupos estudados estão apresentadas na Tabela II.

Tabela II - Distribuição das Cirurgias nos Cinco Grupos Estudados

Cirurgia	Grupo				
	BUPI	FENT50	FENT100	SUF30	SUF50
Retirada de trajetos	4	3	3	3	4
Herniorrafia inguinal	5	3	5	2	4
Colpoperineoplastia	3	3	2		
Recobrimento escrotal					1
Fistulectomia	2			2	2
Ureterolitomia	1				
Hemorroidectomia				1	1
Varicocelectomia			1		
Retirada de cisto pilonidal		1	1	1	2
Artroscopia	1	4	3	3	2
Osteossíntese de tornozelo	1	1	1	2	
Osteossíntese de fêmur		1	1	3	1
Desbridamento de perna	1	1	1		
Osteossíntese de calcâneo	1	2	1	1	
Osteossíntese de rótula				1	1

Tabela III - Início do Bloqueio Sensitivo, Bloqueio Sensitivo Completo e Duração do Bloqueio Sensitivo nos Cinco Grupos Estudados. Média ± Desvio Padrão

Atributo	Grupo				
	BUPI	FENT50	FENT100	SUF30	SUF50
Início do bloqueio sensitivo (min)	04±03	04±02	03±03	03±02	04± 02
Bloqueio sensitivo completo (min): Dermátomo T ₁₂	08±4,5	07±03	6,5±03	07±03	6,5±02
Dermátomo T ₁₀	11±5,5	11±5,0	10±04	9,5±04	09±05
Dermátomo T ₈	15±09	13±07	13±06	12,5±05	11±04
Duração bloqueio sensitivo (min): Dermátomo T ₁₀	188±41	230±77	199±65	216±90	240±93
Dermátomo T ₁₂	221±60	280±79	245±72	268±111	285±88

Não houve diferença significativa entre os grupos (Anova)

Tabela IV - Grau do Bloqueio Motor e Nível Máximo do Bloqueio Sensitivo. Mediana dos Valores Obtidos nos Cinco Grupos Estudados

	Grupo				
	BUPI	FENT50	FENT100	SUF30	SUF50
Grau do bloqueio motor	2	2	2	1,5	2
Dermátomo máximo	T ₈	T ₈	T ₆	T ₈	T ₆

Não houve diferença entre os grupos (Kruskal-Wallis)

Os grupos foram comparados com relação ao início do bloqueio sensitivo, bloqueio analgésico completo e duração do bloqueio analgésico, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos (tabela III).

Em relação ao grau do bloqueio motor e nível máximo do bloqueio analgésico também não foram constatadas diferenças significantes entre os grupos (tabela IV).

Quanto ao nível de consciência, o escore 3 (sonolento, mas facilmente despertável) foi o mais freqüente, de maneira estatisticamente significativa, nos grupos SUF50 e SUF30 em relação aos demais grupos (tabela V).

Os pacientes que receberam opióide lipofílico necessitaram menos analgesia complementar no per-operatório do que os do grupo BUPI (tabela VI), mas os grupos não apresentaram diferença significativa em relação a necessidade de sedação complementar no per-operatório (tabela VII).

Tabela V - Comparação do Nível de Consciência nos Cinco Grupos após a Realização do Bloqueio Peridural

Grupo	Escore do nível de consciência			
	1	2	3	4
BUPI	8	7	0	0
FENT50	8	10	1	0
FENT100	4	12	4	0
SUF30*	5	7	8	0
SUF50*	6	3	11	0

* p < 0,001 (X²) em relação aos demais grupos

Tabela VI - Necessidade de Analgesia Complementar no Per-Operatório

Grupo	n	Analgesia complementar	
		sim	não
BUPI	15	6	9
FENT50*	19	3	16
FENT100*	20	1	19
SUF30**	20	2	18
SUF50**	20	2	18

* FENT x BUPI - p < 0,02 (X²)

** SUF x BUPI - p < 0,02 (X²)

Tabela VII - Necessidade de Sedação Complementar no Per-Operatório nos Cinco Grupos Estudados

Grupo	n	Sedação complementar	
		sim	não
BUPI	15	5	10
FENT50	19	8	11
FENT100	20	4	16
SUF30	20	5	15
SUF50	20	6	14

Não houve diferença entre os grupos (χ^2)

A proporção de pacientes em cada grupo que apresentou hipotensão arterial no per-operatório foi muito pequena: 10,5% a 13,3%, com exceção do grupo FENT100 que não apresentou nenhum caso ($p>0,50$). No pós-operatório imediato nenhum paciente teve hipotensão arterial.

