

Dor Pós-Operatória

Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Editores: Dr. Ismar Lima Cavalcanti
Dra. Judymara Lauzi Gozzani

Co-editores: Dr. Antônio Argolo Sampaio Filho
Dr. Onofre Alves Neto
Dr. João Batista Santos Garcia

Dor Pós-Operatória

Editores - Autores

Ismar Lima Cavalcanti
Judymara Lauzi Gozzani

Co-Editores - Autores

Antônio Argolo Sampaio Filho
Onofre Alves Neto
João Batista Santos Garcia

Dor Pós-Operatória

SBA
Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Rio de Janeiro
2004

Copyright © 2004 by Sociedade Brasileira de Anestesiologia
Todos os direitos reservados à SBA

Responsável

Pedro Thadeu Galvão Vianna

Editores - Autores

Ismar Lima Cavalcanti

Judymara Lauzi Gozzani

Co-Editores - Autores

Antônio Argolo Sampaio Filho

Onofre Alves Neto

João Batista Santos Garcia

Editoração Eletrônica

Ito Oliveira Lopes

Wellington Luís Rocha Lopes

Capa

Marcelo Marinho

Rodrigo Matos

Mercedes Azevedo

José Bredariol Jr

Revisão

Gleris Suhett Fontella

Ficha catalográfica

D693d Dor Pós-Operatória
Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia/SBA,
2004.

426 p. ; 21cm. ; ilustr.

ISBN 85-98632-01-5

Vários colaboradores.

1. Dor. 2. Anestesia. I. Sociedade Brasileira de Anestesiologia. II. Cavalcanti, Ismar Lima. III. Gozzani, Judymara Lauzi. IV. Sampaio Filho, Antônio Argolo. V. Alves Neto, Onofre. VI. Garcia, João Batista Santos.

CDD - 617-96

Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Rua Professor Alfredo Gomes, 36 - Botafogo - Rio de Janeiro - RJ

CEP 22251-080

Tel. (21) 2537-8100 - www.sba.com.br - e-mail: sba2000@openlink.com.br



Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

DIRETORIA

Presidente

Dr. *Pedro Thadeu Galvão Vianna*

Vice-Presidente

Dr. *Roberto Bastos da Serra Freire*

Secretária Geral

Dra. *Consuelo Plemont Maia*

Tesoureiro

Dr. *Sérgio Luiz do Logar Mattos*

Diretor do Depto Científico

Dr. *Ismar Lima Cavalcanti*

Diretor do Depto Administrativo

Dr. *João Aurílio Rodrigues Estrela*

Diretor do Depto Defesa Profissional

Dr. *Jurandir Coan Turazzi*

EDITORES

ISMAR LIMA CAVALCANTI, TSA/SBA

Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina – UNIFESP
Responsável pelo CET-SBA do Hospital Geral de Nova Iguaçu
Diretor do Departamento Científico da Sociedade Brasileira de Anestesiologia - SBA
Certificado de Área de Atuação em Dor pela SBA/AMB

JUDYMARA LAUZI GOZZANI, TSA/SBA

Certificado de Área de Atuação em Dor pela SBA/AMB
Editor-Chefe da Revista Brasileira de Anestesiologia

Co-editores

ANTÔNIO ARGOLO SAMPAIO FILHO, TSA/SBA

Presidente do Comitê de Dor da SBA;
Professor Adjunto de Anestesiologia da Universidade Federal da Bahia

ONOFRE ALVES NETO, TSA/SBA

Professor Adjunto de Anestesiologia – Faculdade de Medicina, UFG, Goiânia
Doutor em Medicina – UnB
Responsável pelo CET-SBA do Hospital das Clínicas de Goiânia-GO
Membro do Comitê de Dor da SBA
Diretor Científico da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor – SBED
Certificado de Área de Atuação em Dor pela SBA/AMB

JOÃO BATISTA SANTOS GARCIA, TSA/SBA

Certificado de Área de Atuação em Dor pela SBA/AMB,
Professor Doutor da Disciplina de Anestesiologia da Universidade Federal do Maranhão,
responsável pelo Ambulatório de Dor do HUUFMA.

COLABORADORES

CARLOS EDUARDO LOPES NUNES, TSA/SBA

Presidente da SAERJ
Co-Responsável do CET do Andaraí.

DURVAL CAMPOS KRAYCHETE, TSA/SBA
Prof. Assistente Anestesiologia. Coordenador Ambulatório de Dor - Universidade Federal da Bahia; Doutorando em Medicina e Saúde.

EDUARDO DA SILVA FERREIRA, TSA/SBA
Membro do Serviço de Anestesia do Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras (INCL/MS).

ELAINE APARECIDA FELIX FORTIS, TSA/SBA
Professora Doutora do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina (FAMED) da UFRGS. Coordenadora dos Cuidados Pós-Anestésicos e Tratamento do Dor Aguda (CPA) do Serviço de Anestesia do HCPA.

GUILHERME ANTONIO MOREIRA DE BARROS
Médico Anestesiologia Especialista em Terapia Antálgica e Cuidados Paliativos do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.

IRIMAR DE PAULA POSSO, TSA/SBA
Professor Associado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Professor Titular de Anestesiologia da Universidade de Taubaté; Supervisor da Equipe de Controle da Dor da Divisão de Anestesiologia do HCFMUSP; Médico Anestesiologista do Hospital Israelita Albert Einstein.

JOÃO VALVERDE FILHO, TSA/SBA
Anestesiologista do Serviços Médicos de Anestesia de São Paulo; Responsável pelo CET do Hospital Sirio e Libanês; Certificado de Área de Atuação em Dor pela SBA/AMB.

JOSÉ ABELARDO GARCIA DE MENESES
Anestesiologista, Membro do Serviço Médico de Anestesia de Salvador – SEMAS, das Sociedades Brasileiras de Anestesiologia – SBA e de Bioética – SBB

Secretário Geral do Sindicato dos Médicos no Estado da Bahia – SINDIMED
Corregedor do Conselho Regional de Medicina do Estado da Bahia – CREMEB

JOSÉ REINALDO CERQUEIRA BRAZ, TSA/SBA
Professor Titular do CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP

LUIS ANTONIO DOS SANTOS DIEGO, TSA/SBA
Membro da Comissão Examinadora do Título Superior em Anestesiologia, Chefe do Serviço de Anestesia do Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras (INCL/MS); Médico Anestesiologista do Hospital São Vicente de Paulo (HŠVP)

LINO LEMONICA, TSA/SBA
Professor Doutor do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP. Certificado de Área de Atuação em Dor pela SBA/AMB.

LUIZ FERNANDO DE OLIVEIRA, TSA/SBA
Professor Titular de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ
Livre-Docente em Anestesiologia e Farmacologia pela UFRJ
Membro da Clínica da Dor do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ
Certificado de Área de Atuação em Dor pela SBA/AMB.

MARCELO LUIS ABRAMIDES TORRES, TSA/SBA
Docente da Faculdade de Medicina da USP
Anestesiologista da Maternidade Pró Matre Paulista
Membro do Conselho Editorial da RBA

MÁRCIO PINHO, TSA/SBA
Responsável pelo CET do Serviço de Anestesiologia do Hospital da Polícia Militar e Membro do Comitê de Obstetria da SBA

MARCIUS VINÍCIUS M. MARANHÃO, TSA/SBA
Professor de Farmacologia da Universidade de Pernambuco (UPE)
Co-Responsável pelo CET do Hospital da Restauração e Hospital Getúlio Vargas
Membro do Comitê em Anestesia Cardiovascular e Torácica/SBA
Chefe do Serviço de Anestesiologia do Hospital Universitário Osvaldo Cruz

MARCOS HENRIQUE MANZONI, TSA/SBA
Chefe da Clínica de Dor do Hospital dos Servidores do Estado (HSE); Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do HSE

MIRIAM S. MENEZES
Responsável pelo CET Prof. Manoel Alvarez – UFSP; Doutora em Anestesiologia pela UNIFESP, Certificado de Área de Atuação em Dor pela SBA/AMB

PAULA MÁRCIA COELHO GOMES DO AMARAL
Médica Anestesiologista do Hospital São Rafael; Supervisora do Ambulatório de Dor da Universidade Federal da Bahia

PAULO SERGIO GOMES LAVINAS, TSA/SBA
Responsável pelo CET do INCA/RJ, *Chefe do Serviço de Anestesiologia do INCA/RJ*

RAMIRO JOAQUIM DE CARVALHO JUNIOR
Médico Anestesiologista do Serviços Médicos de Anestesia de São Paulo

RICARDO VIEIRA CARLOS, TSA/SBA
Anestesiologista do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e Maternidade Pró Matre Paulista

RIOKO KIMIKO SAKATA
Profa Adjunto e Responsável pelo Setor de Dor da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da UNIFESP-EPM

ROBERTO MONCLÛS ROMANEK, TSA/SBA
Médico Assistente da Equipe de Anestesia do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP; Instrutor Co-Responsável pelo CET da Disciplina de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da FMUSP; Coordenador do Grupo de Analgesia Pós-Operatória do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP; Certificado de Área de Atuação em Dor pela SBA/AMB; Médico Anestesiologista do Hospital Israelita Albert Einstein.

TÚLIO CÉSAR AZEVEDO ALVES, TSA/SBA
Professor Titular da Disciplina de Farmacologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). Responsável pelo CET/SBA da AOSID. Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Terapia Antálgica e Cuidados Paliativos da EBMSP.

VANESSA ALVES COSTA
Bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia - FAPESB

WOLNEI CAUMO, TSA/SBA
Anestesiologista. Professor Doutor do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Coordenador dos Cuidados Pós-Anestésicos e Tratamento do Dor Aguda (CPA) do Serviço de Anestesia do HCPA. Especialista em Tratamento de Dor e Medicina Paliativa pela UFRGS.

PREFÁCIO

Fiquei muito honrado ao receber o convite para apresentar este livro, com tema tão atual. Durante o exercício da anestesiologia, acompanhei a evolução do tratamento da dor pos-operatória e posso informar que houve enorme progresso nesta área. No início da minha carreira, a dor pos-operatória era tratada como uma complicação menor, e verifiquei ser freqüente a prescrição de analgésicos no pós-operatório, apenas, se necessário. Nesse caso, era preciso que o paciente sentisse dor intensa para que o medicamento fosse usado. Enquanto o fármaco não fazia efeito, o paciente sentia dores lancinantes. Felizmente, esse tempo já se foi e hoje a dor é tratada de maneira científica, usando-se a tecnologia e o conhecimento necessário à boa prática da medicina. Além disso, a abolição da dor aguda pos-operatória é, atualmente, realizada por especialista no tratamento da dor aguda. A meta do livro é mostrar os avanços nesta área. Para atingir esse alvo, os temas desenvolvidos nos capítulos são apresentados de modo claro, didático e objetivo. Agora, podemos dizer, com satisfação, que o tratamento da dor está nas mãos do anestesiologista, que é o especialista nesse campo da medicina. Finalmente, cumprimentamos o Departamento Científico da SBA por essa iniciativa.

Prof. Dr. Pedro Thadeu Galvão Vianna
Presidente da SBA/2004

ÍNDICE

Fisiopatologia da Dor	13
Farmacologia:	
Anestésicos Locais	39
Opióides	55
Antiinflamatórios Não-Hormonais (AINH)	81
Agonistas α_2 -Adrenérgicos	117
Avaliação da Dor	143
Vias e Métodos de Administração:	
Vias de Administração	163
Métodos	181
Bloqueios Nervosos	193
Analgesia Preemptiva	201
Condutas Analgésicas:	
Cirurgia Ambulatorial	215
Cirurgia Urológica	235
Cirurgia Ortopédica	251
Cirurgia Torácica	265
Cirurgia Obstétrica	289
Cirurgia Abdominal	309
Cirurgia Videolaparoscópica	337
Cirurgia Cardiovascular	353
Procedimentos Terapêuticos Invasivos	379
Cirurgia Ginecológica	397
Ética no Tratamento da Dor Pós-Operatória	417

Fisiopatologia da Dor

Judymara Lauzi Gozzani, TSA/SBA*

Até a década de 60, no século passado, a dor era considerada uma resposta sensorial inevitável à lesão tecidual. As outras dimensões da experiência dolorosa, como componente afetivo, cognitivo, diferenças genéticas, ansiedade e expectativa, eram pouco valorizadas.

Nos últimos anos, grandes avanços foram feitos na compreensão dos mecanismos que são subjacentes à dor e no tratamento de pessoas que se queixam de dor. O papel dos fatores externos ao organismo foi esclarecido.

Em 1965, a teoria de controle do portão de Melzack e Wall enfatizava o mecanismo neurofisiológico que controlava a percepção de um estímulo nociceptivo, integrando a aferência, o processo de informação ascendente com a modulação descendente do encéfalo. Esta teoria porém não abrange as mudanças a longo prazo, que po-

* Certificado de Área de Atuação em Dor pela SBA/AMB
Editor-Chefe da Revista Brasileira de Anestesiologia

dem ocorrer no sistema nervoso central, em resposta ao estímulo nociceptivo.

Estudos fisiológicos e comportamentais mostraram que a plasticidade ou aprendizado desempenha papel fundamental no processo doloroso.

Algumas situações clínicas de pacientes com dor deixam claro que o encéfalo pode gerar dor na ausência de impulsos periféricos dos nociceptores ou da medula espinhal, por exemplo, na dor de membro fantasma.

A melhor definição de dor é a proposta pela IASP (*International Association for the Study of Pain*) onde a dor é uma experiência emocional, com sensação desagradável, associada à lesão tecidual presente, potencial ou descrita como tal.

A existência de muitos tipos de dor pode ser compreendida pela identificação da nocicepção, da percepção dolorosa, do sofrimento e comportamento doloroso. Subjacente a essas situações clínicas, pode-se identificar substrato anatômico, fisiológico e psicológico.

A nocicepção é a detecção de lesão tecidual por transdutores especializados ligados a fibras dos nervos periféricos do tipo A delta e C.

Esses transdutores podem ser alterados por mudanças neurais ou inflamatórias no seu meio ambiente mais próximo, tendo seu sinal amplificado ou inibido.

A percepção dolorosa é frequentemente desencadeada por estímulo nocivo, seja uma lesão ou uma doença em tecido somático ou tecido nervoso, periférico ou central.

O sofrimento é uma resposta negativa induzida por inúmeros fatores, entre os quais estão a dor, o medo, o estresse e perdas. A linguagem da dor pode ser usada para descrever sofrimento, independente da causa, levando tanto o médico como o paciente a equívocos quanto ao motivo. O sofrimento aparece quando a integridade física ou psicológica do indivíduo é ameaçada. Nem todo sofrimento é causado por dor, mas freqüentemente ele é descrito nesses termos.

O comportamento doloroso resulta de dor e sofrimento, como posturas ou atitudes que visam diminuir o desconforto. Eles são observáveis por terceiros e podem ser quantificados (Fig. 1).

Figura 1



Do ponto de vista temporal, a dor é classificada como aguda ou crônica e, sob a óptica da fisiopatologia, descreve-se a dor como associada à nocicepção, à neuropatia ou desafereciação e à de influência pelo sistema nervoso simpático. Por vezes, um quadro aparentemente agudo, pelo tempo de desenvolvimento, tem uma fisiopatologia que indica grande potencialidade para cronificação; os mecanismos fisiopatológicos poucas vezes são estanques, havendo freqüentemente uma mescla de mecanismos com eventual predomínio de um deles.

A dor pós-operatória tem como principal mecanismo subjacente a dor nociceptiva, entretanto a lesão de pequenos ou grandes nervos pode associar um componente neuropático.

Para facilitar a compreensão, alterações envolvidas em cada mecanismo serão abordadas isoladamente, com a ressalva de que mais de um mecanismo pode atuar concomitantemente.

Dor por Nocicepção

Na dor por nocicepção, é importante identificar os transdutores de sinal (nociceptores), as vias que conduzem o sinal e como este pode ser modulado tanto por via neural como através de substâncias endógenas e/ou exógenas.

Mecanismo periférico

Transdutores de sinal - os nociceptores são transdutores encontrados nos tecidos superficiais, profundos e vísceras, que, anatomicamente, se apresentam como terminações nervosas livres. Sua principal característica eletrofisiológica é o alto limiar de excitabilidade. Quando um estímulo mecânico, térmico ou químico intenso, potencialmente lesivo é aplicado ao organismo, os nociceptores são ativados e uma informação de agressão é encaminhada ao sistema nervoso central .

Existem 3 classes de nociceptores: os mecanociceptores, que são sensíveis a estímulos mecânicos; os termociceptores, sensíveis a estímulos térmicos; e os nociceptores polimodais, que respondem a estímulos mecânicos, térmicos e químicos.

Vias periféricas - a informação caminha por fibras com baixa velocidade de condução do tipo A delta e C, em direção à medula espinhal, atingindo-a através do gânglio da raiz posterior, em seu maior contingente. As fibras A delta conduzem a uma velocidade entre 2,5 a 20 m.seg⁻¹ e as fibras C, a uma velocidade menor que 2,5 m.seg⁻¹.

Uma pequena parte das fibras chega à medula espinhal pelo corno da raiz anterior.

Mediadores algôgenicos e modulação periférica - quando um estímulo intenso provoca lesão tecidual, há desencadeamento de um processo inflamatório seguido de reparação.

As células lesadas liberam enzimas de seu interior que, no ambiente extracelular, ciclizam ácidos graxos de cadeia longa e agem sobre os cininogênios, formando as cininas, principalmente a bradicinina uma substância algógena e vasoativa.

A partir da membrana celular, pela ação da fosfolipase A, libera-se ácido araquidônico que, por ação da cicloxigenase e da lipoxigenase, origina, respectivamente, prostaciclina, prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos e lipoxinas.

A biossíntese de prostaglandinas, principalmente PGE₂, promove diminuição do limiar de excitabilidade dos nociceptores fazendo com que estímulos menos intensos sejam capazes de os ativar.

Os macrófagos e leucócitos polimorfonucleares liberam fatores solúveis de regulação da fase aguda, as citocinas (interleucina 1,6 e fator alfa de necrose tumoral), que vão estimular as células endoteliais a iniciar o processo de adesão. Esse processo faz parte do mecanismo de migração dos leucócitos para a área lesada e libera selectinas, integrinas, fatores quimiotáticos e óxido nítrico.

As células do tecido lesado, juntamente com os macrófagos e neutrófilos, liberam diversas substâncias oxidantes e enzimas, que resultam na formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Estas estimulam a produção de uma segunda geração de produtos que tanto exercem função reparadora (catalases para eliminar radicais livres, colagenases e esteromelina com atividade de reparo tecidual) como mantêm a inflamação com produção de citocinas e moléculas de adesão.

Além dessa resposta inflamatória tecidual, há também uma resposta inflamatória neurogênica, com produção de vasodilatação e extravazamento de proteínas plasmáticas e ação sobre as células inflamatórias, com liberação de mediadores químicos.

A estimulação dos nociceptores produz um reflexo axônico local, que libera substância P, neurocinina A e peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina.

A vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular são conseqüências da ação da substância P, e resultam em produção de enzimas lisossômicas, prostaglandina, interleucina 1 e 6, além de síntese de óxido nítrico pelo endotélio vascular. Esses fatores contribuem tanto para a manutenção da inflamação como para a sensibilização dos nociceptores (Fig. 2).

Os mediadores inflamatórios agem em sinergismo, aumentando a sensibilidade dos nociceptores, com conseqüente redução de seu limiar de excitabilidade (Fig. 3).

A série de eventos que decorre da lesão tecidual é conhecida como sensibilização periférica.

A sensibilização periférica é um mecanismo muito complexo e menos elucidado que a sensibilização central, entretanto, alguns fenômenos ligados aos receptores parecem mediar a transdução neuroquímica da nociceção tanto periférica como centralmente (Fig. 3).

Figura 2

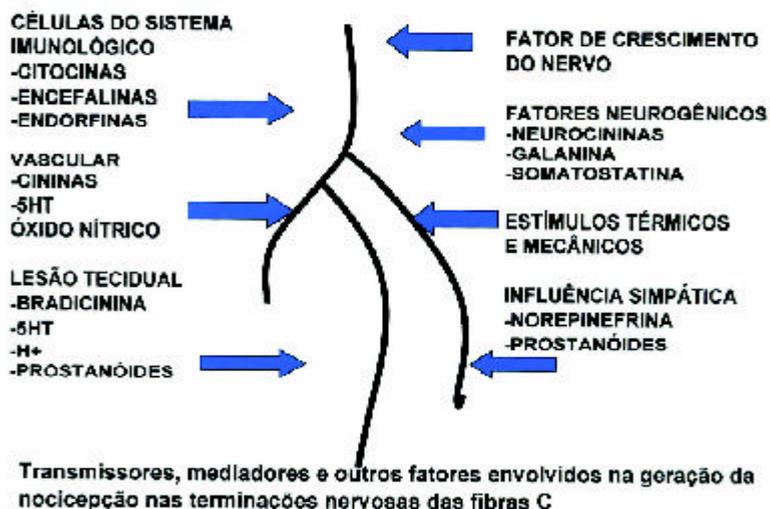


Figura 3



Em geral, mediadores inflamatórios iniciam a fosforilação de canais iônicos de membrana, tipo voltagem-dependentes (canais de sódio, potássio e cálcio), canais iônicos operados por receptor (receptor colinérgico e nicotínico), de receptores associados à tirosinocinase ou de receptores de membrana acoplados a proteínas regulatórias, denominadas proteínas G, como ocorre com os receptores de prostaglandinas e bradicinina.

A inflamação parece ter ainda um outro papel sobre os nervos periféricos. Há uma classe de aferentes primários não mielinizados que normalmente não são sensíveis a estímulos térmicos e mecânicos intensos; entretanto, em presença de sensibilização inflamatória ou química, tornam-se responsivos, despolarizando-se vigorosamente, mesmo durante movimentos normais. Esses receptores foram identificados em diversas espécies animais e são denominados nociceptores silentes (Fig. 4).

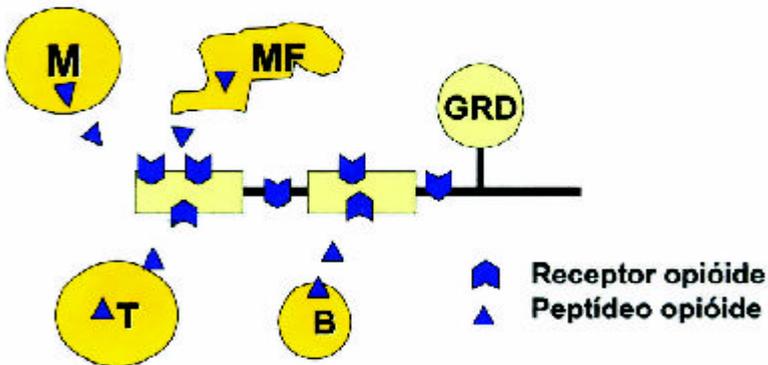
Figura 4



Outros fenômenos ocorrem nos terminais periféricos, em vigência da reação inflamatória. Além do fenômeno de sensibilização, que tende a ampliar a informação nociceptiva, existe um mecanismo de modulação inibitória, mediado por receptores opióides periféricos. Esses receptores estão localizados nas terminações nervosas sensoriais e, quando ativados, diminuem a excitabilidade dos terminais sensoriais bem como a liberação de substâncias excitatórias, como a substância P. Os ligantes endógenos dos receptores opióides periféricos são a endorfina, as encefalinas e dinorfinas, que se encontram em células relacionadas à imunidade, como linfócitos T e B, monócitos e macrófagos. Esses peptídeos opióides localmente produzidos e liberados podem ocupar os receptores nas terminações nervosas, produzindo analgesia (Fig. 5).

Figura 5

Mecanismo opióide periférico



Quando há persistência de reação inflamatória, o número de receptores opióides aumenta, indicando que a inflamação estimula o transporte axonal de receptores para a periferia. Podem ser identificados receptores mu, delta e kappa. Estudos recentes mostraram que o acesso de opióides aos receptores periféricos é facilitado pela inflamação por ruptura do perineuro, uma cobertura normalmente quase impermeável que recobre as fibras nervosas periféricas.

Mecanismo medular

Vias no sistema nervoso central - na medula espinhal, os aferentes primários fazem sinapse nas lâminas I, II e V, assim designadas pela classificação de Rexed. A lâmina I ou camada marginal do corno posterior da medula espinhal é o centro de recepção da informação que chega da periferia. Seus neurônios fazem sinapses com os neurônios da lâmina II (substância gelatinosa de Roland) que possuem uma função inibitória e os sinais são retransmitidos através dos neurônios da lâmina V em direção ao tálamo e córtex.

Após deixarem a lâmina V, os neurônios cruzam a linha média da medula espinhal e ascendem em direção ao tálamo, através do fascículo anterolateral que contém os feixes espinotalâmico e espinoreticular. Antes de penetrarem na substância cinzenta, as fibras que entram através do corno dorsal ascendem e descendem alguns segmentos (cerca de 3), formando o trato de Lissauer, que parece desempenhar importante papel em algumas formas de dor onde fibras autonômicas estão envolvidas. Uma vez integrado nesse sistema medular, o impulso nociceptivo caminha por feixes ascendentes.

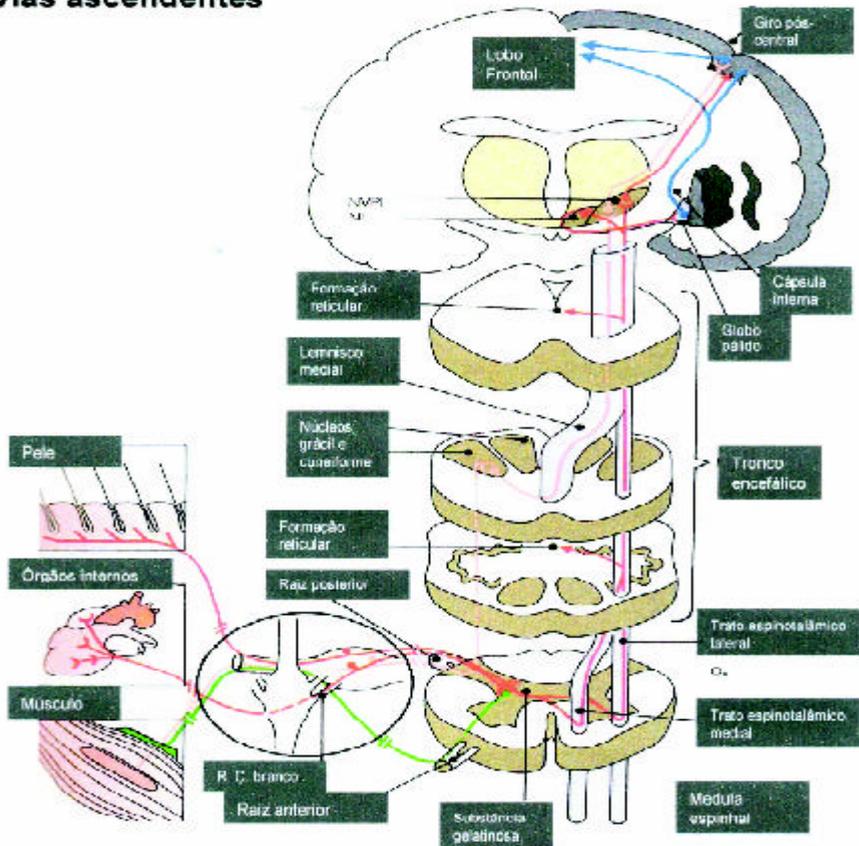
Em situações patológicas, quando há lesão dos feixes ascendentes e o impulso é impedido de transitar por essas vias, os feixes espinocervicotalâmico e fibras pós-sinápticas da coluna dorsal contribuem para a condução do estímulo.

O feixe espinotalâmico dirige-se ao tálamo para o complexo ventrobasal, núcleo posterior e núcleos intralaminares, as informações processadas nessas áreas são transmitidas ao córtex.

O feixe espinoreticular vai à formação reticular onde diversas áreas têm papel relevante, como o núcleo gigantocelular e formação reticular bulbar adjacente, formação reticular mesencefálica, substância cinzenta periaquedutal e núcleo da rafe (Fig. 6).

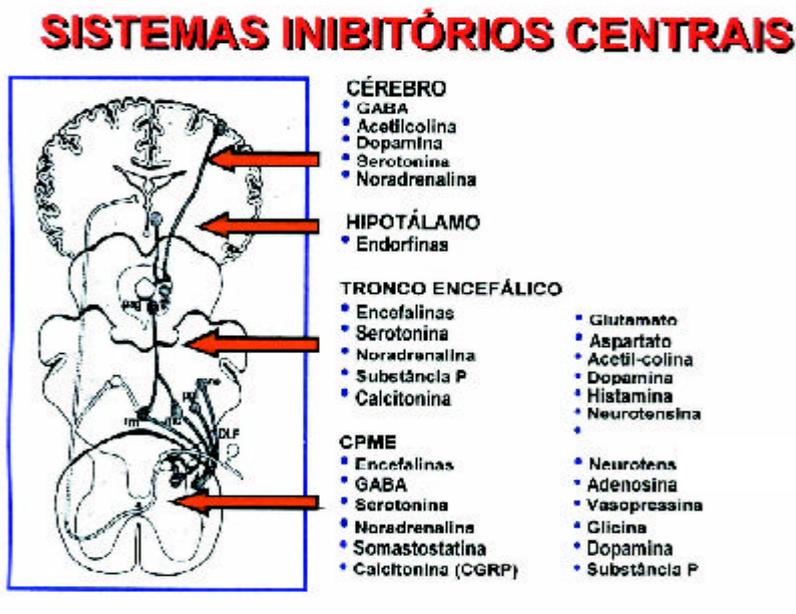
Figura 6

Vias ascendentes



Além dos sistemas ascendentes, há um sistema descendente, com origem no córtex e na formação reticular, que desce anatomicamente pelo funículo dorso lateral e faz sinapse com os neurônios da lâmina II na medula espinhal. Este é um sistema com função inibitória (Fig. 7).

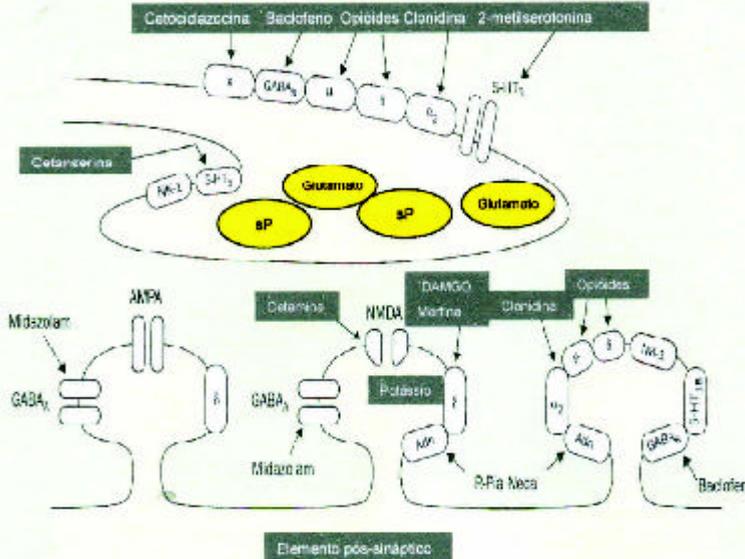
Figura 7



Mediadores e modulação na medula espinhal

Estudos farmacológicos forneceram também importante subsídio na identificação de neurotransmissores e neuromoduladores envolvidos no processo doloroso no corno dorsal da medula espinhal. Sabe-se que grande número de receptores está envolvido na transmissão dolorosa. Esses receptores estão localizados pré e pós sinapticamente na terminação central do aferente primário nociceptivo. São observados em posição pré-sináptica receptores opióides mu/delta, kappa, GABA b, alfa2 adrenérgicos, neurocinina 1 e 5HT2. Na posição pós-sináptica encontram-se receptores GABAa,b, AMPA, NMDA, mu, mu/delta, alfa2 adrenérgicos, 5HT1b, adenosina. A riqueza de neurotransmissores, neuromoduladores e receptores da sinapse entre aferente primário e neurônio do corno dorsal da medula espinhal faz prever a importância e complexidade da área (Fig. 8).

Figura 8



NEUROTRANSMISSORES E RECEPTORES NO CORNO DORSAL DA MEDULA ESPINHAL DE IMPORTÂNCIA PRÁTICA PARA A CLÍNICA E DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS

Adaptado de Carr e Cousins

A transmissão excitatória no sistema nervoso central é feita principalmente pelo glutamato e secundariamente pelo aspartato, chamados genericamente de amino-ácidos excitatórios. Em muitas sinapses a liberação de glutamato é conjunta, com a liberação de substância P e neurocininas, que são designadas de neuromoduladores.

A frequência e duração dos estímulos conduzidos até a medula espinhal determinam fenômenos de nocicepção com finalidade biológica ou sua transformação em quadros patológicos.

Um dos principais fenômenos que ocorre nesta região é a sensibilização central.

Sensibilização central - a sensibilização central é induzida ou desencadeada por impulsos sensoriais veiculados pelas fibras amielínicas C. Essas fibras terminam nas camadas mais superficiais do corno dorsal da medula espinhal e são caracterizadas por sua ca-

pacidade de produzir potenciais excitatórios pós-sinápticos lentos. As fibras A de baixo limiar de excitabilidade produzem potenciais excitatórios pós-sinápticos que duram alguns milissegundos, ao passo que os aferentes de pequeno calibre produzem potenciais lentos que podem durar até 20 segundos.

Os potenciais excitatórios pós-sinápticos rápidos são mediados pela ação excitatória do glutamato sobre receptores ionotrópicos conhecidos como AMPA. Esses receptores, uma vez estimulados, possibilitam uma corrente iônica para dentro da célula de curta duração. Os potenciais excitatórios pós-sinápticos lentos, produzidos pelas fibras de fino calibre, são mais complexos, exibindo três componentes. Inicialmente podem também ser desencadeados pela ação do glutamato sobre os receptores AMPA, durando cerca de milissegundos; a seguir aparece um segundo componente que é sensível aos antagonistas do receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) e dura cerca de 5 segundos. O terceiro componente, que é o mais prolongado, é resistente aos antagonistas do receptor NMDA e parece ser mediado por taquicinas como substância P ou neurocinina A.

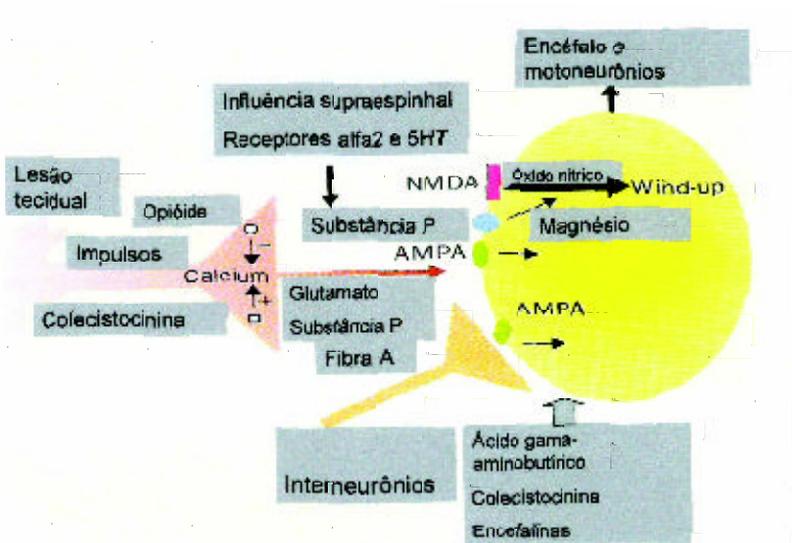
A substância P e a neurocinina A estão presentes nos terminais centrais dos aferentes C e coexistem com o glutamato nos mesmos neurônios. Quando uma fibra C é estimulada, ela pode teoricamente liberar ambos os grupos de neurotransmissores, os amino-ácidos excitatórios e os neuropeptídeos.

Há evidências de que um mecanismo de controle pré-sináptico permitiria a liberação de apenas um tipo de neurotransmissor.

Uma vez liberado, o glutamato pode agir em 3 tipos de receptores: AMPA, NMDA e metabotrópico. As taquicinas podem agir nos receptores NK1 e NK2, sendo que a substância P tem grande afinidade pelo NK1 e a neurocinina A pelo NK2 (Fig. 9).

O receptor NMDA está associado a um canal iônico e pode ser bloqueado por magnésio, assim, quando o glutamato liga-se a ele, a corrente iônica resultante é pequena. Se, entretanto, ocorrer estímulo prolongado e/ou repetitivo, o magnésio é retirado do canal iônico, permitindo, além da entrada de sódio, a de cálcio; produzindo não só despolarização da célula pós-sináptica como também estimulação de segundo mensageiro intracelular.

Figura 9



Interações entre sistemas inibitórios e excitatórios na medula espinal
 Adaptado de Dickenson¹

O glutamato ativa também receptores metabotrópicos que podem aumentar indiretamente o influxo de cálcio e ativar enzimas intracelulares, através da fosfolipase C.

Os receptores de neurocininas estão acoplados a proteínas G, sendo também capazes de ativar a fosfolipase C.

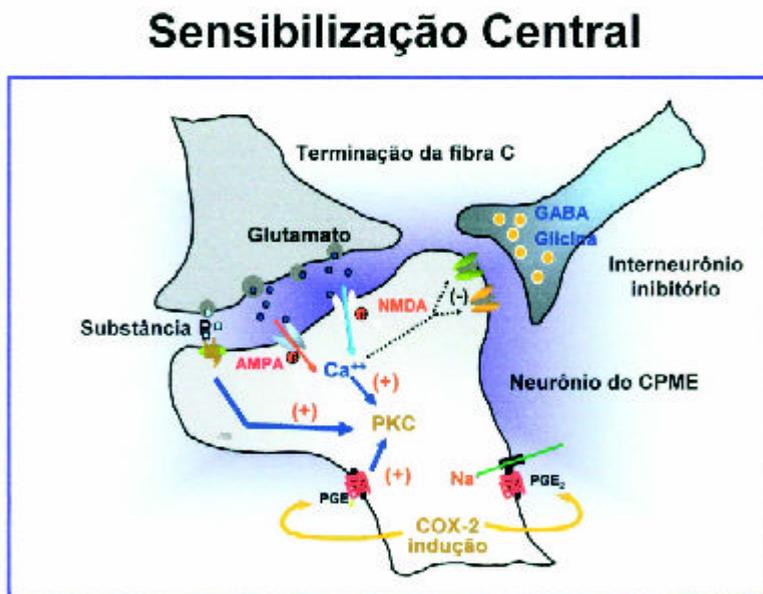
O aumento do cálcio intracelular provoca uma ampla gama de efeitos, que incluem a ativação de cinases protéicas, como a proteína-quinase C e outras enzimas como a óxido nítrico sintetase. A ativação desses outros sistemas enzimáticos pode resultar em alteração da excitabilidade da membrana, por períodos prolongados.

Existem evidências diretas sobre o envolvimento do receptor NMDA na ativação e no início da sensibilização central. O uso de antagonistas do receptor NMDA evita o desenvolvimento de sensibilização central em resposta a estímulos que normalmente o fariam. Os antagonistas das taquicinas também são efetivos em prevenir a sensibilização central. Prevenir a elevação do cálcio intracelular

é eficaz em evitar a sensibilização central, assim como a inibição da fosfolipase C, óxido nítrico sintetase e proteinocinase C.

Observou-se recentemente que o bloqueio dos receptores de ácido gama-aminobutírico (GABA) e de glicina na medula espinal produzia aumento da excitabilidade qualitativamente idêntico ao produzido pelos impulsos conduzidos pelas fibras C (Fig. 10).

Figura 10



Esses fatos levantam a possibilidade de que diversos mecanismos podem manter um aumento da excitabilidade da membrana, desencadeada pela atividade do nociceptor. Eles incluem a somação temporal dos potenciais excitatórios lentos, redução da inibição tônica e elevação do cálcio intracelular ou ativação da fosfolipase C e proteinocinase C.

A reação inflamatória periférica altera também as respostas dos neurônios da medula espinal. Isso foi demonstrado de forma cabal em neurônios nociceptivos não específicos (*wide dynamic range - WDR*) da medula espinal.

Esses neurônios recebem impulsos tanto de nociceptores como de mecanorreceptores de baixo limiar. Assim como ocorre com os aferentes nociceptivos, a inflamação periférica diminui o limiar de excitabilidade desses neurônios, à medida que a intensidade e duração da reação inflamatória progridem.

Outra alteração importante é o aumento do campo receptor periférico, que pode ser interpretado como aumento da sensibilidade dos neurônios da medula espinhal a impulsos subliminares captados na periferia do campo receptor do nociceptor. Essa alteração do campo receptor é o substrato da hiperalgesia secundária, ou seja, uma área que circunda a reação inflamatória, nos tecidos afetados (área de hiperalgesia primária).

Uma vez desencadeada, a sensibilização central persiste por período prolongado, mesmo com o desaparecimento da causa inicial. Alguns fármacos podem prevenir o desenvolvimento de excitabilidade central aumentada, como a morfina.

In vivo, a morfina é capaz de prevenir o desenvolvimento de excitabilidade central aumentada, em doses abaixo daquelas necessárias para inibir a nocicepção, entretanto, doses muito maiores são necessárias para reduzir a excitabilidade central, uma vez que ela esteja estabelecida. A morfina tem ação pré e pós-sináptica. Pré-sinápticamente, a morfina bloqueia a liberação de neurotransmissor por inibição dos canais de cálcio através da proteinocinase A.

Na membrana pós-sináptica, ela ativa canais de potássio, prevenindo a despolarização progressiva necessária para remover o bloqueio exercido pelo magnésio nos canais ligados ao receptor NMDA.

Os antagonistas do receptor NMDA são efetivos tanto na prevenção do desenvolvimento de sensibilização central como na redução da excitabilidade quando a sensibilização central já está estabelecida.

A principal implicação clínica decorrente desse complexo mecanismo fisiopatológico é que parece ser mais vantajoso prevenir o desenvolvimento de sensibilização central do que tratar a dor após seu estabelecimento. Essa é a lógica das diversas táticas empregadas na analgesia preemptiva.

Neuroplasticidade - os neurônios têm a capacidade de transmitir, inibir e avaliar informações, e também de armazená-las por longos períodos (Fig. 11).

Figura 11



A compreensão desse fenômeno, que nada mais é do que o mecanismo subjacente da memória e a possibilidade de correlacioná-lo com outras funções do sistema nervoso, possibilitou o entendimento de diversas modificações desencadeadas pela nocicepção. O fenômeno fundamental é o aumento da força sináptica induzida por uso.

A plasticidade sináptica no hipocampo é um modelo celular largamente estudado, de aprendizado e memória. Estudos recentes sugerem que mecanismo similar é aplicável nas vias nociceptivas, podendo ser responsável por algumas formas de hiperalgesia, alodinia e analgesia.

A descoberta da plasticidade sináptica no sistema nociceptivo forneceu um conceito relativamente simples para explicar diversos fenômenos clínicos relevantes. A capacidade do encéfalo em transformar experiências transitórias em memória foi atribuída à modificação atividade-dependente na força sináptica – LTP (*long term potentiation*). Embora o mecanismo de indução e manutenção de LTP possa variar

entre diferentes tipos de sinapses, ele apresenta pontos em comum, na maioria das sinapses glutamatérgicas, no sistema nervoso central.

A estimulação elétrica de fibras nervosas pré-sinápticas em frequências relativamente altas (20-200Hz) por alguns segundos induz LTP, envolvendo, nesse mecanismo, vias de transdução do sinal dependentes do cálcio. Um aumento transitório, porém significativo de Ca^{++} pós-sináptico é necessário e suficiente para indução de LTP.

Na maioria das sinapses glutamatérgicas, esse fenômeno pode ser conseguido por influxo de cálcio, através dos canais do receptor N-metil aspartato (NMDA), entretanto, canais de cálcio voltagem dependente, canais de cálcio do receptor AMPA ou liberação de cálcio dos estoques intracelulares (por exemplo, pela ativação dos receptores metabotrópicos do tipo I) podem também estar envolvidos.

Foram identificadas, no sistema nervoso central, sinapses que possuem receptores de glutamato do tipo NMDA sem possuir os do tipo AMPA. Como o Mg^{++} bloqueia, de forma voltagem-dependente, o canal iônico do receptor NMDA, se glutamato for liberado nessa sinapse, não há aparecimento de correntes pós-sinápticas. Somente quando houver um estímulo de grande intensidade e duração mais prolongada é que posterior estimulação pré-sináptica resultará em atividade pós-sináptica. Essa transformação de sinapses silentes em sinapses ativas ocorre por inserção de receptores AMPA, funcionalmente ativos. Esse fenômeno é observado em modelos de estimulação que induzem LTP. Assim, a LTP pode ser atribuída a um número aumentado e/ou função aumentada de receptores pós-sinápticos AMPA e NMDA.

Outros fenômenos importantes como a ativação intensa de um conjunto de sinapses pode facilitar a indução de LTP em conjunto independente de sinapses adjacentes. Isto é observado por ativação intensa e simultânea de sinapses convergentes, sendo considerado uma analogia celular de aprendizagem associativa e condicionamento clássico.

Essa plasticidade heterossináptica pode decorrer da difusão de Ca^{++} das sinapses ativas para as sinapses vizinhas inativas, ou através de ondas de Ca^{++} liberadas de estoques intracelulares ou ainda

por propagação retrógrada do potencial de ação na árvore dendrítica.

Inversamente, a transmissão sináptica pode também ser deprimida por longos períodos de tempo (*LTD* – *long term depression*), assim como uma LTP estabelecida pode ser despontencializada por uma estimulação sustentada condicionante de baixa frequência (1-2 Hz por 15 minutos). Esses fenômenos de LTD e despontencialização requerem uma elevação moderada do Ca^{++} , menor que a necessária para indução de LTP.

O conceito de plasticidade uso-dependente dos neurônios é uma ferramenta rica e versátil para modificar a função de redes neuronais, de maneira rápida e reversível.

A hiperalgesia e alodinia após trauma, inflamação ou lesão nervosa aguda são, ao menos em parte, causadas por aumento da sensibilidade dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal à estimulação sensorial – sensibilização central, que pode, em muitos aspectos, ser explicada pela LTP, na via nociceptiva.

No corno dorsal da medula espinhal, a ativação simultânea de múltiplos receptores (NMDA, neurocinina 1 e 2 e receptor mGlu) é necessária para indução de LTP, tanto por estimulação elétrica tetânica (modelo experimental) como por estímulo nocivo natural. Essa estimulação provoca um aumento significativo e transitório do Ca^{++} em neurônios do corno dorsal. O bloqueio dos receptores NMDA, de neurocinina ou mGlu, evita a indução de LTP espinhal, mas não sua manutenção (quando já instalada) ou a transmissão normal.