A incidência de bradicardia no per-operatório variou de 13% (BUPI), 15% (FENT100, SUF 30 e SUF50) e 21% (FENT50), sem que houvesse diferença estatisticamente significativa ($p>0,10$). No pós-operatório imediato, a ocorrência de bradicardia também foi pequena, variando de 0% (SUF50), 5% (FENT50 e FENT100), 13,3% (BUPI) e 15% (SUF30), sem que também houvesse diferença significativa entre os grupos ($p>0,10$).

A proporção de pacientes que recebeu analgesia complementar na SRPA foi semelhante em todos os grupos (tabela VIII). Também não houve diferença significativa entre os grupos com relação a duração da analgesia na SRPA (tabela IX).

Tabela IX - Duração da Analgesia na SRPA. Mediana dos Valores Obtidos nos Cinco Grupos Estudados

Grupo	Tempo para solicitação de analgesia (min)
BUPI	400
FENT50	363
FENT100	325
SUF30	360
SUF50	353

Não houve diferença entre os grupos (Kruskal-Wallis)

Os cinco grupos também foram comparados com relação ao escore da Escala Verbal Analógica de Dor no período pós-operatório, enquanto o paciente permaneceu na SRPA. De acordo com o teste de Kruskal-Wallis, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, havendo apenas tendência do grupo SUF30 apresentar menor escore em relação aos demais grupos (tabela X).

Os principais efeitos colaterais observados no per e pós-operatórios são vistos respectivamente nas tabelas XI e XII, não havendo diferença significativa entre os grupos.

DISCUSSÃO

A possibilidade de redução da dor no per-operatório e um controle mais efetivo da dor no pós-operatório têm tornado atraente a adição de opióide ao anestésico local durante a realização de anestesia peridural ou subaracnóidea.

Tabela VIII - Proporção de Pacientes que Necessitou Analgesia Complementar na SRPA

	Grupo BUPI	Grupo FENT50	Grupo FENT100	Grupo SUF50
Necessidade de analgesia complementar (%)	66,67	84,21	65	55

Não houve diferença entre os grupos (χ^2)

Tabela X - Escore da Escala Verbal Analógica de Dor nos Cinco Grupos Estudados. Valores da Mediana

	Grupo				
	BUPI	FENT50	FENT100	SUF30	SUF50
Escore da Escala Verbal Analógica da Dor	5,0	5,0	4,5	4,0	4,5

Não houve diferença significativa entre os grupos (Kruskal-Wallis)

Tabela XI - Ocorrência de Efeitos Colaterais no Per-Operatório

Efeito colateral	Proporção dos pacientes (%)				
	Grupo BUPI	Grupo FENT50	Grupo FENT100	Grupo SUF30	Grupo SUF50
Tremor	33,3	16,7	10	10	10
Vômito	6,6	5,3	5	5	0
Prurido	20	22,2	20	10	20
Hipoxemia	13,3	10,5	5	20	25
Depressão respiratória	0	0	0	0	10

Não houve diferença entre os grupos para nenhum dos atributos (χ^2)

Tabela XII - Ocorrência de Efeitos Colaterais no Pós-Operatório

Efeito colateral	Proporção dos pacientes (%)				
	Grupo CONTROL	Grupo FENT50	Grupo FENT100	Grupo SUF30	Grupo SUF50
Tremor	6,7	0	10	5	0
Vômito	13,3	5,3	5	5	0
Prurido	6,7	5,3	10	20	20
Hipoxemia	0	0	0	5	0
Depressão respiratória	0	0	0	0	0

Não houve diferença entre os grupos para nenhum dos atributos (χ^2)

Os opióides, por via peridural, produzem analgesia por ação em vários locais, mas se considera que o principal local de ação desses agentes ocorra nas camadas superficiais do corno dorsal da medula espinhal, onde se encontram as três maiores classes de receptores opióides: mu, delta e kappa. Nesse local, as fibras aferentes primárias, que recebem a informação sensorial dos estímulos dolorosos, fazem sinapse com os neurônios que enviam as informações aos centros mais elevados do SNC¹⁸. Os principais neurotransmissores excitatórios da primeira sinapse são o glutamato, que age em receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), e a substância P que age em receptores das neurocininas.

Assim, o opióide age no corno dorsal inibindo a transmissão do processo doloroso através de mecanismos pré e pós-sinápticos¹⁹. A estimulação do receptor opióide diminui a liberação de glutamato e de substância P, decorrentes da estimulação aferente primária. Em adição, os opióides inibem a resposta dos neurônios do corno dorsal aos efeitos excitatórios da liberação dos neurotransmissores da via aferente primária²⁰, indicando um mecanismo de ação

pós-sináptico. Os opióides produzem ações inibitórias locais na medula espi-nhal através de vários mecanismos. Os receptores opióides pertencem a uma super família de receptores protéicos que, ao interagirem com a proteína G, produzem alterações na condução iônica e no segundo mensageiro intracelular. Assim, a estimulação dos receptores opióides no corno posterior, ao inibir a adenil-ciclase, reduz o conteúdo intracelular de AMP-cíclico, promove a abertura dos canais de potássio e inibe a abertura dos canais de cálcio operados por voltagem²¹. Esses efeitos são res-ponsáveis pela diminuição da excitabilidade neuronal e redução da liberação de neurotransmissores^{22,23}.

Os opióides também podem produzir analgesia por ações em receptores do tronco cerebral, cérebro e vias periféricas. Após administração peridural, os opióides, especialmente os lipofílicos, apresentam rápida e extensa absorção sistêmica, que provoca efeito analgésico por ação nesses locais²⁴. Além disso, todos os opióides injetados por via peridural alcançam o sistema cerebral onde podem exercer ação analgésica, através de movimentação rostral no líquido. Os opióides altamente lipofílicos têm

menor movimentação rostral do que os hidrofílicos, como a morfina¹⁴.

Na presente pesquisa, os efeitos analgésicos do fentanil e do sufentanil, quando administrados por via peridural, não alteraram de forma significativa o início do bloqueio sensitivo, o tempo de latência (bloqueio analgésico), a intensidade do bloqueio motor e o tempo de regressão do bloqueio analgésico, em relação as anestésias peridurais realizadas somente com a bupivacaína. Nossos resultados estão de acordo com os encontrados por alguns autores, que referem não terem encontrado diminuição do tempo de latência ou alteração de outras características do bloqueio com a associação da bupivacaína com o fentanil⁹ ou o sufentanil¹⁰, quando comparadas ao uso isolado da bupivacaína. Entretanto, outros autores^{6,7} referem que a associação da bupivacaína com opióide lipofílico diminui o tempo de latência do bloqueio peridural.

Para Rucci e col²⁵, a adição do fentanil (50, 100, 150 e 200 µg) à bupivacaína somente altera as principais características do bloqueio peridural, em relação ao realizado isoladamente com a bupivacaína, quando a concentração do fentanil for de 200 µg, quando ocorre diminuição significativa do tempo de latência e aumento do tempo de regressão do bloqueio analgésico, ao mesmo tempo que aumenta a sonolência nos pacientes.

Enquanto que somente 1/4 da dose venosa de morfina é necessária para seu emprego por via peridural para produzir analgesia, a dose necessária para o fentanil, por essa via, é igual a utilizada por via venosa¹⁴. Já para o sufentanil, os estudos têm demonstrado que para se obter os mesmos efeitos, é necessário que se aumente a dose da droga por via peridural¹⁴. Recentemente, Grass et al (1997)²⁶ demonstraram que a potência analgésica relativa do sufentanil e do fentanil por via peridural é de 1:5.

Assim, parece que quanto maior a solubilidade lipídica do opióide, maior será a perda de potência por via peridural em comparação

com a administração sistêmica. Este fato está ligado às diferentes dispersões rostrais dos opióides hidrofílicos e lipofílicos, com estes últimos ligando-se rapidamente à gordura do espaço peridural e à substância branca da medula espinhal, fazendo com que pouca droga atinja a substância cinzenta. Este fato, associado à rápida absorção sistêmica da droga, faz com que haja limitação na elevação da concentração do opióide na substância cinzenta, local onde se encontra a maioria dos receptores opióides da medula espinhal²⁴.

Entretanto, em nossa pesquisa, a associação dos opióides lipofílicos à bupivacaína aumentou a qualidade do bloqueio peridural, traduzido por menor necessidade de analgesia complementar durante a realização da cirurgia (tabela VI).