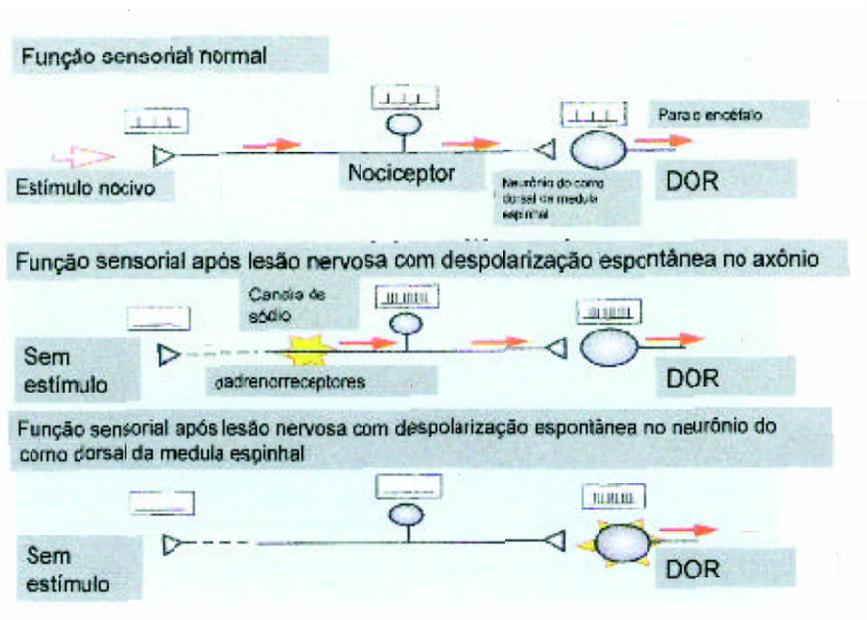
Correspondentemente, o bloqueio desses receptores evita a sensibilização central e hiperalgesia induzidas por aferência pós-trauma, inflamação ou lesão nervosa aguda, mas não bloqueia sua manutenção ou dor aguda.

Dor neuropática e central

A lesão aguda de um nervo periférico raramente produz dor imediatamente. Assim, cortar ou comprimir um tronco nervoso produz uma descarga intensa dos axônios atingidos sentida, eventualmente, como um forte choque. Alguns dias depois, dor em queimação e

sensibilização a estímulos mecânicos não nociceptivos podem aparecer no local da lesão com irradiação para a área correspondente do nervo afetado (Fig. 12).

Figura 12



Lesão periférica- estudos experimentais demonstraram que a ponta de um neurônio em regeneração, num nervo periférico, contém numerosos brotos de pequeno diâmetro, que se originam de todas as classes de neurônios. Esses axônios em regeneração apresentam descargas espontâneas, possivelmente causadas pela permeabilidade iônica aumentada nos brotos. Se esse padrão de regeneração é interrompido por qualquer motivo, forma-se um neuroma.

Os brotamentos dentro de um neuroma são sensíveis a estímulos mecânicos e a excitação pode ocorrer e ser mantida por estimulação cruzada entre axônios próximos. As células do gânglio da raiz dorsal podem também funcionar de maneira espontaneamente ativa, representando outra fonte potencial de descarga anormal proximal à lesão tecidual.

Embora os neurônios normais exibam pouca sensibilidade a estímulos químicos, após lesão nervosa experimental, em ratos, observou-se que o axônio em regeneração na área de seus brotos tornava-se sensível às catecolaminas exógenas ou endógenas.

Esse efeito parece ser mediado por receptores alfa adrenérgicos existentes na fibra em regeneração.

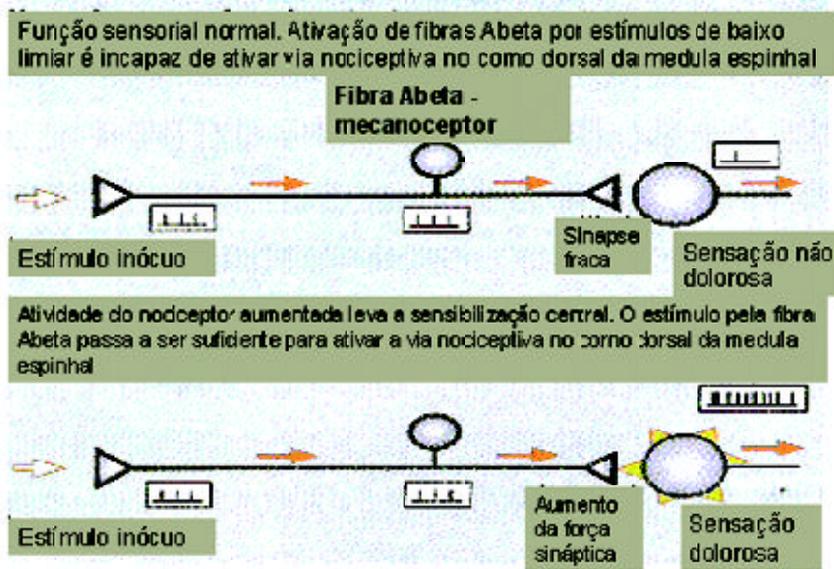
Dois tipos diferentes de canais de sódio foram encontrados em neurônios sensoriais. O primeiro tipo é sensível à tetrodotoxina (toxina extraída de um peixe), e o segundo tipo é resistente a ela. Os canais de sódio sensíveis à tetrodotoxina são responsáveis pelo início do potencial de ação e existem em todos os neurônios sensoriais. Em contraste, os canais de sódio resistentes à tetrodotoxina são encontrados somente nos neurônios sensoriais nociceptivos. Eles têm uma cinética de ativação e desativação mais lenta do que os sensíveis e estão envolvidos em estados patológicos. Após lesão de um nervo, ambos os tipos de canal de sódio começam a se acumular no neuroma e ao longo do axônio, resultando em focos de hiperexcitabilidade e potenciais de ação ectópicos. Esse mecanismo fisiopatológico explica o quadro clínico de dor espontânea, independente de estímulo e é o racional do tratamento com bloqueadores de canal de sódio (por exemplo, anticonvulsivantes e anestésicos locais).

A lesão periférica resulta em alterações não somente no local lesado, mas também no corno dorsal da medula espinhal.

A indução de degeneração transganglionar, no corno dorsal da medula espinhal, está associada ao desaparecimento dos neuropeptídeos contidos no aferente primário ou em modificação da sinapse entre o aferente primário e o neurônio do corno dorsal da medula espinhal. Com a modificação, ocorre aumento da proteinocinase C, no terminal pré-sináptico, e conseqüente diminuição de calcineurina (fosfatase reguladora da proteína cálcio-calmodulina), resultando em aumento do fluxo através dos canais de cálcio tipo N, voltagem sensíveis. Há também aumento de imunofilinas, que diminuem a calcineurina e aumentam a efetividade da sinapsina, fosfoproteína da vesícula sináptica. Todas essas alterações têm como efeito final comum o aumento do influxo de cálcio pelos canais volta-

gem sensíveis e conseqüente aumento da liberação de neurotransmissor excitatório, com diminuição da efetividade dos mecanismos inibitórios opióides endógenos (Fig. 13).

Figura 13



Lesões centrais - lesões entre o gânglio da raiz dorsal e a medula espinal causam modificações significativas no corno dorsal da medula e em vias nociceptivas mais centrais. Após uma rizotomia, os neurônios do corno dorsal correspondente desenvolvem uma atividade espontânea, irregular, e os campos sensoriais receptivos se reorganizam de maneira anômala. Após alguns meses, a atividade anormal pode ser detectada até no tálamo, evidência de que a atividade anormal é retransmitida para o sistema nervoso central.

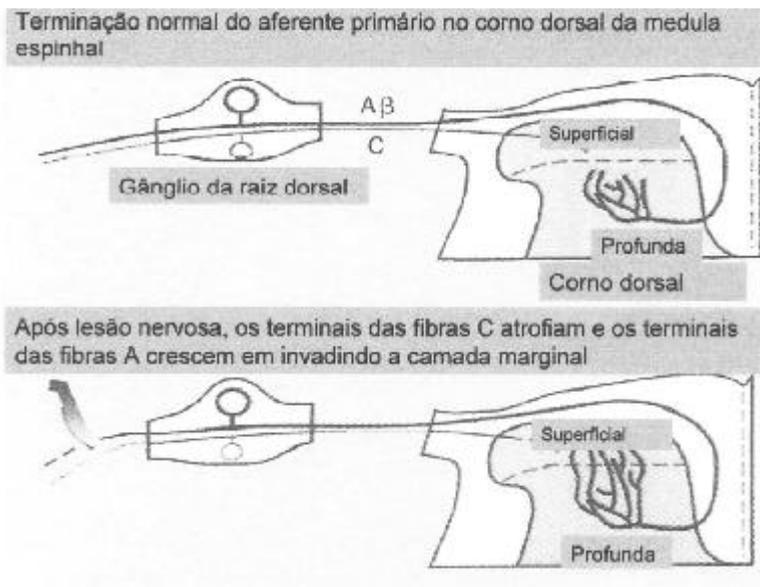
Quando a via nociceptiva está funcionando normalmente, os neurônios do corno dorsal da medula espinal recebem impulsos do aferente primário. A despolarização dos neurônios de projeção do corno dorsal da medula espinal é determinada não só pelo impulso excitatório que eles recebem, mas também pelos impulsos inibitórios,

que podem ser segmentares ou descendentes. Estes neurônios processam e transmitem a informação dos estímulos periféricos para o encéfalo.

Assim, a inibição aumentada vai reduzir a atividade no corno dorsal e funcionar como um portão medular. A lesão do nervo periférico, ao reduzir a aferência, pode diminuir a quantidade de controle inibitório. Quando ocorre o fenômeno de desnervação no corno dorsal da medula espinal, pode-se observar redução dos receptores GABA e opióides, aumento da atividade de colecistocinina, um inibidor endógeno dos receptores opióides, aumento da atividade dos canais de cálcio voltagem sensíveis. Observam-se também alterações histológicas, como morte de neurônios inibitórios da lâmina II de Rexed.

Os impulsos contínuos para o corno dorsal da medula espinal, que resultam da despolarização espontânea das fibras C, causam sensibilização dos neurônios do corno dorsal, aumentando sua excitabilidade, da mesma maneira que respondem a impulsos nociceptivos intensos e contínuos (Fig. 14).

Figura 14



Wind up

Esse fenômeno é uma forma de plasticidade de curta duração que ocorre no corno dorsal da medula espinhal. Pode ser observado durante estimulação elétrica de fibras C (0,3-3Hz), em reposta aos primeiros 10-20 estímulos. Nessa situação, o potencial de ação de alguns neurônios de largo espectro (*wide dynamic range - WDR*) aumenta progressivamente. O *wind up* é estudado em ausência de sensibilização central, sendo uma característica normal das propriedades codificadas de alguns neurônios WDR e não uma expressão de sensibilização central. O *wind up* não é nem necessário nem suficiente para indução de sensibilização central ou hiperalgesia. Entretanto, pode facilitar a indução de LTP (*long term potentiation*), em sinapses de fibras C, por uma despolarização pós-sináptica progressiva, aumentando o influxo de cálcio, tanto através dos receptores NMDA como dos receptores dos canais de cálcio voltagem sensíveis.

A duração prolongada dos potenciais evocados pela estimulação das fibras C permite que ocorra estímulo repetitivo com somação temporal dos potenciais lentos. Essa somação de potenciais lentos é responsável pelo fenômeno de *wind up*, ou seja, um aumento progressivo no número de potenciais de ação produzido nos neurônios da medula espinhal por impulso repetido nas fibras C.

Os mecanismos potenciais de neuroplasticidade central incluem *wind up*, LTP, recrutamento (expansão do campo receptor dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal), expressão imediata de genes precoces (por exemplo c-fos), toxicidade excitatória (atividade excessiva dos neurônios resultando em lesão de interneurônios inibitórios) com conseqüente desinibição.

Esses processos possuem como efêtores neuroquímicos os aminoácidos excitatórios, glutamato e aspartato, estimulando o funcionamento dos receptores NMDA e o aumento intracelular de cálcio. O aumento das concentrações de cálcio ativa a proteinocinase C, que fosforila canais iônicos, causando aumento suplementar da condutância ao cálcio. Como conseqüência, cria-se um círculo vicioso de difícil interrupção.

Dor de manutenção simpática

Em alguns pacientes, a dor espontânea, independente de estímulo, é mantida pelo sistema nervoso simpático.

Após lesão nervosa parcial axônios lesados e íntegros começam a apresentar aumento de receptores alfa adrenérgicos que os tornam sensíveis a catecolaminas circulantes e à norepinefrina liberada dos terminais simpáticos pós-ganglionares. A lesão nervosa também induz brotamento de axônios simpáticos no gânglio da raiz dorsal onde formam “cestas” em torno de corpos celulares de neurônios sensoriais e podem constituir o mecanismo pelo qual a atividade simpática estimula fibras sensoriais.

Os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na nocicepção, dor neuropática, central e de manutenção simpática foram descritos neste capítulo. Eles derivam de modelos experimentais e observação clínica, sendo a principal ferramenta necessária para o tratamento racional das síndromes dolorosas.

Referências Bibliográficas

- 1 - BESSON JM – The neurobiology of pain. *Lancet* 1999, 353:1610-1615.
- 2 - WOOLF CJ, MANNION RJ – Neuropathic pain. *Lancet* 1999, 353:1959-1964.
- 3 - CARR DB, GOUDAS LC – Acute pain. *Lancet* 1999, 353:2051-2058
- 4 - MCCORMACK K, Twycross R – COX2- selective inhibitors and analgesia. *Pain clinical updates*, 2002, X:1-4
- 5 - GOZZANI JL – Fisiopatologia e Neurofarmacologia da dor, em Yamashita A, Takaoka F, Auler Jr JOC, Iwata NM – *Anestesiologia*. Atheneu, São Paulo, 5 ed, 2000:1151-1155.
- 6 - CARVALHO WA, LEMONICA L – Mecanismos celulares e moleculares da dor inflamatória. Modulação periférica e avanços terapêuticos. *Rev Bras Anestesiol* 1998, 48:137-158.
- 7 - CARVALHO WA, LEMONICA L – Mecanismos centrais de transmissão e modulação da dor. *Rev Bras Anestesiol* 1998, 48: 221-240.
- 8 - WOOLF CJ, SALTER MW – Neuronal Plasticity: Increasing the gain in Pain. *Science*, 2000; 288:1765-1768
- 9 - DICKENSON AH – Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth* 1995; 75:193-200

Farmacologia

Anestésicos Locais

Ismar Lima Cavalcanti, TSA/SBA*

Embora várias classes de fármacos possam apresentar efeitos anestésicos locais, todos os anestésicos locais utilizados clinicamente são drogas aminoamidas ou aminoesteróides.¹

Conceitualmente, esses fármacos são substâncias que, quando utilizadas em doses adequadas e em regiões anatômicas definidas, são capazes de bloquear a condução dos impulsos elétricos na membrana das células nervosas e musculares. Os anestésicos locais apresentam efeitos e sistêmicos. Os efeitos sistêmicos ocorrem quando esses agentes atingem a circulação sistêmica, causando alterações nas funções das células eletroexcitáveis cardíacas, musculares e nervosas periféricas ou centrais.¹

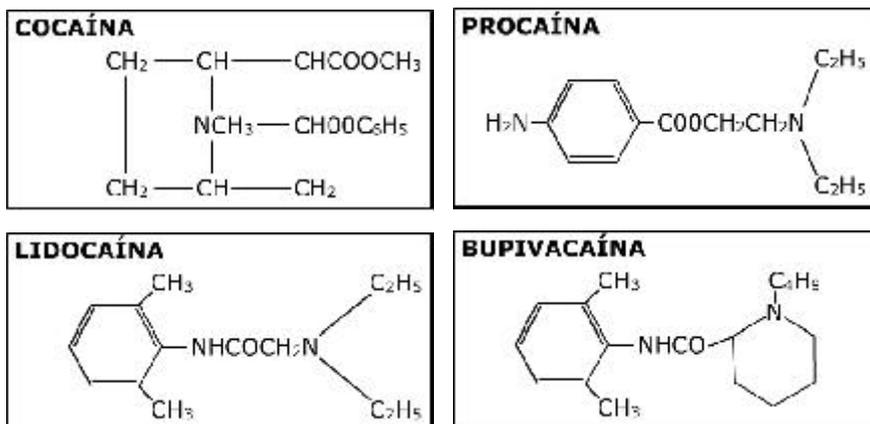
* Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo
Título Superior em Anestesiologia - Sociedade Brasileira de Anestesiologia
Responsável pelo CET/SBA do Hospital Geral de Nova Iguaçu - RJ
Certificado de Área de Atuação em Dor pela SBA/AMB

Estrutura Química

A molécula dos anestésicos locais se caracteriza pela presença de uma amina (terciária ou quaternária) ligada a um anel aromático por meio de uma cadeia intermediária. Essa cadeia intermediária sempre contém uma ligação éster ou amida. Daí sua classificação, quanto à estrutura química, em aminoésteres ou aminoamidas. Genericamente pode-se dizer que o anel aromático é a porção lipofílica da molécula, enquanto a amina é a porção hidrofílica em pH fisiológico.^{2,3}

A figura 1 apresenta a estrutura química de alguns anestésicos locais utilizados clinicamente.

Figura 1 - Estrutura química dos anestésicos locais



RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE E CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Balanco Lipofílico-hidrofílico

O tamanho de substitutos alquil na amina terciária ou próximos dela e no anel aromático vão determinar as características lipofílicas e hidrofílicas dos anestésicos locais. A lipossolubilidade expressa a

tendência do anestésico local a se associar com os lipídios da membrana celular.⁴

O aumento do tamanho de substitutos alquil tornam a molécula mais hidrofóbica. Os anestésicos locais que apresentam essa estrutura são mais potentes e produzem bloqueio de maior duração.⁵

Lipossolubilidade

A lipossolubilidade mantém relação direta com a potência dos anestésicos locais. O fato de a membrana celular ter uma estrutura predominantemente lipídica faz com que os anestésicos locais que são mais lipossolúveis apresentem maior velocidade de penetração através da membrana axonal. Como consequência, um menor número de moléculas dos anestésicos locais mais lipossolúveis é necessário para produzir bloqueio da condução nervosa, quando comparados aos anestésicos locais de menor lipossolubilidade. A tabela 1 demonstra o grau de lipossolubilidade dos anestésicos locais.^{6, 7, 8}

Tabela 1 - Lipossolubilidade dos anestésicos locais

Anestésico local	Lipossolubilidade (coeficiente de partição)
Lidocaína	366
Bupivacaína	3420
Ropivacaína	775

Concentração de Hidrogênio Ionte

Os anestésicos locais existem em solução em equilíbrio químico entre a fração base (B), não ionizada, e a fração catiônica (B⁺), ionizada. Pka é a concentração de hidrogênio ionte na qual a concentração de anestésico local na forma básica é igual à concentração na forma catiônica. O pKa do anestésico local e do pH do meio onde o fármaco estiver sendo injetado vão determinar o percentual

da forma de base ou catiônica do anestésico local no local de ação. O grau de ionização da molécula do anestésico local interfere no início de ação do agente. A fração não ionizada é a que é capaz de atravessar a membrana celular. Assim sendo, quanto maior for a concentração do agente na forma não ionizada mais rápido será seu início de ação. A tabela 2 mostra o pKa de alguns dos anestésicos locais.¹

Tabela 2 - pKa dos anestésicos locais

Anestésicos locais	pKa
Lidocaína	7,9
Bupivacaína	8,1
Ropivacaína	8,1

Peso Molecular

O fluxo dos anestésicos locais através dos canais de sódio das membranas neuronais sofre interferência do peso molecular desses agentes. Na tabela 3 estão expostos alguns anestésicos locais com seu respectivo peso molecular.⁹

Tabela 3 - Peso molecular dos anestésicos locais

Anestésico local	Base	Sal
Lidocaína	234	270
Ropivacaína	274	310
Bupivacaína	288	324

Ligação Protéica

O grau de afinidade dos anestésicos locais às proteínas determina a duração de ação. Grande parte da ação de bloqueio da condu-

ção nervosa dos anestésicos locais é decorrência do bloqueio dos canais de sódio da membrana neuronal envolvidos na gênese do potencial de ação. A estrutura protéica desses canais de membrana é o elemento chave para o entendimento da interferência do grau de afinidade protéica dos anestésicos locais na duração de ação desses fármacos. Os anestésicos locais com alto grau de afinidade protéica se ligam mais demoradamente às proteínas dos canais iônicos, resultando em maior tempo de ação. Comparativamente, os anestésicos locais baixo grau de afinidade protéica apresentam duração de ação mais curta. A tabela 4 expõe o grau de afinidade protéica dos anestésicos locais.¹

Tabela 4 - Grau de afinidade protéica (%) dos anestésicos locais

Anestésico local	% de ligação à proteínas
Lidocaína	64
Bupivacaína	95
Ropivacaína	94

Mecanismo de Ação

O efeito principal dos anestésicos locais na membrana celular dos neurônios é a diminuição da permeabilidade aos íons sódio. O influxo de sódio através da membrana é o mecanismo responsável pela despolarização da membrana neuronal. O limiar de excitabilidade do neurônio precisa ser ultrapassado a fim de que o potencial de ação do nervo seja deflagrado. Em outras palavras, faz-se necessário a entrada de determinada quantidade mínima de íons sódio para o interior da membrana para a gênese do potencial de ação. O bloqueio dos canais de sódio causam diminuição na velocidade e no grau de despolarização até o momento em que o limiar não é mais atingido, instante a partir do qual não mais é gerado o potencial de ação e se instala o bloqueio de condução neuronal.

Ocorre, também, bloqueio do influxo de potássio no neurônio. Entretanto, para fins de bloqueio da condução nervosa, essa ação não é relevante.

O fluxo de sódio através da membrana celular sofre interferência dos anestésicos locais porque esses agentes são capazes de bloquear diretamente os receptores específicos no canal de sódio na face interna da membrana celular, de modificar as cargas elétricas negativas na superfície da membrana e de expandir lateralmente a membrana celular. Os canais de sódio da membrana celular se apresentam em três conformações fisiológicas: estado de repouso (canal fechado), estado de ativação (canal aberto) e estado de inativação (canal fechado). Assim sendo, existem dois estados de apresentação dos canais de sódio na configuração fechada: repouso e inativado. A estrutura dos canais de sódio se compõe de dois portões: m e h. No estado de repouso, ambos estão fechados, no período de ativação, ambos se abrem e, durante a inativação, o portão m permanece aberto enquanto o portão h se fecha rapidamente. A fração não-ionizada (lipofílica) dos anestésicos locais é capaz de atuar nos canais de sódio em todos os seus estados. Entretanto, a fração ionizada (hidrofílica) só é capaz de penetrar através dos canais abertos, no estado de ativação.¹

Doses Recomendadas

As doses máximas seguras dos anestésicos locais vão variar dependendo não só do local de injeção, mas também das características particulares de cada doente, dentre elas a idade e o estado físico. Na tabela 5 apresentamos as doses máximas dos anestésicos recomendadas para uso clínico na anestesia infiltrativa.¹⁰

Toxicidade Sistêmica

Todas as vezes que se utiliza um anestésico local ocorre o fenômeno da absorção sistêmica. As concentrações plasmáticas desses anestésicos precisam permanecer baixas ao longo do tempo, a fim de se evitar a toxicidade sistêmica.

Tabela 5 - Doses máximas dos anestésicos recomendadas para uso clínico na anestesia infiltrativa

Anestésico local	Concentração (%)	Dose máxima sem adrenalina (mg)	Dose máxima com adrenalina (mg)
Procaína	1-2	800	1000
Lidocaína	0,5-1	300	500
Bupivacaína	0,25-1	175	225

O aumento da concentração plasmática do anestésico local é o evento resultante da sua absorção. A toxicidade é um evento grave que deve ser prevenido, conhecendo-se as características farmacológicas do anestésico local e as características de vascularização do local onde ele será injetado, titulando a dose total administrada, selecionando a técnica anestésica mais adequada e, utilizando, sempre que possível, vasoconstrictores associados à solução anestésica local.

O local de administração dos anestésicos locais é um dos fatores determinantes da sua absorção sistêmica. De uma maneira genérica poderíamos dizer que as regiões de maior absorção sistêmica, em ordem decrescente, são o espaço intercostal, o espaço caudal, o espaço peridural, o plexo braquial e o ciático femoral.

Há uma correlação estreita entre a concentração plasmática do anestésico local e os vários sinais e sintomas de toxicidade. Sintomas como gosto metálico na boca, *tinnitus*, distúrbios visuais, contrações musculares, convulsões, inconsciência, coma, parada respiratória e depressão do sistema nervoso central são correspondentes ao aumento das concentrações plasmáticas dos anestésicos locais. Assim sendo, observa-se que, genericamente, o sistema nervoso é mais susceptível aos anestésicos locais do que o sistema cardiovascular.¹¹

Toxicidade do Sistema Nervoso Central

A excitação do sistema nervoso central parece ser o resultado de um bloqueio inicial nas vias inibitórias no córtex cerebral

pelos anestésicos locais. A expressão clínica resultante desse estado de depressão das vias inibitórias é a convulsão. Caso a dose do anestésico local seja elevada, tanto as vias inibitórias quanto as excitatórias são inibidas, resultando em depressão generalizada do sistema nervoso central.¹² Há uma correlação entre a potência do anestésico local e a toxicidade sobre o sistema nervoso central dos diferentes anestésicos locais.¹³ A tabela 6 mostra a potência dos anestésicos locais para toxicidade do sistema nervoso central e a tabela 7, a relação entre a dose necessária para a toxicidade do sistema cardiovascular e do sistema nervoso central.

Tabela 6 - Potência dos anestésicos locais para toxicidade do sistema nervoso central

Anestésicos locais	Potência relativa para toxicidade do SNC
Lidocaína	1,0
Bupivacaína	4,0
Levobupivacaína	2,9
Ropivacaína	2,9

Tabela 7 - Relação entre a dose necessária para a toxicidade do sistema cardiovascular e do sistema nervoso central

Anestésicos locais	Relação entre a dose necessária para a toxicidade do sistema cardiovascular e do sistema nervoso central
Lidocaína	7,1
Bupivacaína	2,0
Levobupivacaína	2,9
Ropivacaína	2,9

A acidose, tanto metabólica quanto respiratória, aumenta o risco de toxicidade do sistema nervoso central.^{14,15}

A elevação da PaCO_2 causa aumento do fluxo sanguíneo cerebral. Por conseguinte, há maior liberação de anestésico local para o cérebro. Ainda mais, a difusão do dióxido de carbono para o interior do neurônio causa diminuição do pH intracelular, o que facilita a conversão da forma base para a forma catiônica, que não se difunde através da membrana; assim, ocorrem o aprisionamento iônico e o aumento da toxicidade dos anestésicos locais.¹

A acidose metabólica e/ou a acidose respiratória diminuem a ligação dos anestésicos locais às proteínas plasmáticas. Como resultado, ocorre aumento da fração livre da droga disponível para se difundir ao cérebro. Por outro lado, a acidose aumenta a forma catiônica do anestésico local, o que pode diminuir a velocidade de difusão através da barreira lipídica. Convulsões e depressão do sistema nervoso central causam hipoventilação e acidose respiratória, o que pode agravar a toxicidade do anestésico local no sistema nervoso central. Atenção especial deve ser dispensada ao suporte ventilatório e circulatório a fim de prevenir e corrigir a hipercapnia e acidose.¹⁴

Toxicidade do Sistema Cardiovascular

A toxicidade do sistema cardiovascular pode se processar por ação direta na célula cardíaca e nos vasos sanguíneos periféricos ou mesmo ser consequência da toxicidade sobre o sistema nervoso central.

Efeito cardíaco

O efeito eletrofisiológico cardíaco primário dos anestésicos locais é a diminuição da frequência de despolarização nos tecidos de condução rápida das fibras de Purkinje e miocárdio ventricular.¹ Essa redução é explicada pela diminuição da disponibilidade dos canais rápidos de Na^+ nas membranas celulares cardíacas. Ainda mais, os anestésicos locais diminuem a duração do potencial de ação e o perí-

odo refratário absoluto. Entretanto, a relação entre o período refratário absoluto e a duração do potencial de ação está aumentada nas fibras de Purkinje e miocárdio ventricular.¹⁶

A toxicidade cardíaca pode ocorrer após injeção intravascular acidental de anestésicos locais, com destaque para a bupivacaína. A toxicidade cardíaca à bupivacaína se deve à sua alta afinidade pelos canais de Na^+ miocárdicos. Estudos eletrofisiológicos demonstram que a bupivacaína inibe os canais de Na^+ e Ca^{2+} das células cardíacas, entretanto, a participação de cada componente na gênese de arritmias ou depressão da contratilidade cardíaca ainda não está estabelecida. Misturas racêmicas de bupivacaína causam modificações na gênese e condução do potencial de ação cardíaco, predispondo a arritmias ventriculares por mecanismo de re-entrada.¹⁷

A bupivacaína (R+) causa aumento do intervalo PR e da duração do complexo QRS, além de causar redução na recuperação do bloqueio AV completo, quando comparada à bupivacaína (S-).^{18,19}

Cardiotoxicidade e antiarrítmicos

A probabilidade de a bupivacaína causar toxicidade cardíaca pode estar diminuída quando o doente faz uso de fármacos depressores da condução cardíaca (beta-bloqueadores, digitais, bloqueadores de canais de cálcio).²⁰ Adrenalina e fenilefrina podem aumentar a cardiotoxicidade à bupivacaína, refletindo a inibição induzida pela bupivacaína na produção de AMP_c estimulada pela catecolamina.²¹

Todos os anestésicos locais diminuem a velocidade de despolarização do potencial de ação cardíaco (V_{max}) por sua habilidade em inibir o influxo de sódio via canais de sódio. A depressão do V_{max} em músculo papilar isolado é maior, com a bupivacaína; intermediária, com a ropivacaína; e menor, com a lidocaína.²²

Efeito nos vasos sanguíneos

A cardiotoxicidade dos anestésicos locais pode ser agravada pelos efeitos periféricos dos anestésicos locais, especialmente a bupivacaína, nos sistemas autonômicos e vasomotores. Ocorre inibição periférica dos reflexos do sistema nervoso simpático. Observa-se, ainda, vasodilatação por ação direta do anestésico local sobre os vasos sanguíneos.^{23, 24, 25}

Tratamento da Toxicidade

A prevenção é a melhor estratégia quando se pensa em toxicidade aos anestésicos locais. As recomendações tradicionais quanto à aspiração da agulha para descartar injeção intravascular e a adoção da dose-teste permanecem recomendadas.

A convulsão como resultado da toxicidade no sistema nervoso central freqüentemente precede à cardiotoxicidade²⁶ e pode ser tratada com barbituratos ou benzodiazepínicos²⁷. Entretanto, esses podem causar depressão miocárdica adicional. Por essa razão, a opção terapêutica mais recomendada é a administração de oxigênio e succinilcolina, a fim de prevenir a hipoxemia, a acidose e a hipercalemia.

A cardiotoxicidade deve ser tratada com adrenalina ou noradrenalina, com o objetivo de manter a pressão arterial e a frequência cardíaca; as bradiarritmias, com atropina; as arritmias ventriculares, com amiodarona ou bretílio; a taquicardia ventricular e a fibrilação ventricular, com cardioversão. A parada cardíaca decorrente da cardiotoxicidade à bupivacaína é de reversão difícil, necessitando longo período de suporte mecânico à circulação. A massagem cardíaca externa ou interna por várias horas está indicada e até mesmo a instalação de circulação extracorpórea está recomendada.

Algumas pesquisas experimentais, em animais, sobre o tratamento da cardiotoxicidade aos anestésicos locais estão resumidas na tabela 8.

Tabela 8 - Pesquisas experimentais sobre o tratamento da cardiotoxicidade aos anestésicos locais

Agente	Mecanismo Ação Proposto	Conclusão	Bibliografia
FENITOÍNA	Deslocamento da Bupivacaína do canal de sódio	Não recomendado	28
MILRINONA	Aumento do inotropismo	Opção à adrenalina	29
FLUMAZENIL	Interação com sistema GABA e deslocamento da Bupivacaína do canal de sódio	Relato de caso	30
L-NAME	Inibição da síntese de Óxido Nítrico	Não recomendado	31, 32, 33
SOLUÇÃO LIPÍDICA	Modificação da partição entre a fases lipídica e aquosa da mistura plasma-lipídio	Promissor	34

Referências Bibliográficas

- 1 - BERDE CB, STRICHARTZ GR – Local Anesthetics, em: MILLER RD - Anesthesia. 5.ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000. Cap.13, p. 491-521.
- 2 - BUTTERWORTH JF 4TH, STRICHARTZ GR: Molecular mechanisms of local anesthesia: A review. Anesthesiology 72:4:711-734, 1990.
- 3 - FRAZIER DT, NARAHASHI T, YAMADA M: The site of action and

- active form of local anesthetic. II. Experiments with quaternary compounds. *J Pharmacol Exp Ther* 171:1:45-51, 1970.
- 4 - SANCHEZ V, ARTHUR GR, STRICHARTZ GR - Fundamental properties of local anesthetics, I. The dependence of lidocaine's ionization and octanol: buffer partitioning on solvent and temperature. *Anesth Analg* 66:2: 159-165, 1987.
 - 5 - COURTNEY K, STRICHARTZ G - Structural elements which determine local anesthetic activity, em: Strichartz G - *Handbook of Experimental Pharmacology: Local Anesthetics*. Heidelberg, Springer, 1987, p.53.
 - 6 - MATEU L, MORANO, PADRON R BORGOM, VONASEK E, MARQUEZ G LUZZATI V - The action of local anesthetics on myelin structure and nerve conduction in toad sciatic nerve. *Biophys J* 72:6:2581-2587, 1997
 - 7 - ULBRICHT W: Kinetics of drug action and equilibrium results at the node of Ranvier. *Physiol Rev* 61:4:785-828, 1981.
 - 8 - STRICHARTZ GR, SANCHEZ V, ARTHUR GR et al - Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol:buffer partition coefficients and pKa values of clinically used drugs. *Anesth Analg* 71(2):158-70, 1990.
 - 9 - DE JONG RH - *Local Anesthetics*, St. Louis, Mosby, 1994. 421p.
 - 10 - MILLER RD - *Anesthesia*. 5.ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000. 2 vols.
 - 11 - MATHER LE, COUSINS MJ - Local anaesthetics and their current clinical use. *Drugs* 18 (3): 185-205, 1979.
 - 12 - WAGMAN IH, DE JONG RH, PRINCE DA - Effects of lidocaine on the central nervous system. *Anesthesiology* 28 (1): 155-172, 1967.
 - 13 - SCOTT DB - Evaluation of clinical tolerance of local anesthetic agents. *Brit J Anaesth* 47; suppl:328-331, 1975.
 - 14 - ENGLESSION S - The influence of acid-base changes on central nervous system toxicity of local anaesthetic agents. I. An experimental study in cats. *Acta Anaesthesiol Scand* 18:2: 79-87, 1974.
 - 15 - PORTER JM, MARKOS F, SNOW HM, SHORTEN GD - Effects of respiratory and metabolic pH changes and hypoxia on ropivacaine-induced cardiotoxicity in dogs. *Br J Anaesth* 84: 1: 92-4; 2000.
 - 16 - MOLLER RA, COVINO BG - Cardiac electrophysiologic effects of lidocaine and bupivacaine. *Anesth Analg* 67:2: 107-14, 1988.
 - 17 - COX B, DURIEUX ME, MARCUS MA - Toxicity of local anaesthetics. *Best Practice & Res Clin Anaesthesiol* 17:1: 111-136, 2003.
 - 18 - ZAPATA-SUDO G, TRACHEZ MM, SUDO RT, NELSON TE - Is

- comparative cardiotoxicity of S(-) and (+) bupivacaine related to enantiomer-selective inhibition of L-type Ca(2+) channels?. *Anesth Analg* 92:2: 496-501; 2001 feb.
- 19 - SANTOS AC, DEARMAS PI – Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 95:5: 1256-1264; 2001.
 - 20 - ROITMAN K, SPRUNG J, WALLACE M, MATJASKO J – Enhancement of bupivacaine cardiotoxicity with cardiac glycosides and beta-adrenergic blockers: a case report. *Anesthesia and Analgesia* 76:3: 658-661; 1993.
 - 21 - BUTTERWORTH JF 4th, BROWNLOW RC, LEITH JP et al - Bupivacaine inhibits cyclic – 3',5'- adenosine monophosphate production: a possible contributing factor to cardiovascular toxicity. *Anesthesiology* 79:1: 88-95; 1993.
 - 22 - McCLURE JH. – Ropivacaine. *Br J Anaesth* 76; 2: 300-307; 1996.
 - 23 - LIU SS, HODGSON PS – Local anesthetics, em: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK - *Clinical Anesthesia*. 4. ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, Cap 17, p. 449-469.
 - 24 - SZOIK JF, GARDNER CA, WEBB RC: Inhibitory effects of bupivacaine and lidocaine on adrenergic neuroeffector junctions in rat tail artery. *Anesthesiology* 78:5:911-7, 1993.
 - 25 - CHANG KS, YANG M, ANDRESEN MC: Clinically relevant concentrations of bupivacaine inhibit rat aortic baroreceptors. *Anesth Analg* 78:3:501-6, 1994.
 - 26 - DE JONG RH, THURMAN BH - Localizing the axillary artery. *Anesth Analg*. 62:7:701, 1983.
 - 27 - COX B, DURIEUX ME, MARCUS MA – Toxicity of local anaesthetics. *Best Practice & Res Clin Anaesthesiol* 17:1: 111-136, 2003.
 - 28 - SIMON L, KARIYA N, PELLE-LANCIEN E, MAZOIT JX – Bupivacaine-induced QRS prolongation is enhanced by lidocaine and by phenytoin in rabbit hearts. *Anesth Analg* 94:1:203-7, 2002.
 - 29 - NEUSTEIN S, SAMPSON I, DIMICH I, SHIANG H, TATU J – Milrinone is superior to epinephrine as treatment of myocardial depression due to ropivacaine in pigs. *Can J Anaesth* 47: 11:1114-1118; 2000.
 - 30 - LENFANT F, VOLOT F, FREYSZ M, WILKENING M – Le flumazenil corrige-t-il les troubles de la conduction intracardiaque induits par l'injection intraveineuse accidentelle de bupivacaine? *Ann Franç Anesth Reanim* 15:8: 1196-1198, 1996.
 - 31 - HEAVNER JE, SHI B, PITKANEN M – Nitric oxide synthesis inhibition

- enhances bupivacaine cardiotoxicity. *Regional Anesthesia* 21:3: 243-248, 1996.
- 32 - SHI B, HEAVNER JE – Nitric oxide modulation affects the tissue distribution and toxicity of bupivacaine. *Pharmacol Biochem Behav* 66: 3: 623-629; 2000.
- 33 - HEAVNER JE, SHI B, PITKANEN M – Nitric oxide synthesis inhibition modifies the cardiotoxicity of tetracaine and lidocaine. *Anesth Analg* 88: 4: 717-722; 1999.
- 34 - WEINBERG GL, VADEBONCOUER T, RAMARAJU GA, GARCIA-AMARO MF, CWIK MJ – Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 88:(4): 1071-1075, 1998.

Farmacologia

Opióides

Paulo Sergio Gomes Lavinias, TSA/SBA*

Introdução

Os opióides estão entre as drogas mais utilizadas em medicina, e constituem o cerne do manuseio da dor aguda e crônica secundárias às diversas etiologias. Os opióides exercem seu efeito terapêutico mimetizando a ação de opióides endógenos sobre receptores específicos. A ação direta sobre neurônios locais e/ou circuitos intrínsecos de modulação da dor produzem analgesia, outros efeitos terapêuticos e também efeitos indesejáveis. O conhecimento pormenorizado da farmacologia dos diversos opióides disponíveis na prática médica permite o uso mais racional dessa importante classe de drogas de fundamental importância no alívio da dor moderada à grave.

* Responsável pelo CET do INCA/RJ
Chefe do Serviço de Anestesiologia do INCA/RJ

Morfina

Embora novos opióides continuem sendo sintetizados ao longo dos anos, a morfina permanece como referência em termos de propriedades físico-químicas desses agentes. Alcalóide natural obtido da semente da papoula (*Papaver somniferum*), pertence ao grupo dos fenantrenos, e muitos dos derivados semi-sintéticos são produzidos a partir de modificações diretas e relativamente simples em sua molécula.

A morfina é prontamente absorvida a partir do trato gastrointestinal, incluindo a mucosa retal. Quando administrada por via oral, a morfina sofre metabolismo de primeira-passage, no fígado, o que implica redução do efeito por essa via, em comparação com a mesma dose, por via parenteral. A biodisponibilidade das preparações orais de morfina é de apenas 25%, e a analgesia eficaz requer um ajuste da dose que contorne esse efeito de primeira-passage. A farmacocinética da morfina é influenciada pela sua baixa lipossolubilidade. Após a administração intravenosa, a morfina é rapidamente distribuída e, ao contrário dos outros opióides, sofre pequena captação pulmonar de primeira-passage. O pKa da morfina (8.0) supera o pH fisiológico, o que resulta em alta percentagem de ionização das suas moléculas (80 a 90%). Essa propriedade, associada à baixa lipossolubilidade, limita a velocidade de entrada no sistema nervoso central (SNC), de modo que a analgesia e efeitos respiratórios não se relacionam diretamente aos níveis plasmáticos. Aproximadamente 20 a 40% das moléculas ligam-se às proteínas, principalmente à albumina. Mesmo em baixas doses, penetra eficazmente na medula espinhal, a partir da administração epidural ou intra-tecal, e, graças à natureza hidrofílica, produz analgesia intensa por 9 (nove) a 24 (vinte e quatro) horas. A relativa hidrofília da molécula também é a responsável pela dispersão rostral da morfina no líquido céfalo-raquidiano (LCR), o que resulta na viabilidade da administração epidural lombar para analgesia torácica, assim como na incidência de efeitos adversos (especialmente depressão respiratória), quando a droga atinge centros de controle supra-espinhais.

A principal via de metabolismo da morfina é a conjugação com o ácido glucurônico, e a taxa de extração hepática semelhante (ou superior) ao fluxo sanguíneo hepático indica um alto clearance (15 a 30 ml/kg/min). O rim parece desempenhar um papel-chave no metabolismo extra - hepático da morfina, podendo ser responsável por aproximadamente 40% do clearance.

O MG3 é o metabólito principal, porém apresenta baixa afinidade pelos receptores opióides. De acordo com alguns estudos, parece relacionar-se a efeitos excitatórios da morfina. O MG6 corresponde a 10% dos metabólitos e é um agonista do receptor m mais potente que a própria morfina, sendo excretado por via renal. Seu acúmulo pode justificar a alta potência e longa duração dos efeitos da morfina nos portadores de insuficiência renal. Em adultos saudáveis, a meia-vida do MG6 é de duas horas.

A morfina, em doses clínicas, produz vasodilatação arteriolar e venosa, diminui a resistência vascular periférica e inibe os reflexos barorreceptores. A liberação de histamina parece estar pouco relacionada à hipotensão arterial frequentemente observada no paciente em posição ortostática.

No miocárdio íntegro, os efeitos são pouco significativos. Em coronariopatas, doses de 8 a 15 mg de morfina intravenosa produzem redução do consumo miocárdico de O₂ (VO₂), da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (LVEDP) e do trabalho cardíaco. O débito cardíaco pouco se altera. Em vigência de infarto agudo do miocárdio, os efeitos hemodinâmicos tendem a ser mais pronunciados.

Quando administrada antes da indução experimental de isquemia miocárdica, a morfina produz efeitos cardioprotetores, por mimetizar o fenômeno do pré-condicionamento isquêmico, quando um período curto de isquemia protege, paradoxalmente, o restante do miocárdio de isquemia mais severa.

A administração de doses terapêuticas de morfina durante episódio de dor produz analgesia, sedação e ansiólise sem alteração importante do nível de consciência. Euforia pode ser observada concomitantemente à ansiólise. Nessas doses, não apresenta efeito anti-

convulsivante ou sobre a coordenação motora. Em altas doses, pode produzir convulsões, devido a inibição da liberação de GABA pelos interneurônios.

A morfina produz constrição pupilar através da estimulação do nervo parassimpático associado ao esfíncter pupilar. Esse efeito não sofre tolerância farmacológica. É observado, com dose terapêutica e doses tóxicas. A miose é um achado clínico patognomônico em casos de suspeita de toxicidade por morfina. Observa-se redução da pressão intra-ocular em doses terapêuticas, tanto no olho normal quanto na presença de glaucoma.

A depressão respiratória ocorre por ação direta da morfina sobre os centros respiratórios do tronco cerebral, reduzindo a responsividade ao CO₂. Esse efeito pode ser observado mesmo após a administração de doses insuficientes para causar sedação. A depressão respiratória envolve a diminuição e/ou irregularidade da frequência respiratória, diminuição do volume minuto e alteração do volume corrente. O pico da depressão respiratória ocorre 5 a 10 min após a administração intravenosa, 30 min após a administração intramuscular e 90 min na via subcutânea, em doses terapêuticas.

A estimulação hipóxica dos quimiorreceptores é preservada, e a administração concomitante de oxigênio pode levar à apnéia, na falta de comando para inspirar. A morfina inibe o reflexo da tosse através da inibição do centro medular desse reflexo.

Administração oral, parenteral, intratecal e epidural de morfina produz redução da motilidade gastrointestinal, aumentando o tempo de esvaziamento gástrico e prolongando o tempo de trânsito intestinal, através de mecanismos de ação centrais e periféricos.

A incidência de náuseas e vômitos é alta, uma vez que a morfina pode agir diretamente na zona de gatilho quimiorreceptora, efeito este que se somaria à redução da motilidade gastrointestinal.

A morfina produz espasmo do esfíncter de Oddi, levando a aumento da pressão nas vias biliares por períodos de, pelo menos, 2 horas.

A morfina age no hipotálamo, inibindo a secreção do hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH) e do fator liberador da corticotropina (CRF), o que leva à diminuição das concentrações plasmáticas de LH, FSH, ACTH e b-endorfina, com conseqüente redução dos níveis plasmáticos de testosterona e cortisol. A concentração plasmática de prolactina aumenta, provavelmente devido à diminuição da inibição dopaminérgica de sua secreção. Os níveis séricos de GH não se alteram. Observa-se efeito antidiurético após a administração de morfina em seres humanos.

Em doses terapêuticas, a morfina aumenta o tônus e a amplitude das contrações ureterais. O reflexo de micção é inibido e o tônus do esfíncter vesical externo aumenta, sendo necessária a cateterização, em algumas situações. A morfina tende a antagonizar a hiperatividade uterina induzida pela ocitocina, normalizando o tônus, a frequência e a amplitude das contrações. A passagem transplacentária da droga administrada por via parenteral pode causar depressão respiratória no feto.

Existe uma série de mecanismos em potencial através dos quais os opióides alteram a função imune em humanos. Um dos mecanismos é pela ação sobre o SNC. A administração intraventricular de pequenas doses de morfina (20 a 40 mg) resulta na inibição da citotoxicidade das células NK, semelhante à inibição após a administração subcutânea de morfina em altas doses (30 a 50 mg/kg). Isso sugere um efeito mediado pelo SNC, após a administração periférica. A N-metilmorfina, que não atravessa a barreira hematoencefálica, não produz imunossupressão, ao contrário da administração no 3º ventrículo de microdoses da droga. Além disso, a morfina induz a liberação de corticosteróides, levando à imunossupressão.

A administração intravenosa de morfina produz depressão da citotoxicidade espontânea e estimulada pelo interferon-g, com duração de efeito de, pelo menos, 48 horas, mesmo após baixas doses.

As implicações clínicas das interações imunológicas são ainda desconhecidas, e efeitos adversos da droga, em vigência de patologias específicas, requerem estudos adicionais.

A morfina é comercializada sob os nomes DIMORF® e MS LONG®. Disponível sob a forma de cápsulas de liberação programada de 10, 30, 60 e 100 mg (MS LONG e DIMORF LC); comprimidos de 10 e 30 mg; solução oral contendo 10 mg em cada 26 gotas (DIMORF COMPRIMIDOS E DIMORF SOLUÇÃO ORAL); solução injetável de 10 mg/ml, em ampolas de 1 ml (DIMORF SOLUÇÃO INJETÁVEL); solução injetável de 1 mg/ml, em ampolas de 2 ml; e solução injetável de 0,2 mg/ml, em ampolas de 1 ml, para uso espinal. (DIMORF SP) sem conservantes.