Esse resultado é condizente com alguns trabalhos experimentais que têm demonstrado efeito sinérgico entre os anestésicos locais e os opióides quando administrados por via peridural²⁷. O mecanismo dessa interação não está totalmente esclarecido, porém, existem evidências que essas drogas atuariam em canais iônicos distintos, resultando em diminuição da excitabilidade neuronal. Assim, os anestésicos locais bloqueariam os canais de sódio²⁸ e os opióides inibiriam os canais de cálcio operados por voltagem²⁹. Alguns autores³⁰ sugeriram que a bupivacaína poderia potencializar a ligação dos opióides a seus receptores específicos.

Assim como no nosso estudo, vários autores têm encontrado menor incidência de dor no per-operatório quando se utiliza a combinação peridural de fentanil (100 µg) e bupivacaína^{31,32} ou de sufentanil e bupivacaína⁸. Entretanto, de maneira conflitante, outros autores¹¹ não têm encontrado com a adição do fentanil ao anestésico local, aumento da qualidade do bloqueio analgésico da anestesia peridural no per-operatório.

Principalmente por causa da absorção sistêmica, quando injetados por via peridural, e, em menor proporção, à difusão líquórica, outra vantagem aparente da adição de opióides

lipofílicos a bupivacaína durante a realização de anestesia peridural é a possibilidade da ocorrência de ansiólise e sonolência no per-operatório, tornando o paciente mais calmo e cooperativo durante a realização da cirurgia, diminuindo a necessidade de sedação complementar.

Na presente pesquisa, embora não se tenha observado diminuição significativa da necessidade de sedação complementar no per-operatório entre os grupos (tabela VII), houve aumento da incidência de sonolência leve nos pacientes que receberam a adição do opióide, especialmente do sufentanil (tabela V), pois este possui maior efeito hipnótico do que o fentanil. Esse efeito é aparentemente mediado pela ação depressora desses fármacos sobre a formação reticular, sistema límbico e córtex e é dose-dependente.

Em relação a duração da analgesia, proporção de pacientes que necessitou analgesia complementar e intensidade da dor no pós-operatório não houve diferença significativa entre os grupos (tabelas VIII a X).

Os resultados obtidos com relação a analgesia no pós-operatório com os opióides lipofílicos, utilizados por via peridural antes da realização da cirurgia, em geral, têm sido decepcionantes, e a maioria dos autores não tem encontrado aumento significativo desse atributo¹¹. Isto parece ser devido à pequena duração da analgesia quando se utiliza o fentanil ou o sufentanil por via peridural, que é de algumas horas²⁴, coincidindo ou pouco ultrapassando a duração do bloqueio peridural, principalmente quando se utilizam anestésicos locais de longa duração, como a bupivacaína. Assim, para a obtenção de melhores resultados em relação à analgesia no pós-operatório é importante que se repita a injeção do opióide lipofílico.

Ressalte-se que na literatura existe um grande número de pesquisas relacionadas com o emprego de fentanil e sufentanil em pacientes obstétricas, e que têm demonstrado a efetividade desses fármacos, quando associado ao anestésico local, na analgesia do trabalho de parto^{33,34} e mesmo na analgesia do pós-ope-

ratório de cirurgias cesarianas^{24,31,32}. Nessas situações, deve-se considerar o possível sinergismo entre o anestésico local, o opióide e os hormônios da gravidez, especialmente a progesterona³⁵.

A incidência de hipotensão arterial no per-operatório foi muito pequena (zero a 13%), não havendo diferença significativa entre os grupos. Os poucos episódios de hipotensão arterial que necessitaram tratamento foram corrigidos prontamente com o aumento da infusão venosa de solução de Ringer com lactato e do uso de efedrina, na dose de 5 a 10 mg, por via venosa. No pós-operatório não ocorreu nenhum caso de hipotensão arterial que necessitasse tratamento.

Considerando-se que os opióides podem reduzir a frequência cardíaca, através da estimulação dos núcleos centrais do vago³⁶, poderia se esperar aumento da incidência de bradicardia, especialmente no per-operatório. Entretanto, a incidência de bradicardia (FC < 50 bat/min) no per-operatório que necessitou correção, com o emprego de atropina, foi pequena (13% a 21%), sem que houvesse diferença significativa entre os grupos.

Embora tivesse ocorrido maior proporção de efeitos colaterais em alguns dos grupos estudados, ela não foi estatisticamente significativa (tabelas XI e XII). A baixa frequência de alguns desses efeitos colaterais exigiria, para uma correta avaliação, um maior número de pacientes em cada grupo. Além disso, deve ser destacado que os pacientes não foram ativamente questionados sobre os efeitos colaterais, o que pode ter reduzido a frequência de alguns deles, como o prurido, quando o mesmo é apenas observado ou referido espontaneamente pelo paciente.