Codeína

A codeína é um alcalóide derivado da papoula, porém com 1/10 da potência da morfina. Apresenta afinidade excepcionalmente baixa pelos receptores opióides, e seu efeito analgésico primário é determinado pela conversão ao metabólito ativo, que é a morfina, através da demetilação pelo sistema citocromo P450 (10% da dose administrada). É rapidamente absorvida após administração oral e o pico de concentração plasmática ocorre em cerca de 1 hora. A meia vida plasmática ($t_{1/2}$) é de 3 a 3,5 h.

Pode ser administrada por via oral, retal e intra muscular. A via intravenosa não é recomendada devido à alta incidência de hipotensão.

Indivíduos com redução geneticamente determinada do metabolismo podem apresentar pequena resposta analgésica à codeína, mesmo após a administração de altas doses. Enquanto não estiverem disponíveis métodos eficientes e de baixo custo para tipagem genética de polimorfismo de enzimas, transporte de proteínas e receptores de drogas, pouco poderá se prever sobre a qualidade da resposta a uma dose de codeína.

O uso desse alcalóide está associado à pequena incidência de efeitos colaterais, exceto nos pacientes que apresentam metabolismo ultrarrápido da droga.

A sua eliminação ocorre por via renal. Infelizmente, o metabolismo hepático da codeína está prejudicado em crianças abaixo de 5

anos (apresentam 25% da atividade enzimática do adulto), indivíduos portadores de polimorfismo genético, e nos pacientes em uso de inibidores do sistema microsomal hepático (como quinidina, metoclopramida, neurolépticos, inibidores da recaptação de serotonina, etc). Nesses grupos de pacientes, a codeína é pouco eficaz, porém os efeitos colaterais como depressão respiratória, sedação, náuseas, vômitos e constipação intestinal continuam presentes.

No Brasil, está disponível com o nome comercial de Codein®, sob a forma de solução oral, com 3 mg/ml; comprimidos de 30 e 60 mg e solução injetável, em ampolas de 1 ml com 30 mg/ml.

Metadona

É um agonista opióide sintético, da classe das difenilpropilaminas, com poder analgésico semelhante ao da morfina mas com estrutura química muito diferente. Tem sido usada com sucesso no tratamento de viciados em heroína. O baixo custo da metadona a torna droga atraente para o tratamento de pacientes com dor crônica.

A metadona é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal com biodisponibilidade superior a da morfina. Alguns autores relatam quase completa biodisponibilidade com uso continuado. Observam-se concentrações plasmáticas 30 minutos após dose oral, com pico plasmático ocorrendo em 4 horas. Vinte e quatro horas após, ainda observa-se concentração de aproximadamente 60% dos valores observados no pico plasmático. A metadona apresenta excelente absorção retal. Usada cronicamente, a metadona possui importante efeito cumulativo.

A meia vida plasmática varia entre 13 e 47 horas, estudada nos pacientes toxicômanos que receberam 100 a 200 mg de metadona por dia. Após dose oral única, a sua meia-vida plasmática é de 12 a 18 horas. A metadona é altamente lipossolúvel, sendo 82 vezes mais lipossolúvel do que a morfina. Isso explica, em parte, a menor duração da ação analgésica da metadona, quando utilizada por via intratecal, em comparação com a morfina. Tem grande afinidade pelas pro-

teínas plasmáticas e tissulares, o que pode explicar os seus efeitos cumulativos e sua lenta velocidade de eliminação. A metadona liga-se às proteínas plasmáticas na taxa de 90%; atravessa a barreira placentária e é excretada pelo leite materno. As concentrações tissulares da metadona são superiores à sua concentração plasmática.

A meia-vida de eliminação dessa droga varia entre 13 e 58 horas, após ser atingido o ponto de equilíbrio nas concentrações plasmáticas.

É metabolizada principalmente no fígado, onde sofre desmetilação e ciclização sem conjugação. Os metabólitos são inativos. A metadona é excretada por filtração glomerular, sofrendo depois reabsorção renal. A excreção urinária é dose-dependente e representa a principal via de eliminação. Após administração de uma dose única de metadona, 20% são excretados pela urina, sob a forma não modificada, e 13%, sob a forma metabolizada. O restante será excretado pelas fezes, sob a forma metabolizada e eliminada pela bile. Frações da metadona administrada podem ser encontradas no suor e na saliva.

A metadona administrada por via parenteral tem a mesma potência da morfina, com 10 mg de metadona IM correspondendo a 10 mg de morfina IM. Por via oral, a metadona apresenta metade da potência da administração parenteral. Em dose única, 20 mg de metadona oral é equivalente a 10 mg de morfina por via IM. As vantagens da metadona sobre a morfina e outros opióides são a grande duração da analgesia, o baixo custo e a menor probabilidade de causar vício do que a morfina, o fentanil e opióides congêneres. Tem sido relatada analgesia média de 20 horas, no tratamento de dor aguda pós-operatória, com doses de 20 mg de metadona intravenosa. Analgesia de até 48 horas tem sido encontrada.

As reações adversas mais comuns observadas com o uso da metadona são náuseas, vômitos, sedação, tonteadas e transpiração. Outros efeitos menos frequentes incluem boca seca, anorexia, constipação intestinal, euforia, disforia, fraqueza, dor de cabeça, insônia, desorientação, distúrbios visuais, bradicardia, palpitação, desmaio, retenção urinária, redução da libido, efeito anti-diurético, prurido, urticária, dor no local da injeção, irritação local do tecido e endurecimento após injeção subcutânea repetida.

A metadona pode produzir dependência psíquica e dependência física semelhantes aos demais opióides. Pode induzir depressão respiratória, hipotensão arterial, sedação profunda e coma. A superdosagem por via parenteral inicia-se dentro de segundos. Os sintomas são miose, sonolência, coma, depressão respiratória, flacidez músculo-esquelética que pode progredir para hipotensão arterial, apnéia, bradicardia e morte. O tratamento consiste no suporte ventilatório e uso da naloxona para reversão dos efeitos opióides. Deve ser usada com cuidado e em doses reduzidas, nos pacientes idosos, muito debilitados, na insuficiência hepática, na insuficiência renal, no hipotireoidismo, na doença de Addison, na hipertrofia prostática e no estreitamento uretral.

A metadona apresenta importante interação medicamentosa, intensificando os efeitos depressores do sistema nervoso central, nos pacientes em uso de anestésicos gerais, fenotiazínicos, sedativos benzodiazepínicos, hipnóticos, outros opióides, antidepressivos tricíclicos, agonistas alfa-2 adrenérgicos e álcool.

A fluoxetina e outros inibidores seletivos da recaptação da serotonina induzem aumento das taxas plasmáticas de metadona. A cimetidina potencializa os efeitos da metadona por deslocamento dos sítios de fixação proteica. A rifampicina, fenitoína e outros indutores enzimáticos hepáticos causam diminuição dos efeitos da metadona e aumentam o risco de provocarem síndrome de abstinência.

A metadona tem sido usada com sucesso na desintoxicação dos viciados em heroína e em outros derivados opióides. Inicialmente, administra-se 20 a 40 mg, uma vez ao dia, por via oral, diminuindo-se a dose gradualmente até que não haja mais necessidade da droga. A dose diária capaz de abolir os sintomas da síndrome de abstinência é variável e deve ser individualizada. A dose máxima empregada nos toxicômanos é de 120 mg por dia. A vantagem da metadona no tratamento dos viciados é a sua capacidade de suprimir os sintomas da síndrome de abstinência por tempo prolongado e menor potencial para induzir dependência física do que a morfina.

A metadona está disponível no mercado brasileiro (Metadon®) sob a forma de comprimidos de 5 e 10 mg e solução injetável de 10 mg/ml em ampolas de 1 ml, sem conservantes.

Meperidina

Meperidina é um derivado da fenilpiperidina, agonista mu específico, praticamente desprovido de ações em outros receptores.

A meperidina é absorvida pela via oral, com biodisponibilidade de 50%, devido a metabolização extensa de primeira passagem pelo fígado. O início do efeito analgésico se dá cerca de 15 minutos após dose oral com pico de concentração plasmática, ocorrendo 1 a 2 horas após. Clinicamente, a meperidina apresenta 1/10 da potência da morfina. Dose de 100 mg de meperidina administrada parenteralmente equivale a 10 mg de morfina. Por via oral, a meperidina equivale a 1/3 da dose administrada por via parenteral. O pico de concentração plasmática e de efeito analgésico da meperidina via intramuscular ou subcutânea ocorre cerca de uma hora após sua administração.

A meperidina é metabolizada principalmente pelo fígado, com meia vida plasmática de 3 horas. A meperidina é hidrolizada a ácido meperidínico, o qual é parcialmente conjugado. Outro dos seus metabólitos é a normeperidina, obtida por N-demetilação da meperidina. A normeperidina apresenta capacidade de acumulação no organismo, pois tem meia vida plasmática de 15 a 20 horas, com várias ações deletérias, incluindo excitação do sistema nervoso central caracterizada por tremores, abalos musculares e convulsões. Por isso, a meperidina não é indicada para tratamento da dor crônica. Existe recomendação para não se usar a meperidina em tratamentos superiores a 48 horas, devido a possibilidade de toxicidade de seus metabólitos. Toxicidade da normeperidina pode ser exacerbada na presença de insuficiência renal e insuficiência hepática.

A meperidina liga-se às proteínas plasmáticas, na taxa de 60%. Atravessa a barreira placentária e causa depressão respiratória nos

recém-natos com elevada incidência de fetos hipotônicos com necessidade de ressuscitação neonatal. Todos os efeitos deletérios da meperidina, tanto fetais quanto maternos são reversíveis pela ação da naloxona.

A meperidina apresenta interações com inibidores da monoaminoxidase (imao). A reação mais freqüente é uma reação excitatória caracterizada por delírio, hipertermia, dor de cabeça, rigidez, convulsões, coma e morte. Esses efeitos podem ser devidos à capacidade de a meperidina bloquear a recaptção neuronal de serotonina, desse modo, induzindo uma síndrome serotoninérgica nos pacientes tratados com imao.

Os efeitos colaterais observados com a meperidina são os mesmos da morfina. De modo geral, a capacidade de induzir náuseas, vômitos, miose e depressão respiratória é a mesma de dose equianalgésica de morfina. Os efeitos de constipação intestinal e retenção urinária são menos acentuados com a meperidina do que com a morfina. Vários dos efeitos colaterais observados com a meperidina podem não ocorrer com a morfina e vice-versa. Em alguns indivíduos, na dependência do genótipo, a meperidina pode causar disforia, independente do efeito analgésico. Existe grande interesse nos estudos da variabilidade genética da isoenzima CYP2D6 bem como de outras isoenzimas da superfamília CYP. A meperidina apresenta importante efeito terapêutico nos tremores pós-operatórios. Parece que esse efeito ocorre por ativação de receptores alfa-2 adrenérgicos espinhais. A meperidina tem ação anestésica local.

A administração intravenosa da meperidina causa aumento da freqüência cardíaca, efeito atenuado mas não abolido com uso subcutâneo e intramuscular. Os efeitos sobre o aparelho cardiovascular da meperidina são semelhantes aos efeitos da morfina. Exceção para tendência de aumentar a freqüência cardíaca, efeito exclusivo da meperidina. Parece que o mecanismo é leve bloqueio dos receptores muscarínicos no coração (efeito antimuscarínico). No sistema nervoso central, a meperidina causa retenção de ácido carbônico, vasodilatação cerebrovascular, aumento do fluxo sanguíneo cerebral e aumento da pressão do líquor. A meperidina é mais lipossolúvel do que

a morfina e, portanto, é capaz de induzir efeitos analgésicos cerebrais com concentração plasmática mais baixa do que a morfina. Isso traduz-se por menor efeito sobre a depressão respiratória e outros efeitos deletérios, quando comparada com dose equipotente de morfina.

A meperidina aumenta a atividade uterina, na mulher grávida, e tem sido usada no nosso meio como adjuvante durante o trabalho de parto, para aumentar a frequência, duração e amplitude das contrações uterinas. Esse efeito é observado após dose única. O uso continuado da meperidina pode prolongar o trabalho de parto. Evento adverso semelhante é observado com todos os outros opióides.

A meperidina aumenta o tempo de esvaziamento gástrico, retardando o tempo de absorção de outras drogas usadas concomitantemente.

No Brasil, não existe meperidina para uso oral. Está disponível para uso parenteral, em ampolas de 2 ml com 50 mg/ml, sob os nomes Dolantina® e Dolosal®

Fentanil

O fentanil é um opióide sintetizado em 1960, com a finalidade de proporcionar analgesia potente com menos eventos adversos do que a morfina e a meperidina .

O fentanil, N-(1-fenetil-4-piperidil)propionanilida, possui estrutura química semelhante à meperidina. Comercialmente, é formulado como citrato, solúvel em água, não necessitando de conservante. Seu peso molecular é de 528.29 e possui um pKa de 8.43.

No pH fisiológico, 8.5% do fentanil encontram-se no plasma, na forma não ionizada, e 84% encontram-se ligados às hemácias e a albumina. Possui um coeficiente de partição octanol-água de 816, o que o torna altamente lipossolúvel, com grau de afinidade pelo sistema nervoso central aproximadamente 133 vezes maior do que a morfina.

O fentanil é cerca de 100 a 300 vezes mais potente do que a morfina. O fentanil possui meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) de 219 minutos e volume de distribuição (Vd) de 4L/kg.

Após a administração de uma dose em *bolus* intravenosa, o fentanil se distribui rapidamente do plasma para os tecidos altamente vascularizados (coração, pulmão e cérebro). Mais de 80% da dose injetada deixam o plasma em menos de 5 minutos, e 97% deixam o plasma em 1 hora. A eliminação do compartimento vascular também é rápida e o fentanil sofre redistribuição para outros tecidos, como músculo e gordura.

A curta duração de ação do fentanil resulta mais de sua redistribuição do que de sua eliminação.

O fentanil é metabolizado quase que exclusivamente no fígado a norfentanil, hidróxi-propionil-fentanil e hidróxi-propionil-norfentanil. A atividade farmacológica desses metabólitos é desconhecida.

Menos de 10% do fentanil são excretados por via renal. O clearance do fentanil é alto, sendo de 8 a 21 ml/kg/min.

Pode ser administrado por via intramuscular, intravenosa, intratecal, peridural, transdérmica, transmucosa (oral ou intranasal) e por via inalatória.

Quando administrado por via transdérmica, existem duas fases distintas de absorção do fentanil, após uma aplicação por 24 horas: uma fase inicial, com absorção rápida da droga do adesivo de contato, e uma fase de platô, com liberação contínua da droga dos reservatórios teciduais. Quando o adesivo de fentanil pela via transdérmica é deixado por 72 horas, a diminuição da dose total administrada começa a ocorrer 48 horas após, com uma biodisponibilidade média de 60 a 120% e uma meia-vida plasmática variando de 16 a 25 horas. O estabelecimento das doses terapêuticas por essa via é muito difícil. Geralmente, a dose do adesivo é selecionada de maneira empírica, levando-se em consideração o grau de injúria ocasionado pelo procedimento cirúrgico. Normalmente, quando a via transdérmica é utilizada para analgesia, para o controle da dor pós-operatória, existe a necessidade da associação de opióides por via parenteral.

A administração do fentanil por via transdérmica, para tratamento da dor aguda, não é recomendada, uma vez que o início de ação é

muito lento, o ajuste da dose é muito difícil e existem relatos de alta incidência de depressão respiratória.

A administração do fentanil pela via transmucosa oral tem sido estudado como medicação pré-anestésica, em crianças. Sua biodisponibilidade varia de 46-52%, enquanto que, por via oral, sua biodisponibilidade é de aproximadamente 32%. O tempo médio para o início da analgesia é de 4 minutos. A duração do efeito analgésico varia de acordo com o paciente e a dose utilizada. Com uma dose de 200 µg, a duração de ação foi de 160 minutos.

O fentanil tem sido administrado por via inalatória, sob a forma de aerosol, com a finalidade de proporcionar analgesia pós-operatória. A biodisponibilidade por essa via é de 12-20%. A inalção de 300 µg dessa droga produziu um pico plasmático de 0.4 ng/ml em 2 minutos. O tempo para o aparecimento de analgesia moderada é de 5 minutos e a duração do efeito é de 2 horas.

A administração desse opióide intratecal e peridural, com a finalidade de proporcionar analgesia pós-operatória, são vias bem estabelecidas.

As principais formas de distribuição do fentanil após administração peridural são: a) passagem através das meninges para o líquido céfalo-raquidiano; b) passagem do líquido céfalo-raquidiano até o receptor opióide ou outro sítio de ligação não específico na medula espinhal; c) difusão rostral através do líquido céfalo-raquidiano, para sítios supraespinhais; d) absorção pelo sistema vascular espinhal ou peridural; e e) captação pela gordura peridural.

O fentanil, por ser uma droga altamente lipossolúvel, penetra facilmente nos tecidos neurais, podendo produzir analgesia segmentar.

Devido ao seu alto coeficiente de partição octanol-tampão, o fentanil é altamente absorvido pelo compartimento intravascular, assim, após uma administração em *bolus*, por via peridural, o fentanil é rapidamente absorvido por via sistêmica.

O fentanil pode migrar do líquido céfalo-raquidiano para o compartimento vascular peridural, entretanto, pouco se sabe a respeito da farmacocinética do fentanil intratecal.

A administração do fentanil por via intratecal pode ser por injeção única ou contínua, através de um cateter colocado no espaço subaracnóideo.

Vários estudos correlacionam a concentração plasmática do fentanil com analgesia, que é o efeito desejado, e depressão respiratória, que é o seu efeito adverso mais perigoso. Entretanto, a intensidade dos efeitos do fentanil correlaciona-se com a concentração da droga no sítio de ação, e não necessariamente com a concentração plasmática.

Alguns estudos mostram que pacientes que receberam fentanil intravenoso para analgesia pós-operatória indicam uma concentração plasmática que varia de 0.6-3 ng/ml, como aquela capaz de produzir analgesia eficaz. Outros estudos realizados com fentanil, em infusão venosa prolongada ou com dose em *bolus* mais a manutenção da infusão, em pacientes submetidos à cirurgia, mostraram que concentrações plasmáticas de 2 ng/ml ou mais apresentaram depressão respiratória clinicamente significativa, necessitando de tratamento.

A infusão venosa de fentanil pode provocar náuseas e vômitos, numa incidência que varia de 20-60%; prurido que ocorre em 0-30%; e retenção urinária que ocorre em 40-45% dos pacientes.

Quando administrado por via peridural, o evento adverso mais comum é o prurido, com uma incidência que varia de 0-85% e que parece não estar relacionado à liberação de histamina, sendo antagonizado pela administração de naloxona. A incidência de náuseas e vômitos varia entre 20 e 30%. Retenção urinária também pode ocorrer, sendo independente da dose administrada, e é revertida com naloxona.

A depressão respiratória é o evento adverso mais temido, com a administração do fentanil por via peridural, sendo que vários fatores podem contribuir para o seu aparecimento, dentre eles, a utilização concomitante intravenosa de opióides, sedativos, antieméticos, ou infusões prolongadas. Essa droga também pode diminuir a motilidade gastrointestinal.

É altamente lipossolúvel e parece ser mais absorvido pelo compartimento vascular do que penetrar no tecido nervoso, quando ad-

ministrado por via peridural. Sua utilização por via peridural é controversa. Vários estudos têm demonstrado que a qualidade da analgesia, a incidência de efeitos colaterais e os níveis plasmáticos após 24 horas de infusão são similares entre pacientes que receberam a droga por via peridural ou intravenosa.

Em toracotomias, a administração do fentanil por via peridural torácica não apresenta grandes benefícios sobre a administração por via intravenosa ou peridural lombar.

Alguns estudos sugerem que o mecanismo do fentanil utilizado por via peridural para analgesia pós-operatória é primariamente sistêmico.

Disponível no mercado brasileiro com os nomes Fentanil®, Fentabbott® e Fentanest®, é fornecido em ampolas de 2 ml com 0,05 mg/ml; em ampolas de 5 ml e em frasco-ampolas de 10 ml com 0,05 mg/ml. Durogesic® é o nome comercial do fentanil transdérmico, fornecido como adesivo, com 4 dosagens variando de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg e 10 mg, fornecendo doses de 25, 50, 75 e 100 µg/h respectivamente.

Alfentanil

É opiáceo derivado da fenilpiperidina da mesma forma que o fentanil e sufentanil. É um agonista *mu* específico. É 4 vezes menos potente do que o fentanil. É droga de ação curta, com elevado índice terapêutico. Está disponível apenas para uso parenteral. É altamente lipossolúvel mas menos lipossolúvel do que o fentanil. Apresenta volume de distribuição muito baixo, na ordem de 0.4 a 0.8 litros/kg. Liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas (mais de 90%). Tem pKa de 6.5, o que faz com que, no pH fisiológico, a maior parte de suas moléculas estão na forma não ionizada. Os efeitos farmacodinâmicos do alfentanil são semelhantes aos do fentanil. Em doses elevadas (5mg/kg de peso), tem efeito estimulador sobre a função cardiovascular, observando-se aumento da contratilidade, do débito cardíaco, da frequência cardíaca, das resistências vascular sistêmica e pulmonar. Em doses baixas, tem pouco ou nenhum efeito

hemodinâmico. A meia vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) do alfentanil é de aproximadamente 94 minutos. É metabolizado completamente no fígado. Os principais metabólitos são noralfentanil, desmetilalfentanil, desmetilnoralfentanil, entre outros. A sua taxa de eliminação (clearance) é de 4-9 ml/min/kg. Como o metabolismo hepático do alfentanil depende inteiramente das isoenzimas do citocromo P450, deduz-se que a variabilidade genética pode responder pelos efeitos prolongados observados em alguns pacientes. Os efeitos colaterais observados com o alfentanil são muito semelhantes aos do fentanil.

O alfentanil é comercializado sob os nomes Alfast® e Rapifen®, em ampolas de 5 ml e 10 ml, com 0,5 mg/ml.

Sufentanil

O sufentanil é um opióide sintético derivado do grupo das fenilpiperidinas. Seu efeito analgésico se deve à sua ação nos receptores *mu*. Normalmente, é administrado por via intravenosa, podendo também ser administrado por via peridural ou intratecal. É aproximadamente 1000 vezes mais potente do que a morfina e cerca de 100 vezes mais potente do que o fentanil. Por apresentar grau de lipossolubilidade maior do que a morfina, quando administrado por via peridural ou intratecal, causa menos efeitos colaterais. A sua meia vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) é de 164 minutos, porém, em pacientes com idade menor do que 17 meses, é de apenas 44 minutos. Essa variação é devida a alterações no fluxo sangüíneo, atividade microsomal hepática e volume de distribuição alterado das crianças. Apresenta volume de distribuição (V_d) de 1.74 L/kg. É metabolizado por atividade enzimática microsomal hepática e eliminado por via renal. Em doses equianalgésicas, a dose de sufentanil por via peridural corresponde a aproximadamente $\frac{1}{4}$ da dose de fentanil pela mesma via para o tratamento da dor após cirurgias abdominais. Relatou-se que a administração de fentanil, por via peridural e intravenosa, para tratamento da dor após cirurgia abdominal de grande porte, na dose de 15 μ g em *bolus* seguida por 5 μ g/h, em infusão, produ-

ziu grau de analgesia semelhante. Outros estudos demonstraram que o sufentanil administrado por via intranasal, como premedicação, em crianças, na dose de $2\mu\text{g}/\text{kg}$, produziu analgesia por 120 a 150 minutos.

O fator idade é capaz de afetar a farmacocinética do sufentanil. Apesar de alguns parâmetros farmacocinéticos não diferirem tão significativamente dos adultos, do ponto de vista clínico, as crianças podem necessitar de maiores doses de sufentanil por unidade de peso corporal do que os adultos. A farmacocinética do sufentanil é alterada no paciente obeso. Quando comparados com pacientes não obesos, os pacientes obesos apresentam um volume de distribuição aumentado (V_d) e meia vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) prolongada.

Aproximadamente 50% do sufentanil circulante no plasma está ligado à albumina e também liga-se à α e β globulinas. O sufentanil liga-se também à glicoproteína α_1 ácida, e alterações nos níveis plasmáticos dessa proteína afetam a fração livre da droga. O infarto do miocárdio e as neoplasias malignas estão associados a níveis elevados de glicoproteína α_1 ácida, enquanto a gravidez e o trauma estão associados a níveis diminuídos dessa proteína plasmática. Existe alteração da ordem de 29% da fração livre plasmática de sufentanil, com a variação do pH de 7.4 para 7.0. Estudos demonstraram que a hiperventilação intraoperatória pode influenciar significativamente a farmacocinética do sufentanil, resultando em um volume de distribuição (V_d) aumentado e meia vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) prolongada.

O sufentanil pode ser absorvido por via transdérmica. Mais de 20% da dose administrada pode ser recuperada na urina de voluntários saudáveis, por um período de 96 horas.

É rapidamente metabolizado em ratos e cães por N-dealquilação, por O-demetilação e hidroxilação aromática. No homem, as vias de metabolização não são bem conhecidas. No entanto, dois metabólitos (norsufentanil e desmetilsufentanil) foram isolados na urina, mas não no plasma.

O sufentanil pode produzir náuseas, vômitos e prurido. A administração de uma dose em *bolus*, por via intravenosa, pode provocar rigidez muscular. Depressão respiratória pode ocorrer após adminis-

tração por via intravenosa ou peridural. O sufentanil, em doses = $5\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, pode produzir convulsões tônico-clônicas. O sufentanil diminui o fluxo sanguíneo cerebral, a pressão de perfusão cerebral e o consumo de oxigênio cerebral (CMRO₂).

Não tem efeitos significativos sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca, promovendo, assim, boa estabilidade cardiocirculatória.

Os eventos adversos mais frequentes, após a administração peridural do sufentanil, são náuseas, vômitos, prurido, sedação, tonteira, tremores e retenção urinária.

Existe relato que seguida a administração de sufentanil, em cirurgia abdominal de grande porte, na dose de $15\mu\text{g}$ em *bolus*, seguida de $5\mu\text{g}/\text{h}$ em infusão, por via peridural ou intravenosa, produziu analgesia semelhante, sugerindo não haver vantagem na sua administração pela via peridural sobre a via intravenosa.

Em doses equianalgésicas, a dose de sufentanil por via peridural é aproximadamente $\frac{1}{4}$ da dose de fentanil para tratamento da dor pós operatória, em cirurgias abdominais.

Estudos recentes em animais demonstraram que concentrações plasmáticas de $0,3\text{ nM}$ de sufentanil possuem forte efeito inibidor da motilidade do intestino delgado, e a adição de pequenas doses de catecolaminas produz paralisia imediata da peristalse intestinal, sugerindo que não se deve adicionar adrenalina ao sufentanil para administração por via peridural.

O sufentanil (Sufenta[®], Fastfen[®]) é comercializado em ampolas de 1 ml, contendo $50\mu\text{g}/\text{ml}$, para uso intravenoso e espinhal; ampolas de 2 ml, com $5\mu\text{g}/\text{ml}$, para uso intravenoso e espinhal; e ampolas de 5 ml, com $50\mu\text{g}/\text{ml}$, para infusão contínua.

Remifentanil

O mais novo opióide aprovado para uso clínico é o remifentanil, composto semi-sintético relacionado ao fentanil e seus congêneres. A característica farmacológica que o diferencia dos demais é um radical metil-éster que o torna susceptível à rápida ação hidrolítica de esterases

não específicas presentes no plasma e tecidos periféricos. O metabólito demetilado (GR 90291) possui 1/4.000 da potência da molécula original, o que implica atividade de curta duração.

A peculiaridade do remifentanil reside na sua farmacocinética. Embora sofra pequena redistribuição, seu clearance total corresponde a 30-50% do débito cardíaco. A sua meia vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) é desprezível, já que apenas 0,2% da dose injetada são eliminados nessa fase terminal. As esterases responsáveis pelo metabolismo do remifentanil apresentam baixa especificidade de substrato e estão presentes nas hemácias e em tecidos extravasculares, como, provavelmente, o músculo esquelético. Os portadores de deficiência de pseudocolinesterase não apresentam alteração no clearance do remifentanil.

A meia-vida contexto-sensitiva do remifentanil é de aproximadamente 3,5 min, independente do tempo de infusão. O clearance do remifentanil se deve exclusivamente ao metabolismo degradativo, e a taxa de hidrólise não varia em função do tempo.

A meia-vida curta tem implicações no início de ação do remifentanil. As concentrações plasmáticas de equilíbrio são atingidas em 10 minutos, ao contrário dos outros agentes que requerem cerca de 3 a 4 meias-vidas para atingir tal equilíbrio.

O ajuste de dosagem em função de idade, peso ou função orgânica tem pouca importância.

O remifentanil é um agonista opióide típico altamente seletivo para receptores μ , e os efeitos farmacodinâmicos são analgesia, bradicardia, sedação, depressão respiratória, náuseas, miose, espasmo de músculo liso, hipertonia muscular e vasodilatação. O mecanismo pelo qual ocorre a vasodilatação não se associa à liberação de histamina, e sim, a um mecanismo endotélio dependente que envolve a liberação de prostaciclina e óxido nítrico. De modo geral, o remifentanil é ligeiramente mais potente que o fentanil, mas as doses são maiores devido ao seu rápido clearance. Durante infusão contínua, obtém-se analgesia com concentrações plasmáticas de 0,5 – 1,5 ng/ml.

O uso do remifentanil está indicado em situações nas quais se deseja efeito opióide intenso por um período de tempo restrito. A preparação comercial disponível contém glicina, não podendo ser administrada por

via epidural ou intra-tecal. Disponível no mercado brasileiro (Ultiva®), em frascos-ampolas com pó liofilizado, contendo 1, 2 e 5 mg.

Buprenorfina

A Buprenorfina é um opioide semi-sintético derivado da tebaína, com potência 25 a 50 vezes superior à da morfina. No Brasil é comercializada sob a forma de cloridrato de buprenorfina (Temgesic), em preparações injetáveis de 1ml, com 0.3mg e comprimidos sublinguais de 0.2mg. A dose de 0.4mg de buprenorfina equivale a 10mg de morfina intramuscular, e a duração do efeito tende a ser maior. Trata-se de um agonista parcial do receptor μ , e, dependendo da dose utilizada, pode estar associado à síndrome de abstinência em pacientes usuários crônicos de agonistas do receptor μ .

A buprenorfina é bem absorvida por via sublingual e por via oral (0.4 a 0.8mg) e atinge pico plasmático em 1 a 2 horas. Após a administração intramuscular, o pico é alcançado em torno de 5 min. Noventa e seis por cento da droga circulante liga-se às proteínas, e a meia-vida plasmática é de 3 horas. A maior parte da droga é excretada inalterada nas fezes.

A depressão respiratória e outros efeitos adversos associados à buprenorfina podem ser evitados pela administração prévia de naloxona, porém não são prontamente revertidos se já iniciados. Essa característica clínica sugere dissociação lenta dos receptores opióides (166min), e o nível plasmático não corresponde aos efeitos clínicos. Os efeitos cardiovasculares e outros como sedação, náuseas, vômitos, tonteira e sudorese são semelhantes aos efeitos dos derivados da morfina.

Nalbufina

A nalbufina é um opioide agonista-antagonista com grande afinidade pelos receptores κ 1 e 3. Quase tão potente quanto a morfina, o início de ação é rápido e as doses subsequentes podem ser administradas a cada 6 horas. Sua formulação comercial disponível é o Nubain, e permite administração parenteral e espinal.

Suas características farmacocinéticas permitem o uso como analgésico, em diversas situações, sobretudo naquelas em que o risco de depressão respiratória é mais acentuado. A incidência de depressão respiratória é semelhante à da morfina, porém a nalbufina exibe efeito-teto para analgesia, de forma que o incremento da dose acima de 30mg não produz depressão respiratória adicional. Ao contrário de outros agentes, a administração de 10 mg de nalbufina a portadores de doença coronariana estável não produz elevação do índice cardíaco, pressão de artéria pulmonar ou trabalho cardíaco, e a pressão arterial sistêmica praticamente não se altera. A nalbufina produz poucos efeitos colaterais nas doses de até 10mg; sedação, sudorese e cefaléia são os mais comuns. Em doses superiores a 70mg, efeitos como disforia e distorção da imagem corporal podem ocorrer. A nalbufina é metabolizada no fígado e tem meia-vida plasmática de 2 a 3 horas.

Em indivíduos dependentes de baixas doses de morfina, a nalbufina precipita crise de abstinência. A administração prolongada de nalbufina pode induzir dependência física e síndrome de abstinência. A nalbufina é comercializada com a denominação Nubain® em ampolas de 1 ml com 10 mg/ml.

Tramadol

É um opióide de ação central atípico, análogo sintético 4-fenilpiperidina da codeína. Foi sintetizado na Alemanha, em 1962, e entrou no mercado europeu em 1977 sob a forma de ampolas de 100 mg. É registrado e vendido em mais de 100 países. Só mais recentemente foi liberado para uso no mercado norte-americano, onde ainda não desfruta de popularidade.

No Brasil, é comercializado sob diversos nomes (Tramal®, Zamadol®, Trabilin®, Timasen®, Sylador®, Sensitram®, Dorless®, Cloridrato de Tramadol genérico), estando disponível, sob a forma injetável, em ampolas de 50 mg (1 ml) e 100 mg (2 ml); em comprimidos e cápsulas de 50 mg; comprimidos e cápsulas de liberação prolongada de 50 mg e 100 mg; solução oral, com 100 mg por ml, para ser dispensada em gotas; e supositórios de 100 mg.

O tramadol possui fraca afinidade pelos receptores opióides. Em ordem decrescente, ligam-se aos receptores mu, kappa e delta. Essa afinidade é 6000 vezes menor do que a da morfina. Existe sob a forma racêmica. O dois enantiomeros do tramadol apresentam modo de ação complementar e sinérgico sobre os sistemas opióides e monoaminérgico cerebrais. A forma dextrógira do tramadol e seus metabólitos liga-se mais fortemente aos receptores μ do que à forma levógira. Possui ainda efeito inibidor sobre a recaptação de serotonina e da norepinefrina nos neurônios centrais. Também promove estimulação pré-sináptica da liberação de serotonina. Esses dois últimos efeitos são mais intensos com a forma levógira do enantiomero. O resultado é a elevação dos níveis de serotonina e norepinefrina, nas sinapses centrais. Parte da sua ação analgésica se dá por ativação de mecanismos alfa-2 adrenérgicos. O tramadol, portanto, exerce ação analgésica por múltiplos mecanismos farmacológicos com ações opióides e não-opióides. A atividade do tramadol é revertida parcialmente pela naloxona (30%), parcialmente por antagonista de serotonina (rianserina) e, finalmente, por antagonista alfa-2 adrenérgico (yohimbina).

Administrado por via oral, o tramadol é absorvido pela parte proximal do intestino delgado, na taxa de 95 a 100%. A sua biodisponibilidade é de 70%, após dose única, por via oral, devido ao metabolismo hepático de primeira passagem de 30%. Após múltiplas doses, a sua biodisponibilidade aumenta para 90%, obtendo-se estado de equilíbrio em 36 horas. É rapidamente absorvido, apresentando início de ação entre 20 e 40 minutos, para os comprimidos e cápsulas; e 60 minutos, para comprimidos de liberação retardada, com pico de concentração sérica atingido dentro de 2 horas, para cápsulas e comprimidos, e dentro de 5 horas, para preparações de liberação prolongada. Existe transferência placentária de cerca de 1% da dose administrada e aproximadamente 0.1% da dose atinge o leite materno. O tramadol tem volume de distribuição de 306 litros, após dose oral, e 203 litros, após dose intravenosa. A taxa de ligação proteica é de 20%, aproximadamente. Segue o modelo farmacocinético de dois compartimentos, com meia vida de eliminação de 5.1 horas, para o tramadol, e de 9 horas, para o seu principal metabólito, quando administrado em dose única de 100 mg. A

concentração sérica não sofre mudanças, se o tramadol é administrado concomitantemente com alimentos. 86% do tramadol absorvido é metabolizado no fígado e 90% do tramadol e seus metabólitos são excretados pelos rins. Menos de 1% do tramadol é eliminado pela excreção biliar. O restante é eliminado pelas fezes. A insuficiência hepática e a insuficiência renal afetam a concentração plasmática do tramadol, obrigando o clínico a modificar a dose, nessas eventualidades.

Recomenda-se 50 mg de tramadol a cada período de 12 horas, na cirrose hepática, e máximo de 200 mg de tramadol por dia, administrado em doses fracionadas, a cada período de 12 horas, na insuficiência renal.

A administração oral do tramadol é comparável à injeção intramuscular, bem como a infusão intravenosa em 30 minutos da mesma dose, no que diz respeito à concentração plasmática e aos efeitos analgésicos.

A dose recomendada diária é entre 50 e 100 mg a cada 4 a 6 horas. A duração da analgesia é de cerca de 6 horas para dose única de 100 mg.

Os efeitos colaterais mais comuns, com o uso do tramadol, são tonteiras, incoordenação motora, náuseas, boca seca, sedação e cansaço. O tramadol causa mínima redução do trânsito colônico e não tem efeito sobre o trânsito gastro-intestinal e sobre o tônus da musculatura lisa intestinal. Administrado por via intravenosa, em *bolus*, pode causar hipotensão postural, sudorese e alterações autonômicas. A hipotensão pode ser causada por vasodilatação periférica. A incidência de náuseas e vômitos é maior com a via intravenosa do que com a via oral. Recomenda-se a infusão intravenosa lenta do tramadol por 30 minutos, a fim de reduzirem-se esses sintomas. Em doses muito acima das doses terapêuticas, o tramadol pode induzir estado de rigidez muscular reversível com naloxona. A incidência estimada de reações anafilactóides e de reações anafiláticas é de 1 para 700.000 casos. O tramadol é bem tolerado por pacientes cardíacos e com doença pulmonar obstrutiva crônica. O potencial para indução de efeitos colaterais, nesses pacientes, é menor com o tramadol do que com os outros opiáceos. A possibilidade de o tramadol induzir efeitos colaterais graves como depressão respiratória, sedação excessiva e cons-

tipação é muito pouco provável. Tolerância e dependência psicológicas não têm sido observadas com o uso prolongado do tramadol. O tramadol reduz o reflexo da tosse.

Nas crianças, a incidência de efeitos colaterais é muito menor do que nos adultos. Nos pacientes idosos, deve-se começar com doses menores e aumentar-se o doseamento gradualmente, a fim de se obter baixa incidência de efeitos colaterais. A náusea e vômito causados pelo tramadol podem ser tratadas com fenotiazínicos e antagonistas dopaminérgicos. O ondasetron não está indicado para tratamento dos efeitos eméticos do tramadol.

O tramadol pode induzir convulsões, especialmente na presença de drogas convulsivantes, como inibidores da monoamina oxidase (imao) e dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptção da serotonina. Portanto, o tramadol não deve ser usado nos pacientes usuários desses medicamentos, bem como nos pacientes epiléticos. Existe a possibilidade de convulsões também nos pacientes com trauma craniano agudo.

O uso concomitante do tramadol com sertralina, um inibidor serotoninérgico, pode desencadear síndrome serotoninérgica aguda caracterizada por taquicardia, agitação, confusão e hipertensão arterial.

O tramadol não é droga atrativa para causar abusos, pois não apresenta os efeitos psicomiméticos dos demais opióides. A frequência de euforia e disforia são negligenciáveis. O efeito sobre os receptores mu são muito fracos, e o tramadol não é capaz de atenuar os sintomas dos pacientes com síndrome de abstinência da morfina nem é capaz de precipitar a síndrome de abstinência.

Nos Estados Unidos da América, o potencial para abuso com o tramadol é estimado em menos do que 1 para 100.000 casos.

Referências Bibliográficas

- 1 - MATHER LE – Clinical Pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clinical Pharmacokinetics* 1983; 8:422-446.
- 2 - HALLIBURTON JR – The Pharmacokinetics of fentanyl, sufentanil and alfentanil: a comparative review. *AANA Journal*.1988; 56:229-233.

- 3 - WALDER B, SCHAFFER M, HENZI I, TRAMÈR MR – Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain; a quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2001; 45:795-804.
- 4 - PENG PWH, SANDLER AN – A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 1999; 90:576-599.
- 5 - FAGERLUND TH, BRAATEN O – No pain relief from codeine...?: An introduction to pharmacogenomics. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2001; 45:140-149.
- 6 - STANLEY TH – Opiate Anaesthesia – *Anaesthesia and Intensive Care* 1987; 15:38-59.
- 7 - SAVOIA G, LORETO M, GRAVINO E – Sufentanil: an overview of its use for acute pain management. *Minerva Anestesiologica* 2001; 67 suppl 1; 206-216.
- 8 - CODA BA, BROWN MC, SCHAFFER R, DONALDSON G, JACOBSON R, HAUTMAN B, SHEN DD – Pharmacology of epidural fentanyl, alfentanil, and sufentanil in volunteers. *Anesthesiology* 1994; 81:1149-1161.
- 9 - FRÉDÉRIQUE S, Remifentanil: an update. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2003, 16:367-372.
- 10 - FRUHWALD S, HERK E, PETNEHAZY T, SCHEIDL S, HOLZER P, HAMMER HF, METZLER H – Sufentanil potentiates the inhibitoru effect of epinephrine on intestinal motility. *Intensive Care Medicine* 2002; 28:74-80.
- 11 - KLEPSTAD P, DALE O, KAASA S, ZAHLSSEN K, AAMO T, FAYERS P, BORCHGREVINK PC – influences on serum concentrations of morphine, M6G and M3G during routine clinical drug monitoring: a propesctive survey in 300 adult cancer patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2003; 47:725-731.
- 12 - MONK JP, BERESFORD R, WARD A – Sufentanil a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1988; 36:286-313.
- 13 - GUTSTEIN HB, AKIL H - Opioid analgesics, em: Hardman JG, Limbird LE - Goodman & Gilman´s the pharmacological basis of therapeutics – 10ª. ed. – New York: McGraw-Hill, 2001; cap. 23.

Farmacologia

Antiinflamatórios Não-Hormonais (AINH)

Irimar de Paula Posso, TSA/SBA*
Roberto Monclús Romanek, TSA/SBA**

Os AINH ocupam hoje lugar de destaque no tratamento da dor pós-operatória, isoladamente ou associados a outras drogas empregadas por métodos sistêmicos ou regionais. Esse grupo farmacológico apresenta os seguintes benefícios e limitações, quando utilizados no controle da dor pós-operatória:

-
- * Professor Associado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;
Professor Titular de Anestesiologia da Universidade de Taubaté;
Supervisor da Equipe de Controle da Dor da Divisão de Anestesiologia do HCFMUSP;
Médico Anestesiologista do Hospital Israelita Albert Einstein.
 - **Médico Assistente da Equipe de Anestesia do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP; Instrutor Co-Responsável pelo CET da Disciplina de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da FMUSP; Coordenador do Grupo de Analgesia Pós-Operatória do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP;
Certificado de Área de Atuação em Dor pela SBA/AMB;
Médico Anestesiologista do Hospital Israelita Albert Einstein.

1) Efeito poupador de drogas opiáceas, na medida em que permitem o emprego de doses reduzidas de opiáceos; indiretamente, contribuem para a redução dos efeitos colaterais atribuíveis a esse outro grupo de drogas, notadamente, náuseas, vômitos e depressão respiratória. São úteis como analgésicos isolados, após cirurgias de pequeno porte, e, mesmo após procedimentos de grande porte, reduzem as necessidades de opióides em 17 a 70%.^{1,2,3,4,5}

2) Efeito-teto para analgesia: apresentam eficácia limitada, como agentes únicos para tratar a dor decorrente de procedimentos cirúrgicos maiores. Nesse caso, o aumento da dose do AINH não se correlaciona com o aumento da analgesia, mas sim com o aumento da incidência de efeitos colaterais.⁶

3) Redução da dor à movimentação ativa ou passiva do doente, incluindo o esforço de tosse.

4) Presença de efeitos colaterais decorrentes da inibição da ciclooxigenase constitutiva, observados sobre a mucosa gástrica, a coagulação e a função renal.^{7,8}

A importância dos AINH no tratamento da dor pós-operatória reside na sua capacidade de bloqueio da biossíntese de prostaglandinas tanto na periferia (propriedade antiinflamatória) como no sistema nervoso central (efeito analgésico)^{9,10,11,12,13,14}. Neste último compartimento, a analgesia parece decorrer da inibição da produção central de prostaglandinas, determinando, assim, bloqueio da hiperalgesia induzida pela bradicinina¹⁵ e abolição da ativação de eventos amplificadores mediados pela sensibilização de receptores NMDA^{16,17}. Estudos em modelos animais¹⁸ e clínicos comprovam que alguns AINH, como o cetoprofeno, apresentam distribuição rápida e ampla no SNC, com concentrações líquóricas de droga livre similares às observadas no plasma.¹⁹

Compreendem também as únicas medicações comprovadamente eficientes na analgesia preemptiva, ou seja, quando administrados previamente ao estabelecimento da lesão cirúrgica, reduzem o consumo de analgésicos no período pós-operatório^{20,21,22}. Tal propriedade, embora ainda alvo de discussão científica, foi demonstrada em modelo animal de analgesia preemptiva com cetoprofeno²³ e, em um estudo clínico, com tenoxicam²⁴. De modo similar, evidências clínicas corro-

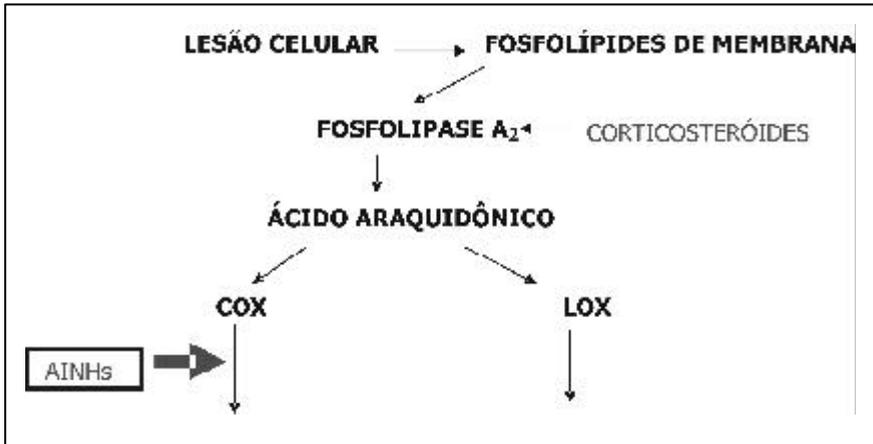
boram esse princípio: O'Hanlon et al observaram que a administração endovenosa (EV) de 20 mg de tenoxicam, em um período de 30 minutos previamente ao estímulo cirúrgico (no caso, biópsia de mama em regime ambulatorial, sob anestesia geral), revelou-se mais eficaz no que tange à analgesia do que a mesma dose empregada no momento da indução anestésica, ou seja, 5 a 10 minutos antes da incisão cirúrgica.²⁵

Após a lesão celular por estímulos físicos, químicos, inflamatórios ou mecânicos, ocorre liberação de fosfolípidos de membrana, os quais são metabolizados pela fosfolipase A_2 em ácido araquidônico; este, por sua vez, pode tornar-se substrato da ação de duas vias enzimáticas distintas, a da ciclooxigenase, também denominada prostaglandina G/H sintetase (COX), ou a da lipooxigenase (LOX). A via enzimática da COX dará origem aos compostos intermediários PGH_2 e PGG_2 , os quais, sendo instáveis, são convertidos por isomerases teciduais específicas nos prostanóides prostaglandinas (PGs), prostaciclina (PGI_2) e tromboxanos (TXs). Essas substâncias ativam receptores presentes na membrana celular acoplados à proteína G. A PGE_2 consiste no principal eicosanóide produzido a partir do ácido araquidônico, exercendo um papel fundamental como mediador do fenômeno inflamatório.^{26,27}