Os opióides podem ocasionar alguns efeitos adversos³⁶, entre eles, depressão respiratória, hipoxemia, náusea, vômito e prurido.

A depressão respiratória é sempre o efeito colateral mais temido, porém bem menos freqüente do que os demais efeitos colaterais dos opióides. O risco potencial desse efeito ad-

verso com os opióides lipossolúveis se caracteriza por aparecimento precoce, dentro das primeiras duas horas de sua administração, sendo dose-dependente³⁷. No presente experimento, houve pequena proporção de depressão respiratória (10%), somente no per-operatório, no grupo em que se utilizou a maior dose de sufentanil, sem que essa proporção fosse estatisticamente significativa. Não necessitou de tratamento específico com a naloxona, mas foi acompanhado de diminuição da SpO₂, fazendo com que fosse necessária a administração de oxigênio suplementar sob máscara.

O efeito depressor respiratório pelo opióide está associado à diminuição da sensibilidade do centro respiratório à PaCO₂, não sendo afetado o impulso hipóxico mediado através dos quimiorreceptores periféricos³⁸. Para o sufentanil, o maior poder hipnótico da droga em relação ao fentanil certamente pode influenciar e aumentar a depressão respiratória. Depressão respiratória tardia, após 6 a 12 horas da administração do fentanil ou sufentanil não é comum ocorrer, diferentemente do que ocorre com a morfina, por causa da baixa ascensão desses opióides para os centros supra-espinhais, através da dispersão rostral liquórica.

As náuseas e os vômitos são decorrentes da ação do opióide no centro do vômito, situado na região do bulbo. São mais freqüentes com os agentes hidrofílicos, como a morfina, do que com os lipofílicos. A incidência de vômitos na presente pesquisa foi sempre muito baixa, tanto no per, como no pós-operatório (tabelas XI e XII).

O prurido é um efeito colateral relativamente freqüente dos opióides. Em nossa pesquisa no per-operatório houve incidência de 10% a 22% de prurido nos vários grupos e, no pós-operatório, a incidência foi de 5% a 20% (tabelas XI e XII). Deve-se ressaltar que no Grupo BUPI, o emprego de fentanil, por via venosa, foi expressivo, o que pode explicar o aparecimento de prurido nesse grupo.

O mecanismo para explicar o prurido induzido por opióides não está totalmente esclarecido. Segundo Ballantyne e col³⁹, o prurido, em

parte, se deve aos efeitos desses fármacos sobre os neurônios, desde que também é provocado por opióides que não liberam histamina, e é rapidamente revertido, assim como os demais efeitos colaterais, com a utilização de pequenas doses de naloxona.

Nas condições realizadas e nas doses empregadas, durante o bloqueio peridural com bupivacaína com adrenalina 1:200.000, podemos concluir que:

- o fentanil e o sufentanil, por via peridural, apesar de não alterarem as principais características do bloqueio, melhoram a qualidade do bloqueio anestésico;
- o aumento da dose do fentanil e principalmente do sufentanil aumenta a incidência de sonolência no per-operatório, sem aumentar significativamente a incidência de outros efeitos colaterais;
- a adição e o aumento da dose do opióide lipofílico não aumenta significativamente a duração da analgesia no pós-operatório imediato.

Braz JRC, Vanni SMD, Menezes JA, Gorayb SBS, Módolo NSP - Associação dos Opióides Lipofílicos à Bupivacaína na Anestesia Peridural. Há Vantagem no Aumento da Dose do Opióide?

Justificativa e Objetivos - *Os efeitos da associação dos opióides lipofílicos ao anestésico local na anestesia peridural não estão bem definidos. Existem ainda dúvidas e controvérsias sobre as doses a serem utilizadas dos opióides e quais os principais efeitos nas características do bloqueio peridural. Esse estudo foi realizado com o objetivo de estudar, no homem, os efeitos da associação de diferentes doses do fentanil e sufentanil à bupivacaína com adrenalina 1:200.000, nas características do bloqueio peridural.*