A atividade da LOX resultará nos derivados leucotrienos, HPETE e HETE. Os corticosteróides exercem seu papel antiinflamatório por meio da inibição da fosfolipase A_2 , ao passo que os AINH o executam através da inibição da COX. Convém salientar que os AINH não atuam sobre a via da LOX e, por conseqüência, não são capazes de impedir a atividade dos leucotrienos, os quais constituem importantes substâncias pró-inflamatórias.²⁸ (Vide Figura 1)

Foram descritas duas isoformas da COX, denominadas COX 1 e 2²⁹. Ambas apresentam um grau de homologia de aproximadamente 60%³⁰. A COX-1, reportada como constitutiva, exerce papel exclusivamente na homeostase, tendo expressão fisiológica na mucosa gástrica, túbulos renais, plaquetas, endotélio vascular e musculatura lisa. Já a COX-2 é a isoforma induzida pela presença de citocinas e lipopolissacarídeos de origem bacteriana nos locais de inflamação, sendo produzida por fibroblastos, macrófagos e outras células que

Figura 1 - Mecanismo de ação dos AINHs. CTE = corticosteróides; COX = ciclooxigenase; LOX = lipooxigenase; PGs = prostaglandinas; PGI = prostaciclina; TX = tromboxano; LTs = leucotrienos



participam do processo inflamatório^{31,32,33}. Nessa situação, sua expressão pode sofrer acréscimo de 10 a 80 vezes^{34,35}, em um período de 2 a 12 horas após estimulação por citocinas e fatores de crescimento³⁶. Não obstante, essa isoenzima apresenta também atividade constitutiva fisiológica no sistema nervoso central e no córtex renal.³⁷ (Vide Figura 2)

É consenso na literatura que as propriedades terapêuticas dos AINH redundam da sua ação sobre a COX-2, diferentemente de seus efeitos tóxicos, resultantes da inibição da COX-1^{28,38}. A inibição da COX-2 pelos AINH se dá de maneira vagarosa e tempo-dependente³⁶. O efeito da inativação dessa isoenzima, na realidade, processa-se de maneira indireta, na medida em que as prostaglandinas, *per se*, não produzem hiperalgesia, mas sim sensibilizam receptores situados no local lesado a diversos neurotransmissores, como bradicinina, serotonina, substância P, etc. Desta forma, pode-se considerar os AINH mais como agentes anti-hiperalgésicos do que como propriamente analgésicos³⁹. Não obstante, outros mecanismos de ação, não relacionados à atividade sobre a COX, têm sido propostos, incluindo redução da produção de leucotrienos, ativação de vias inibitórias

Figura 2 - Duas isoformas de ciclooxigenases

Duas isoformas de ciclo-oxigenase (COX)	
COX-1	COX-2
<ul style="list-style-type: none"> • Constitutiva • Sintetiza prostanoídes que mediam funções homeostáticas • Especialmente importante em : <ul style="list-style-type: none"> - mucosa gástrica - rins - plaquetas - endotélio vascular 	<ul style="list-style-type: none"> • Indutível (na maioria dos tecidos) • Sintetiza prostanoídes que mediam inflamação, dor e febre • Induzida principalmente em locais de inflamação por citocinas • Expressão constitutiva primariamente em : <ul style="list-style-type: none"> - sistema nervoso central - rins

serotoninérgicas e inibição da hiperalgesia mediada por aminoácidos excitatórios e pelos receptores NMDA, como exposto acima^{8,14}. Cogita-se, inclusive, que, para a obtenção de efeito analgésico pleno, é necessário algum grau de inibição da COX-1¹³. Cabe ressaltar que não há evidências científicas sugerindo atuação sobre receptores opióides.³⁶ (vide Figura 3)

A grande maioria dos AINH disponíveis não apresenta especificidade em relação à COX-2, bloqueando, por conseguinte, ambas as isoformas^{27,40}; isso explica, em parte, seus efeitos colaterais. Existem substâncias com atividade preferencial sobre esta última, como o meloxicam e o nimesulide²⁷, porém os únicos AINH com seletividade reconhecidamente específica para a COX-2 são os derivados coxib: rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib e lumiracoxib.⁴¹ (Vide Figura 4)

A seletividade à COX-2 resulta de diferenças na estrutura tridimensional das duas isoenzimas. O sítio ativo da COX-2 possui um bolso lateral, em forma de T, que não está presente na COX-1; nesta última, o sítio ativo apresenta-se na forma cilíndrica. Do ponto de vista molecular, os AINH comuns caracterizam-se como estruturas longas e estreitas, passíveis de inserção em ambas as isoformas, o

Figura 3 - Atividade normal e na vigência de inflamação das duas isoformas da COX. Reproduzido de: LIPSKY PE, ABRAMSON SB, CROFFORD L et al: The classification of cyclooxygenase inhibitors. *J Rheumatol*; 25: 2298-2303, 1998

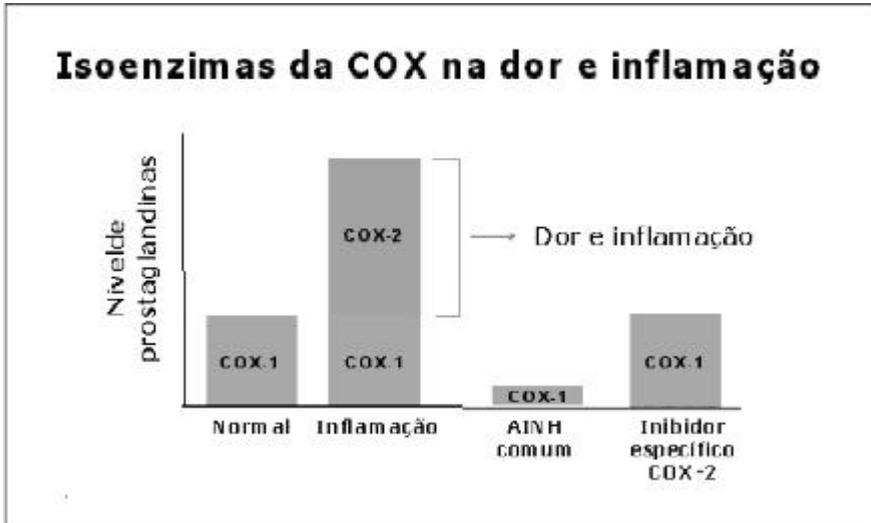
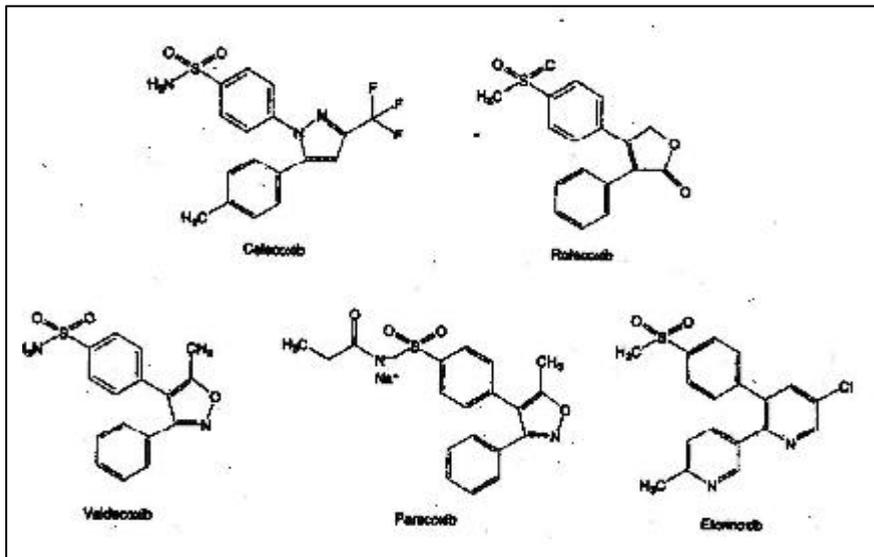


Figura 4 - Coxibs



que não se verifica com os inibidores seletivos da COX-2. Estes, por apresentarem uma estrutura na forma de T, podem acoplar-se apenas à COX-2.²⁸ (vide Figuras 5 e 6).

Como exposto anteriormente, os efeitos colaterais dos AINH são provenientes de sua atividade sobre a COX-1, notadamente, o seu potencial para induzir gastrite hemorrágica e úlcera péptica⁴². Os AINH convencionais comprometem os mecanismos de proteção da mucosa gástrica dependentes da produção de prostaglandinas, incluindo a secreção de muco gástrico, bicarbonato e fosfolípide similar ao surfactante, além de alterarem o fluxo sanguíneo na microcirculação da mucosa⁴³. Fatores de risco para toxicidade gastrointestinal incluem: idade maior que 60 anos, antecedentes de úlcera péptica, uso prévio de corticosteróides ou de múltiplos AINH, concomitantemente, e etilismo.^{44,45,46,47}

Em relação ao sistema urinário, a COX-2 foi localizada nos vasos renais, na mácula densa cortical e nas células intersticiais da medula renal; comprovou-se a presença de COX-1 nos vasos renais, nos dutos coletores e na alça de Henle^{48,49,50}. Os AINH levam à redução da síntese de prostaglandinas, as quais desempenham importante papel no controle do fluxo sanguíneo renal, do ritmo de filtração glomerular e da liberação da renina, dentre outros⁵¹.

A seleção criteriosa de pacientes para receber AINH no período pós-operatório, no sentido da prevenção da necrose tubular aguda, reveste-se de fundamental importância, devendo ser evitada a sua administração nos seguintes casos: ocorrência de sangramento intenso durante o período intra-operatório; hipovolemia acentuada; antecedentes de comprometimento renal ou nos pacientes que tenham o sistema renina-angiotensina-aldosterona ativado previamente, como hepatopatas e cardiopatas. A nefrotoxicidade relacionada aos AINH pode manifestar-se como retenção de Na⁺ e H₂O; hipercalemia; insuficiência renal aguda; nefrite intersticial e síndrome nefrótica.^{52,53,54,55}

Outros efeitos adversos relevantes incluem inibição da agregação plaquetária, com subsequente elevação do tempo de sangramento⁵⁶; hepatotoxicidade^{57,58}; broncoespasmo e reações anafilactóides⁵⁹. Pacientes com antecedentes de alergia ao ácido acetil-salicílico eventu-

Figura 5 - Bases moleculares do mecanismo de inibição de ambas as isoformas da COX pelos AINH convencionais. Estes consistem em moléculas de pequeno porte que penetram com facilidade nas duas enzimas.

AA = ácido araquidônico

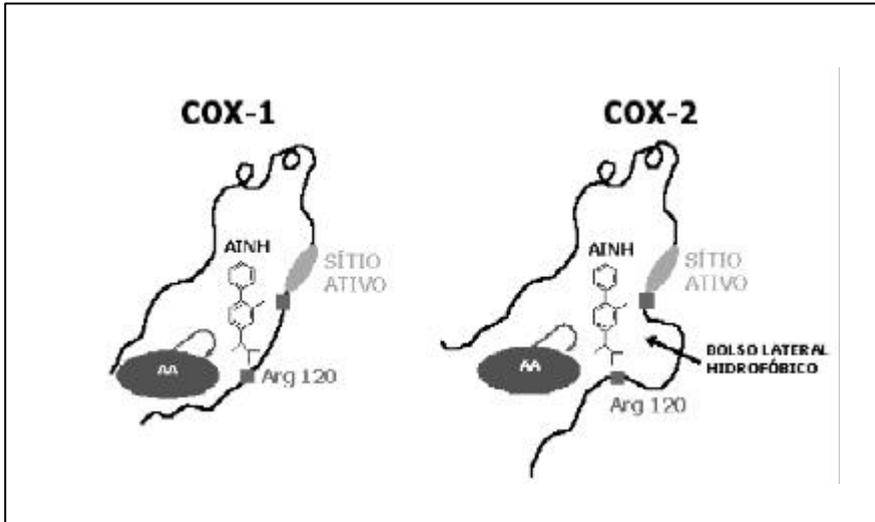
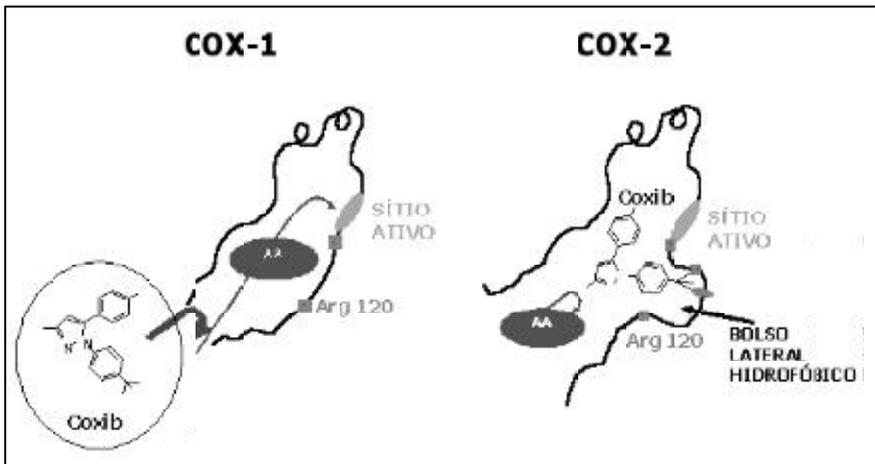


Figura 6 - Bases moleculares da inibição específica da COX-2. Os AINH específicos para a COX-2, por constituírem moléculas de maior configuração, não conseguem adentrar até o sítio ativo da COX-1.

AA = ácido araquidônico



almente podem apresentar reação cruzada com AINH⁶⁰, fenômeno que também pode ocorrer entre AINH de categorias diferentes.^{61,62}

Cumprе salientar que o risco de toxicidade aumenta com a idade, tendo-se observado que as complicações do uso de AINH resultam em aumento da mortalidade nessa faixa etária⁶³. Esses compostos não devem ser empregados em gestantes⁶⁴, em função do risco de oclusão precoce do ducto arterioso e conseqüente quadro de hipertensão pulmonar neonatal.^{65,66}

A despeito dos novos inibidores específicos da COX-2 serem comprovadamente eficazes no que tange à prevenção da gastropatia induzida por AINH⁴², a sua real segurança, quanto aos sistemas cardiovascular e renal, tem sido questionada^{51,67}. Como os coxibs carecem de atividade inibitória sobre a produção de tromboxane plaquetário, em função de não exercerem efeito sobre a COX-1, seu emprego tem sido atribuído a aumento na incidência de fenômenos trombóticos⁶⁸. Não obstante seu perfil de segurança, deve-se empregar com prudência esses medicamentos em pacientes com antecedentes de gastrite hemorrágica ou úlcera gástrica recentes, uma vez que já existem relatos de perfuração gástrica em paciente com histórico de úlcera péptica em cicatrização⁶⁹ e de toxicidade gástrica, ambos associados ao uso de celecoxib⁷⁰. Na presença de erosões e úlceras gástricas, observa-se aumento da expressão de COX-2 na mucosa e nas bases das lesões ulcerosas^{71,72}; a infecção pelo *Helicobacter pylori* também favorece a indução dessa enzima⁷³. Verificou-se que a administração de inibidores da COX-2, em um modelo animal de úlcera gástrica, resultou em retardo na cicatrização⁷⁴. Tais fatos atentam para a possibilidade de uma ação da COX-2 na manutenção da homeostase da mucosa estomacal; por conseguinte, o bloqueio da produção de prostaglandinas oriundas dessa isoforma poderia, teoricamente, interferir nos mecanismos fisiológicos de cicatrização tecidual.

Evidências científicas crescentes sugerem que a COX-2 desempenhe diversas funções fisiológicas e fisiopatológicas importantes, incluindo o desenvolvimento embrionário e maturação renal e do SNC⁷⁵; no sistema urinário, está envolvida na liberação de renina pela

mácula densa em resposta à restrição de Na^+ e volume. Também parece exercer algum papel na deposição de proteína b-amilóide, evento fisiopatológico primordial na doença de Alzheimer. Alguns estudos atestam que a COX-2 está relacionada à proliferação de adenomas do cólon, e que a administração crônica de inibidores dessa isoenzima pode redundar em medida profilática contra a sua transformação neoplásica. Finalmente, a COX-2 aparentemente também interfere com as funções reprodutivas, particularmente com os fenômenos de ovulação, fertilização, implantação uterina e formação da decídua.³⁸

Diclofenaco

O diclofenaco é um analgésico potente, consistindo no AINH mais empregado no mundo^{76,77,78}; é habitualmente utilizado de modo algo indiscriminado em analgesia pós-operatória, em virtude da dor à injeção e da alta incidência de necrose tecidual, com formação de abscessos e de fasciíte necrotizante após administração intramuscular^{79,80,81,82,83}. Deve-se sempre considerar a relação risco-benefício quando da utilização desta droga, considerando-se os seus potenciais efeitos colaterais, a saber: irritação, hemorragia ou perfuração gástrica^{46,84}, hepatite tóxica^{85,86} e desenvolvimento de necrose tubular aguda em pacientes que sofreram variações volêmicas expressivas intraoperatórias ou que apresentam comprometimento prévio da função renal.⁸⁷

Não é recomendado o seu uso por via venosa. Por via muscular a dose preconizada é de 150 mg por dia, divididos em 2 tomadas, administrados na musculatura glútea⁵⁹. Em relação ao uso oral, a dose sugerida é 50 mg a cada 8 horas⁸⁸. Encontra-se também disponível na forma de supositórios para uso retal em crianças, com 12,5 mg, sendo a dose recomendada de 1 a 2 mg/kg a cada 12 horas.^{36,89,90}

Ketorolac

Esta substância constitui o único AINH disponível para uso parenteral nos EUA, e, apesar de extremamente potente como anal-

gésico^{91,92}, tem sido associado a aumento preocupante na incidência de gastropatia, insuficiência renal aguda e coagulopatia, esta última caracterizada como disfunção plaquetária e aumento do tempo de sangramento perioperatório⁹³. O risco de sangramento é dose-dependente, sendo extremamente importante em pacientes com mais de 75 anos⁹³. A incidência elevada de eventos adversos fez com que organizações governamentais americanas restringissem seu uso a um período máximo de 5 dias.⁹⁴

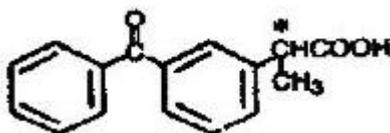
Em virtude de sua franca potência analgésica, estudos clínicos estão sendo conduzidos para avaliar a eficácia do ketorolac como adjuvante analgésico por via intratecal^{95,96}. As doses recomendadas são de 30 mg EV/IM a cada 6 horas⁹⁷; na população pediátrica, a literatura preconiza doses de 0,3 a 0,5 mg/kg a cada 6 ou 8 horas, respeitando-se o limite máximo diário de 2 mg/kg.³⁶

Cetoprofeno

O cetoprofeno é um AINH derivado da classe do ácido arilpropiónico, sendo disponível para uso parenteral. Possui um átomo de carbono assimétrico na cadeia lateral do ácido propiónico, o que lhe confere propriedade quiral. (vide Figura 7). A atividade farmacológica advém praticamente do derivado *S*. Apesar disso, todas as apresentações disponíveis em nosso meio são comercializadas na forma racêmica, não obstante, em alguns países encontra-se a forma *S* pura (dexcetoprofeno) para uso clínico^{98,99,100}. A farmacocinética de ambos os estereoisômeros não mostra diferenças individuais substanciais.^{101,102}

A ligação do cetoprofeno às proteínas plasmáticas é da ordem de 95%; verificou-se que o isômero *R* demonstra maior afinidade à ligação com a albumina. O volume de distribuição de ambos os com-

Figura 7 - Cetoprofeno. * denota o átomo de carbono assimétrico



postos é diminuto, sendo de 0,1 a 0,2 L/kg. Seu metabolismo inclui a formação de conjugados glicurônicos por meio da atuação de enzimas microsossomais hepáticas. A excreção dos metabólitos se dá por via urinária; seu clearance diminui de maneira importante, na presença de insuficiência renal. A farmacocinética da droga não sofre alterações, na faixa etária dos 5 anos até a idade adulta, porém sua absorção e eliminação parecem ser influenciadas pelo ritmo circadiano. O cetoprofeno desloca o warfarin de seu sítio de ligação à albumina, aumentando a fração de droga livre. Existe a possibilidade de interação medicamentosa com a administração concomitante de metotrexate, decorrente da redução do clearance renal desta substância.^{101,102}

Cerca de 10% do R-enantiomêro sofre inversão metabólica de configuração para o S-isômero. Embora, do ponto de vista terapêutico, a forma **R** seja desprovida de atividade, trabalhos apontam para a possibilidade de que esta isoforma seja a principal responsável pela ocorrência de toxicidade.^{101,102}

A dose recomendada é de 100 mg EV ou 1 mg/kg a cada 12 horas, em crianças^{36,101,103,104}. Por via venosa, deve ser diluído em soro fisiológico e administrado lentamente, em 20 a 30 minutos. Em relação ao uso oral, a dose sugerida é de 100 mg a cada 12 horas.^{105,106}

Tenoxicam

O tenoxicam compreende um derivado tienotiazínico dos AINH do grupo dos oxicans, relacionado ao piroxicam, do ponto de vista estrutural. Diferentemente da maioria dos agentes AINH, os oxicans não apresentam um radical de ácido carboxílico como componente de sua estrutura molecular, mas sim um grupo enólico, o que lhes confere a característica de ácido fraco¹⁰⁷. De modo similar aos demais AINH, o tenoxicam atua por inibição da via da ciclooxigenase, não exercendo efeito sobre os metabólitos da lipooxigenase¹⁰⁸. Além desse mecanismo de ação comum, foi descrita inibição de algumas funções leucocitárias, como a fagocitose, a quimiotaxia de polimorfonucleares

e a liberação de histamina^{109,110,111}, além de redução da geração de radicais livres decorrentes do metabolismo oxidativo.^{112,113}

As características farmacocinéticas peculiares do tenoxicam, notadamente, sua meia-vida de aproximadamente 72 horas, permitem que a administração de uma dose única tenha efeito farmacodinâmico prolongado¹⁰⁷. O tenoxicam sofre absorção completa, após administração oral¹¹⁴; já, pela via retal, sua biodisponibilidade é de cerca de 80%¹⁰⁷. Após uso venoso, verifica-se biodisponibilidade total¹⁰⁷. Seu volume de distribuição e clearance sistêmico, após aplicação venosa, apresentam valores reduzidos¹¹⁵, da ordem de 0,15 L/kg e de 1,3 a 4,2 ml/min (ou 0,08-0,25 L/h), respectivamente¹⁰⁷. Não há evidências científicas de efeito de primeira passagem por recirculação entero-hepática¹¹⁵. Em função de sua baixa lipossolubilidade e do elevado grau de ionização no sangue, de aproximadamente 99%, a droga sofre distribuição tecidual mínima, sendo lenta a velocidade de captação hepática^{107,115}. Apresenta significativa taxa de ligação às proteínas plasmáticas, de cerca de 99%^{107,115}. A sua metabolização ocorre essencialmente no fígado, sendo seus principais metabólitos o 5' - OH - tenoxicam, excretado na urina na forma não conjugada, e o 6" - OH - tenoxicam, eliminado por via biliar como conjugado glicurônico. Ambos os compostos carecem de atividade farmacológica. A eliminação urinária e fecal do tenoxicam, em sua forma inalterada, corresponde a menos de 1% da dose total administrada.^{107,115}

A literatura recomenda a administração de 40 mg EV uma vez por dia^{116,117}; o tenoxicam também tem sido empregado em crianças, na dose de 0,75 mg/kg, por via muscular, ou 0,4 mg/kg, por via venosa, a cada 12 horas.^{36,118}

O tenoxicam mostrou-se eficaz como analgésico pós-operatório, em diversos procedimentos cirúrgicos, como toracotomias, laparotomias e, inclusive, cesáreas^{116,119,120,121,122,123}. A administração de 20 mg de tenoxicam EV de modo preemptivo, 30 minutos antes da indução da anestesia geral, implicou melhora da qualidade da analgesia pós-operatória, em pacientes submetidos à biópsia de mama, em regime ambulatorial.^{24,25}

Outros AINH

O ácido acetil-salicílico e a indometacina têm sido implicados com possível aumento de sangramento no período intra-operatório, razão pela qual preferimos evitá-los, a despeito de sua potente atividade analgésica. A aspirina induz inibição irreversível da atividade da COX; quando utilizada em baixas doses, como agente trombotoprotetor, esse medicamento bloqueia seletivamente a COX-1 plaquetária¹²⁴. Podemos observar, no entanto, inúmeros trabalhos na literatura empregando a indometacina em pós-operatório de procedimentos cirúrgicos diversos.^{125,126}

Meloxicam e Nimesulide

O meloxicam e o nimesulide são denominados inibidores preferenciais da COX-2, pois apresentam como principal característica a capacidade de bloqueio parcial dessa isoforma. A inibição se processa mais intensamente que a dos AINH convencionais, porém, ainda assim, de forma menos específica que os derivados coxib.^{127,128,129}

Em nosso país, dispomos do meloxicam nas apresentações por via oral (7,5 mg) e parenteral (15 mg). A experiência com ambas as drogas, no âmbito da analgesia pós-operatória, ainda é escassa.^{130,131,132,133}

Alguns casos de hepatotoxicidade têm sido atribuídos ao uso de nimesulide^{134,135}; no entanto, a sua incidência em relação a essa ocorrência parece não ser superior à observada com os outros AINH.¹³⁶

Parecoxib e Valdecoxib

A despeito de ter-se demonstrado a eficácia clínica dos inibidores seletivos da COX-2 na terapêutica da dor de diversas etiologias, inclusive de origem aguda, o fato de estes agentes possuírem formulação apenas por via oral limita sua aplicabilidade na prática cotidiana da anestesiologia, excetuando-se talvez o uso como analgésicos no pós-operatório de pacientes submetidos a cirurgias ambulatoriais.