Método - *O estudo aleatório e duplo encoberto foi realizado em 94 pacientes de ambos os sexos, ASA I, com idade entre 18 e 60 anos, submetidos a cirurgia do abdômen inferior,*

períneo ou membros inferiores. Os pacientes sem medicação pré-anestésica receberam, por via peridural, bupivacaína a 0,5% - 100 mg (20 ml), adrenalina 1%o - 0,1 mg (0,1 ml) mais a combinação das seguintes drogas: Grupo BUPI (15 pacientes): solução fisiológica (SF) a 0,9% - 2 ml; FENT50 (19 pacientes): fentanil - 50 µg (1 ml) + SF - 1 ml; FENT100 (20 pacientes): fentanil - 100 µg (2 ml); SUF30 (20 pacientes): sufentanil - 30 µg (0,6 ml) + SF (1,4 ml); SUF100 (20 pacientes): sufentanil - 50 µg (1 ml) + SF (1 ml). Foram estudados os parâmetros: início do bloqueio sensitivo, bloqueio analgésico (tempo de latência) em T₁₂, T₁₀ e T₈, duração do bloqueio analgésico em T₁₀ e T₁₂, grau de bloqueio motor, nível de consciência, necessidade de sedação e analgesia complementares no per-operatório, ocorrência de hipotensão arterial, bradicardia e efeitos colaterais no per e pós-operatórios, e duração da analgesia, proporção de pacientes que necessitou analgesia complementar e avaliação da intensidade da dor pós-operatória (escala visual analógica de dor).

Resultados - Os grupos foram uniformes em relação às variáveis demográficas. A adição de fentanil ou sufentanil, nas doses utilizadas, não alterou as principais características do bloqueio peridural no per-operatório e não aumentou significativamente a duração da analgesia no pós-operatório em comparação ao bloqueio realizado somente com a bupivacaína. Entretanto, a adição de opióide lipofílico melhorou a qualidade do bloqueio anestésico no per-operatório, traduzida por menor necessidade de analgesia complementar ($p < 0,02$). O aumento da dose do fentanil e principalmente do sufentanil aumentou a incidência de sonolência per-operatória ($p < 0,001$), sem que houvesse aumento significativo dos outros efeitos colaterais.

Conclusões - Nas condições realizadas e nas doses empregadas, a adição e o aumento da dose de opióide lipofílico à bupivacaína na anestesia peridural aumentaram a qualidade do bloqueio anestésico, sem que ocorresse alteração das características do bloqueio peridural ou aumento significativo dos efeitos colaterais, com exceção da sonolência, que ocorreu principalmente com o sufentanil. Entretanto, não determinaram aumento significativo da duração da analgesia no pós-operatório.

UNITERMOS: ANALGÉSICOS, Opióides: fentanil, sufentanil; ANESTÉSICOS, Local: bupivacaína; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: peridural

Braz JRC, Vanni SMD, Menezes JA, Gorayb SBS, Módolo NSP - Asociación de los Opióides Lipofílicos a la Bupivacaína en la Anestesia Peridural. Hay Ventaja en el Aumento de la Dosis de Opióide?

Justificativa y Objetivos - Los efectos de la asociación de los opioides lipofílicos al anestésico local en la anestesia peridural no están bien definidos. Todavía existen dudas y controversias a respecto de las dosis de opioides que serán utilizadas y cuales los efectos principales en las características del bloqueo peridural. Ese estudio fue hecho con el principal objetivo de estudiar, en el hombre, los efectos de la asociación de dosis diferentes del fentanil y sufentanil a la bupivacaína con adrenalina 1:200.000, en las características del bloqueo peridural.

Método - El estudio aleatorio y duplo encubierto fue realizado en 94 pacientes de ambos sexos, ASA I, con edad entre 18 y 60 años, sometidos a cirugía del abdomen inferior, períneo o miembros inferiores. Los pacientes sin medicação pré-anestésica recibieron, por via peridural, bupivacaína a 0,5% - 100 mg (20 ml), adrenalina 1%o - 0,1 mg (0,1 ml) más la combinación de las drogas siguientes: Grupo BUPI (15 pacientes): solución fisiológica (SF) a 0,9% - 2 ml; FENT50 (19 pacientes): fentanil - 50 µg (1 ml) + SF - 1 ml; FENT100 (20 pacientes): fentanil - 100 µg (2 ml); SUF30 (20 pacientes): sufentanil - 30 µg (0,6 ml) + SF (1,4 ml); SUF100 (20 pacientes): sufentanil - 50 µg (1 ml) + SF (1 ml). Se estudiaron los parámetros: inicio del bloqueo sensitivo, bloqueo analgésico (tiempo de latencia) en T₁₂, T₁₀ y T₈, duración del bloqueo analgésico en T₁₀ y T₁₂, grado de bloqueo motor, nivel de consciencia, necesidad de sedación y analgesia complementar en el intra-operatorio, ocurrencia de hipotensão arterial, bradicardia y efectos colaterales en el intra y post operatorio, y duración de la analgesia, proporção de pacientes que necesitaron analgesia complementar y evaluación de la intensidad del dolor pos operatório (escala visual analógica del dolor).

Resultados - Los grupos fueran uniformes a respecto de las variables demográficas. La adición del fentanil o sufentanil, en las dosis utilizadas, no alteraron las características principales del bloqueo peridural en el intra-operatorio y no aumentó significativamente la duración de la analgesia en el post operatorio en comparación con el bloqueo realizado solamente con bupivacaína. Sin embargo, la adición de opioide lipofílico mejoró la calidad del bloqueo anestésico en el intra-operatorio, traducida por necesidad de analgesia complementar ($p < 0,02$). El aumento de la dosis de fentanil y principalmente del sufentanil aumentó la incidencia de somnolencia intra-operatoria ($p < 0,001$), sin que hubiera aumento significativo de otros efectos colaterales.

Conclusiones - En las condiciones realizadas y en las dosis empleadas, la adición y el aumento de la dosis de opioide lipofílico a la bupivacaína en la anestesia peridural, la calidad del bloqueo anestésico aumentó, sin que ocurriera alteración de las características del bloqueo peridural o significativo aumento de los efectos colaterales, con excepción de la somnolencia que ocurrió principalmente con el sufentanil. Sin embargo, no determinaron significativo aumento de la duración de la analgesia en el post operatorio.

REFERÊNCIAS

01. Rosen MA, Hughes SC, Shnider SM et al - Epidural morphine for the relief of post-operative pain after cesarean delivery. *Anesth Analg*, 1983;62:666-672.
02. Bovill JG - Pharmacokinetics of the newer opioids, em: Hug C, van Aken H - New Developments in Drugs Used in Anesthesia. Bressum: Medicon, 1991;23-34.
03. Carrie LE, O'Sullivan GM, Seegobin R - Epidural fentanil in labour. *Anaesthesia*, 1981;36:965-969.
04. Steinberg RB, Powell G, Hu X et al - Epidural sufentanil for analgesia for labor and delivery. *Reg Anesth*, 1989;14:225-228.
05. Justins DM, Francis D, Houlton PG et al - A controlled trial of extradural fentanil in labour. *Br J Anaesth*, 1982;54:409-414.
06. Johnson C, Oriol N, Feinstein D et al - Onset of action between bupivacaine 0.5% and bupivacaine 0.5% plus fentanyl 75 mcg. *J Clin Anesth*, 1989;1: 440-443.
07. Noble DW, Morrison LM, Brockway MS et al - Adrenaline, fentanyl or adrenaline and fentanyl as adjuncts to bupivacaine for extradural anaesthesia in elective cesarean section. *Br J Anaesth*, 1991; 66:645-650.
08. Van Steenberge A, Debroux HC, Noorduyn H - Extradural bupivacaine with sufentanil for vaginal delivery. A double blind trial. *Br J Anaesth*, 1987; 59:1518-1522.
09. Cohen SE, Tan S, Albright GA et al - Epidural fentanyl/bupivacaine mixtures for obstetric analgesia. *Anesthesiology*, 1987;67:403-407.
10. Phillips GH - Epidural sufentanil/bupivacaine combinations for analgesia during labor: effect of varying sufentanil doses. *Anesthesiology*, 1987;67: 835-838.
11. Olofsson C, Ekblom A, Sköldefors E et al - Anesthetic quality during cesarean section following subarachnoid or epidural administration of bupivacaine with or without fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997; 41:332-338.
12. Vertommen JD, van Aken H, Vandermeuler E et al - Maternal and neonatal effects of adding epidural sufentanil to 0.5% bupivacaine for cesarean delivery. *J Clin Anesth*, 1992;3:371-376.
13. Swenson JD, Hullander RM, Bready RJ et al - A comparison of patient controlled epidural analgesia with sufentanil by the lumbar versus thoracic route after thoracotomy. *Anesth Analg*, 1994;78: 215-218.
14. Eisenach JC - Epidural and spinal opioids. *Refresher Courses in Anesthesiology*, 1993;21:65-79.
15. Bromage PR - A comparison of the hydrochloride and carbon dioxide salts of lidocaine and prilocaine in epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1965;16:55-59.
16. Filos KS, Goudas LC, Patroni O et al - Intrathecal clonidine as a sole analgesic for pain relief after cesarean section. *Anesthesiology*, 1992;77:267-274.
17. Zar JH - *Biostatistical Analysis*. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 1984;718
18. Besse D, Lombard MC, Besson JM - Autoradiographic distribution of mu, delta, and kappa opioid binding sites in the superficial dorsal horn, over the rostrocaudal axis of the rat spinal cord. *Brain Res*, 1991;548:287-291.
19. Lombard MC, Besson JM - Attempts to gauge the relative importance of pre-and postsynaptic effects of morphine on the transmission of noxious messages in the dorsal horn of the rat spinal cord. *Pain*, 1989;37:335-345.

20. Sivilotti LG, Gerber G, Rawat B et al - Morphine selectively depresses the slowest, NMDA - independent component of C - fibre - evoked synaptic activity in the rat spinal cord in vitro. *Eur J Neurosci*, 1995;7:12-18.
21. Childers SR - Opioid receptor - Coupled second messenger systems. em: Herz A - (Ed) *Opioids. Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin, Springer - Verlag, 1993;576
22. Wang JF, Ren MF, Xue JC et al - Cyclic AMP mediates mu and delta, but not kappa opioid analgesia in the spinal cord of the rat. *Life Sci*, 1993;52:1955-1960.
23. Welch SP, Dunlow LD - Antinoceptive activity of intrathecally administered-potassium channel openers and opioid agonists: a common mechanism of action? *J Pharmacol Exp Ther*, 1993;267:390-399.
24. Boersma FP, Heykants J, Tenkate A et al - Sufentanil concentrations in the human spinal cord after longterm epidural infusions. *Pain Clin*, 1991;4:199-203.
25. Rucci FS, Cardamone M, Migliori P - Fentanyl and bupivacaine mixtures for extradural blockade. *Br J Anaesth*, 1985; 57:275-284.
26. Grass JA, Sakima NT, Schmidt R et al - A randomized, double-blind, dose response comparison of epidural fentanyl versus sufentanil analgesia after cesarean section. *Anesth Analg*, 1997;85:365-371.
27. Kaneko M, Saito Y, Kirihara Y et al - Synergistic antinoceptive interaction after epidural coadministration of morphine and lidocaine in rats. *Anesthesiology*, 1994;80:137-150.
28. Butterworth JF, Strichartz GR - Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology*, 1990;72:711-734.
29. Zieglgansberger W - Opioid actions on mammalian spinal neurons. *Int Rev Neurobiol*, 1984;25:243-275.
30. Tejwani GA, Rattan AK, McDonald JS - Role of spinal opioid receptors in the antinoceptive interactions between intrathecal morphine and bupivacaine. *Anesth Analg*, 1992;74:726-734.
31. King MJ, Bowden MI, Cooper GM - Epidural fentanyl and 0.5% bupivacaine for elective caesarean section. *Anaesthesia*, 1990; 45:285-288.
32. Paech MJ, Westmore MD, Speirs HM - A double-blind comparison of epidural bupivacaine and bupivacaine-fentanyl for caesarean section. *Anaesth Intensive Care*, 1990;18:22-30.
33. Alahuhta S, Räsänen J, Jouppila P et al - Epidural sufentanil and bupivacaine for labor analgesic and doppler velocimetry of the umbilical and uterine arteries. *Anesthesiology*, 1993;78:231-236.
34. Pereira RIC - Estudo duplo cego da associação bupivacaína com sufentanil ou placebo peridural para analgesia de parto. Campinas. Tese de doutoramento apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. 1996;134
35. Capogna G, Celleno D, Zangrillo A et al - Addition of clonidine to epidural morphine enhances post-operative analgesia after cesarean delivery. *Reg Anesth*, 1995; 20:57-61.
36. Duthie DJ, Nimmo WS - Adverse effects of opioid analgesic drugs. *Br J Anaesth*, 1987;59:61-67.
37. Chaney MA - Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth*, 1995;42:891-903.
38. McQueen DS - Opioid peptide interactions with respiratory and circulation systems. *Br Med Bull*, 1983;39:77-82.
39. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB - Itching after epidural and spinal opiates. *Pain*, 1988;33:149-160.