Nesse aspecto, o parecoxib é de interesse promissor no que concerne ao tratamento da dor pós-operatória, visto tratar-se do primeiro composto da categoria passível de administração endovenosa e intramuscular. Na realidade, consiste em uma pró-droga hidrossolúvel que sofre rápida hidrolização hepática *in vivo*, formando o composto ativo valdecoxib, cujo metabólito SC-66905 também exerce efeito inibidor seletivo da COX-2. Sua seletividade COX-2/COX-1 *in vitro* é 90 vezes maior que a do celecoxib e 34000 vezes a do ketorolac. A dose de valdecoxib necessária para inibição da atividade enzimática da COX-2 em 50% é de 0,005 μ mol/L, comparado com 140 μ mol/L, para obter-se o bloqueio da COX-1, nas mesmas condições¹³⁷. Isso corresponde a uma especificidade 30 vezes maior para a COX-2 em relação à COX-1, *in vivo*¹³⁸. Após administração parenteral de parecoxib, atinge-se o pico plasmático de valdecoxib em 10 a 20 minutos, sendo a $\frac{1}{2}$ vida deste composto e de seu metabólito ativo de 8 a 10 horas¹³⁷. A biodisponibilidade, após ingestão oral de valdecoxib, é de 83%; sua taxa de ligação às proteínas séricas é de 98%.⁴¹

A sua eficácia analgésica tem sido demonstrada em modelos de dor aguda pós-operatória, após cirurgias odontológicas, cardíacas, ortopédicas, ginecológicas e abdominais; sendo considerada como equivalente à do ketorolac, em doses máximas (60 mg), contudo com menor índice de efeitos adversos, notadamente, gastrointestinais e plaquetários^{15,138,139,140,141}. Para efeito de comparação, a resposta de agregação plaquetária e o tempo de sangramento (TS), após administração de parecoxib, não diferiram dos valores obtidos com placebo, enquanto que o uso de ketorolac determinou inibição quase total da função plaquetária e aumento importante do TS¹⁴². Em relação ao desenvolvimento de gastropatia, a incidência com parecoxib resultou equivalente ao uso de placebo, ao passo que 23% dos pacientes em uso de ketorolac apresentaram úlceras gastrointestinais após 5 dias de tratamento.^{143,144}

Outros estudos atestam analgesia comparável à proporcionada por 4 mg de morfina¹⁴⁵. Malan et al demonstraram, em pacientes submetidos a artroplastia total de quadril, redução do consumo de morfina via PCA da ordem de 22,1% e 40,5%, com a utilização de 20 e 40 mg EV de parecoxib, respectivamente¹⁴⁶. Esse efeito poupador de

opióides no período pós-operatório também tem sido comprovado em outras publicações científicas.^{147,148}

A dose recomendada do parecoxib é de 40 mg EV/IM e do valdecoxib 40 mg VO, ambos uma vez ao dia.^{138,149}

Celecoxib

Trata-se de um derivado sulfonamídico com importante atividade antiinflamatória, disponível apenas para uso oral. Sua especificidade COX-2/COX-1 *in vivo* é de cerca de 7 vezes. Observa-se pico plasmático cerca de 3 horas após administração, sendo sua $\frac{1}{2}$ -vida de 11,2 horas. Esse medicamento apresenta alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, notadamente à albumina e, em menor extensão, à α_1 -glicoproteína ácida, da ordem de 97%. Seu volume de distribuição é de 400 L, sugerindo extensa distribuição tecidual.

O metabolismo do celecoxib ocorre primariamente no fígado, através da formação de derivados carboxílicos e seus conjugados glicurônicos, por intermédio do sistema microsomal do citocromo P450 2C9. Seus metabólitos são isentos de atividade em relação a ambas as isoformas das ciclooxigenases. A excreção se dá por via urinária e fecal dos metabólitos inativos. Da mesma forma que outros AINH, não se preconiza sua utilização em pacientes com insuficiência renal; a administração em pacientes hepatopatas requer a redução da dose em 50%. É contraindicado em caso de alergia a sulfonamidas. Existe a possibilidade de interação medicamentosa em caso de administração conjunta de warfarin, durante a qual pode ocorrer elevação dos níveis plasmáticos do anticoagulante, por deslocamento competitivo dos sítios de ligação à albumina sérica.¹⁵⁰

Na terapêutica da dor de caráter agudo, tem-se preconizado o uso de 200 mg VO a cada 12 horas.^{151,152}

Rofecoxib

Constitui um AINH com seletividade *in vivo* COX-2/COX-1 da ordem de 35 vezes, também disponível apenas para uso oral. Apre-

senta um volume de distribuição de 90 L e um ritmo de inativação hepática cerca de 3 vezes menor que o do celecoxib. Esta última propriedade lhe confere 1/2-vida mais prolongada, em torno de 17 horas, permitindo sua administração em dose única diária. A biodisponibilidade, após uso oral, é de 93%, sendo o período necessário, para obtenção de concentração sérica máxima, de 2 a 3 horas. Sua taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 87%. Sofre metabolismo reductivo via enzimas citossólicas hepáticas, sendo seus metabólitos principais as versões cis e trans dos derivados di-hidro-rofecoxib, os quais são desprovidos de atividade terapêutica. O complexo microsomal P450 exerce papel minoritário no metabolismo desse medicamento. Sua eliminação ocorre primordialmente por via urinária; de modo similar ao celecoxib, demonstrou-se a possibilidade de interação medicamentosa, em caso de administração concomitante com warfarin e, principalmente, metotrexate. Não se recomenda seu emprego em pacientes portadores de disfunção hepática ou renal avançadas.¹⁵⁰

Na analgesia pós-operatória, as doses usuais consistem em 50 mg VO uma vez ao dia.^{153,154}

Etoricoxib

Trata-se de um novo inibidor específico da COX-2 lançado recentemente no mercado, com potência relativa COX-2/COX-1 de 106 vezes, também disponível apenas para uso oral. Demonstra biodisponibilidade de 80% após sua administração, com pico plasmático máximo em 1 a 1,5 hora e 1/2-vida de 22 horas. Sofre extensa metabolização hepática, via citocromo CYP, em metabólitos inativos, que são eliminados nas fezes e na urina. A literatura sugere o uso de 120 mg VO em dose única diária.^{41,155,156,157}

Dipirona (metamizol)

A dipirona sódica é um derivado pirazolônico solúvel em água, permitindo seu uso por via venosa, e que apresenta propriedades anal-

gésica, antitérmica, antiespasmódica e antiinflamatória fraca. A dipirona é biotransformada em mais de 20 metabólitos, por hidrólise não enzimática, metilação e oxidação, sendo estes os quatro principais: 4-metilaminoantipirina, 4-aminoantipirina, 4-acetilaminoantipirina e 4-formilaminoantipirina. Estes metabólitos não se ligam extensivamente às proteínas e são predominantemente excretados pelo rim. Os efeitos analgésicos estão estreitamente correlacionados às concentrações séricas dos metabólitos 4-metilaminoantipirina e 4-aminoantipirina.^{158,159}

Além da importante atividade analgésica, a dipirona demonstra discreta propriedade antiinflamatória sem relevância clínica, sendo identificada, em dois de seus metabólitos, capacidade de inibição da síntese de prostaglandinas, da ordem de 10^{-3} a 10^{-4} mol/L, comparável à do ácido acetil-salicílico^{160,161}. Trabalhos recentes têm enfatizado e confirmado os resultados de estudos realizados há duas décadas, que sugeriam que a analgesia provida pela dipirona tivesse caráter dose-dependente¹⁶². Por via venosa, doses menores que 1 g proporcionam atividade antipirética; para analgesia, as doses necessárias são maiores, da ordem de 1 a 2 g por tomada. Atualmente indica-se 25-30 mg/kg/dose a cada 6 horas, sendo que a dose máxima diária situa-se em torno de 8,0 g/dia.^{104,163,164,165,166}

Considerando-se as evidências clínicas, a dipirona é empregada na América Latina e Europa como um eficiente analgésico não-opiídeo, para o tratamento da dor tanto aguda como crônica. A eficácia em diversos quadros algícos tem sido constatada, destacando-se o seu uso no tratamento de cólicas ureterais¹⁶⁷, crises de enxaqueca¹⁶⁸, na dor de caráter oncológico^{169,170} e no controle da dor pós-operatória.

O emprego da dipirona em analgesia pós-operatória é amplamente referendado por trabalhos científicos^{171,172,173,174}, que demonstram redução do consumo de opiáceos quando da administração conjunta com a dipirona no período pós-operatório, notadamente pela menor massa, em mg, de morfina consumida em 24 horas através do emprego de bombas de analgesia controlada pelo paciente.^{165,175}

O risco de agranulocitose atribuível à dipirona foi estimado em 1,1 por milhão de casos, sendo um valor extremamente baixo, inferior ao risco de sangramento gástrico, após uma única dose de ácido acetil-salicílico. Esse dado resultou de um estudo multicêntrico, conduzido por quatro anos, em vários países (“The Boston Study”), e que avaliou uma população de 22 milhões de pacientes, na tentativa de quantificar os riscos hematológicos associados ao emprego de diversos analgésicos. Não foram incluídos os pacientes que poderiam apresentar casos em potencial de agranulocitose: pacientes com contagem leucocitária total menor que $3000/\text{mm}^3$ ou contagem granulocitária menor que $600/\text{mm}^3$; pacientes submetidos à terapêutica antineoplásica com quimioterapia, radioterapia e agentes imunossupressores e, finalmente, pacientes com doenças sistêmicas que podem associar-se à neutropenia, como lupus eritematoso sistêmico, mononucleose infecciosa, leucemia e linfomas malignos. Esse estudo concluiu que nenhum caso de anemia aplástica pôde ser atribuído à dipirona ou ao paracetamol; para os salicilatos, o risco situou-se em 2,9/milhão; para o diclofenaco, em 6,8/milhão e, para a indometacina, em 10,1/milhão.^{176,177}

A freqüentemente alegada indução de hipotensão associada à administração das doses terapêuticas da dipirona não tem fundamentação científica, vide estudo confirmando a ausência de efeitos hemodinâmicos decorrentes do uso de 2 g EV de dipirona em pacientes de UTI.¹⁷⁴

Paracetamol (acetaminofem)

O paracetamol constitui um derivado menos tóxico da fenacetina, apresentando propriedade analgésica e antitérmica, porém sendo praticamente destituído de atividade antiinflamatória. O seu mecanismo de ação ainda é pouco conhecido, embora pareça envolver inibição da prostaglandina-sintetase cerebral. Apesar de sua capacidade de bloqueio *in vitro* de ambas as isoformas da COX, esse efeito, na prática, ocorre de maneira pouco intensa, o que explica em parte a ausência de atividade antiinflamatória observada na periferia¹⁷⁸. No Brasil, temos apenas apresentações por via oral, em comprimidos ou gotas.

Na Europa, é disponível a apresentação parenteral, que veicula o propacetamol; este consiste na pró-droga precursora do paracetamol¹⁷⁴, que apresenta eficácia comprovada no controle da dor pós-operatória. Alguns trabalhos científicos enfocando a analgesia pós-operatória com essa droga, em cirurgias ortopédicas constataam o seu efeito poupador de opiáceos, avaliado pela redução do consumo de morfina pelo método de analgesia controlada pelo paciente, e ressaltam o seu possível emprego como alternativa aos AINH quanto ao tratamento de dores de moderada a forte intensidade.¹⁷⁹

A dose máxima diária situa-se em 4 g/dia. Trabalho recente demonstra a presença de efeito teto com doses venosas de 5 mg/kg, correspondendo a concentrações séricas de 14 mg/ml¹⁸⁰. Apesar dessa droga classicamente apresentar a vantagem de não irritar a mucosa gástrica e não interferir com a função plaquetária, como ocorre com os AINH convencionais, diversos casos de hepatotoxicidade têm sido descritos, associados ao uso dessa substância, tanto em pacientes com hepatopatia de base como naqueles com função hepática inalterada^{181,182,183}. Em relação ao risco de desenvolvimento de hepatite medicamentosa, é mister salientar a possibilidade de interação potencial decorrente do uso concomitante de paracetamol e suplementos herbais.¹⁸⁴

O uso diário de paracetamol em doses superiores a 1,4 g também tem implicado maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal crônica, em pacientes com doença renal ou sistêmica pré-existente¹⁸⁵. Em um estudo com pacientes portadores de nefropatia crônica, observou-se que, em, aproximadamente, 8 a 10% dos casos, havia associação com consumo prolongado de paracetamol¹⁸³. De modo similar, e contrariando a crença estabelecida, trabalho recente sugere risco aumentado de úlcera e sangramento gástricos, equivalente ao relatado com AINH convencionais, em pacientes usuários de paracetamol em doses superiores a 2 g por dia.¹⁸⁶

Referências Bibliográficas

- 1 - DAHL JB, KEHLET H: Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth*; 66: 703-712, 1991.

- 2 - MATHER LE: Do the pharmacodynamics of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs suggest a role in the management of postoperative pain? *Drugs*; 44: (S5): 1-12, 1992.
- 3 - MOOTE C: Efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. *Drugs*; 44: (S5): 14-30, 1992.
- 4 - SOUTER AJ, FREDMAN B, WHITE PF: Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth Analg*; 79: 1178-1190, 1994.
- 5 - HYNINEN MS, CHENG DCH, HOSSAIN I et al: Non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of postoperative pain after cardiac surgery. *Can J Anaesth*; 47: 1182-1187, 2000.
- 6 - EMERY P, KONG SX, EHRICH EW et al: Dose-effect relationships of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a literature review. *Clin Ther*; 24: 1225-1291, 2002.
- 7 - CROFFOR LJ: Rational use of analgesic and antiinflammatory drugs. *New Engl J Med*; 345: 1844-1846, 2001.
- 8 - LITALIEN C, JACQZ-AIGRAN E: Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol. *Paediatr Drugs*; 3: 817-858, 2001.
- 9 - McCORMACK K, BRUNE K: Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A survey of their analgesic efficacy. *Drugs*; 41: 533-547, 1991.
- 10 - McCORMACK K: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain*; 59: 9-43, 1994.
- 11 - BJÖRKMAN R: Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: experimental studies in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand*; 103 (Suppl): 1-44, 1995.
- 12 - GANEM EM, VIANNA PTG, CASTIGLIA YMM et al: Efeitos de diferentes doses de tenoxicam sobre a medula espinhal e as meninges. Estudo experimental em cães. *Rev Bras Anesthesiol*; 49: 35-37, 1999.
- 13 - OSSIPOV MH, JERUSSI TP, REN K et al: Differential effects of spinal (R)-ketoprofen and (S)-ketoprofen against signs of neuropathic pain and tonic nociception: evidence for a novel mechanism of action of (R)-ketoprofen against tactile allodynia. *Pain*; 87: 193-199, 2000.
- 14 - KROIN JS, BUVANENDRAN A, McCARTHY RJ et al: Cyclooxygenase-2 inhibition potentiates morphine antinociception at the spinal level in a postoperative pain model. *Reg Anesth Pain Med*; 27: 451-455, 2002.
- 15 - JAIN KK: Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute

- post-surgical pain. *Exp Opin Invest Drugs*; 9: 2717-2723, 2000.
- 16 - MALMBERG AB, YAKSH TL: Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science*; 257: 1276-1279, 1992.
 - 17 - YAKSH TL, DIRIG DM, MALMBERG AB: Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Invest*; 16: 509-527, 1998.
 - 18 - HERRERO JF, PARRADO A, CERVERO F: Central and peripheral actions of the NSAID ketoprofen on spinal cord nociceptive reflexes. *Neuropharmacology*; 36: 1425-1431, 1997.
 - 19 - KOKKI H, KARVINEN M, JEKUNEN A: Diffusion of ketoprofen into the cerebrospinal fluid of young children. *Paediatr Anaesth*; 12: 313-316, 2002.
 - 20 - DAHL JB, KEHLET H: The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth*; 70: 434-439, 1993.
 - 21 - WOOLF CJ, CHONG M-S: Pre-emptive analgesia – treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*; 77: 362-379, 1993.
 - 22 - KISSIN I: Preemptive analgesia: why its effect is not always obvious. *Anesthesiology*; 84: 1015-1019, 1996.
 - 23 - PRADO WA, PONTES RM: Presurgical ketoprofen, but not morphine, dipyron, diclofenac or tenoxicam, preempts post-incisional mechanical allodynia in rats. *Braz J Med Biol Res*; 35: 111-119, 2002.
 - 24 - COLBERT ST, O'HANLON DM, McDONNELL C et al: Analgesia in day case breast biopsy – the value of pre-emptive tenoxicam. *Can J Anaesth*; 45: 217-222, 1998.
 - 25 - O'HANLON DM, THAMBIPILLAI T, COLBERT ST et al: Timing of pre-emptive tenoxicam is important for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*; 48: 162-166, 2001.
 - 26 - PORTANOVA J, ZHANG Y, ANDERSON GD et al: Selective neutralization of prostaglandin E₂ blocks inflammation, hyperalgesia and IL-6 production in vivo. *J Exp Med*; 184: 883-891, 1996.
 - 27 - CRYER B, FELDMAN M: Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*; 104: 413-421, 1998.
 - 28 - FITZGERALD GA, PATRONO C: The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*; 345: 433-442, 2001.
 - 29 - HAWKEY CJ: COX-2 inhibitors. *Lancet*; 353: 307-314, 1999.
 - 30 - KURUMBAIL RG, STEVENS AM, GIERSE JK et al: Structural basis for

- selective inhibition of cyclooxygenase-2 anti-inflammatory agents. *Nature*; 384: 644-648, 1996.
- 31 - RAZ A, WYCHE A, SIEGEL N, NEEDLEMAN P: Regulation of fibroblast cyclooxygenase synthesis by interleukin-1. *J Biol Chem*; 263: 3022-3038, 1988.
 - 32 - LEE SH, SOYOOLA E, CHANMUGAM P et al: Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem*; 267: 25934-25938, 1992.
 - 33 - ANDERSON GD, HAUSER SD, MCGARITY LJ et al: Selective inhibition of cyclooxygenase (COX)-2 reverses inflammation and expression of COX-2 and interleukin 6 in rat adjuvant arthritis. *J Clin Invest*; 97: 2672-2679, 1996.
 - 34 - MASFERRER JL, ZWEIFEL BS, MANNING PT et al: Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic. *Proc Natl Acad Sci USA*; 91: 3228-3232, 1994.
 - 35 - SEIBERT K, MASFERRER JL: Role of inducible cyclooxygenase (COX2) in inflammation. *Receptor*; 4: 17-23, 1994.
 - 36 - KOKKI H: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain. A focus on children. *Pediatr Drugs*; 5: 103-123, 2003.
 - 37 - KAUFMANN WE, WORLEY PF, PEGG J et al: COX-2, a synaptically induced enzyme, is expressed by excitatory neurons at postsynaptic sites in rat cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*; 93: 2317-2321, 1996.
 - 38 - LIPSKY PE: The clinical potential of cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med*; 106 (Suppl 5B): 51-57, 1999.
 - 39 - KATZ J: Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Can J Anaesth*; 48: 105-114, 2001.
 - 40 - MEADE EA, SMITH WL, DeWITT DL: Differential inhibition of prostaglandins endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isoenzymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem*; 268: 6610-6614, 1993.
 - 41 - STICHTENOTH DO, FRÖLICH JC: The second generation of COX-2 inhibitors. What advantages do the newest offer? *Drugs*; 63: 33-45, 2003.
 - 42 - BOMBARDIER C, LAINE L, REICIN A et al: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*; 343: 1520-1528, 2000.
 - 43 - LICHTENBERGER LM, GRAZIANI LA, DIAL EJ et al: Role of surface-active phospholipids in gastric cytoprotection. *Science*; 219: 1327-1329, 1983.

- 44 - SMALLEY WE, GRIFFIN MR: The risks and costs of upper gastrointestinal disease attributable to NSAIDs. *Gastroenterol. Clin. North Am*; 25: 373-396, 1996.
- 45 - WOLFE MM, LICHTENSTEIN DR, SINGH G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*; 340: 1888-1899, 1999.
- 46 - CHAN FKL, HUNG LCT, SUEN BY et al: Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*; 347: 2104-2110, 2002.
- 47 - LAINE L: Gastrointestinal safety of coxibs and outcomes studies: what's the verdict? *J Pain & Symptom Manag*; 23: (4s): S5-S10, 2002.
- 48 - HARRIS RC, McKANNA JA, AKAI Y et al: Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest*; 94: 2504-2510, 1994.
- 49 - KÖMHOFF M, GRÖNE HJ, KLEIN T et al: Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in the adult and fetal human kidney: implication for renal function. *Am J Physiol*; 272, (4 Pt 2): F460-F468, 1997.
- 50 - KHAN KN, VENTURINI CM, BUNCH RT et al: Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: implications in nonsteroidal anti-inflammatory drug-related nephrotoxicity. *Toxicol Pathol*; 26: 612-620, 1998.
- 51 - BRATER DC, HARRIS C, REDFERN JS et al: Renal effects of COX-2 selective inhibitors. *Am J Nephrol*; 21: 1-15, 2001.
- 52 - POWER I, CUMMING AD, PUGH GC: Effect of diclofenac on renal function and prostacyclin generation after surgery. *Br J Anaesth*; 69: 451-456, 1992.
- 53 - PERNEGER TV, WHELTON PK, KLAG MJ: Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*; 331: 1675-1679, 1994.
- 54 - DE BROE ME, ELSEVIERS MM: Analgesic nephropathy. *N Engl J Med*; 338: 446-452, 1998.
- 55 - KIM YK, HWANG MY, WOO JS et al: Effect of arachidonic acid metabolic inhibitors on hypoxia/reoxygenation-induced renal cell injury. *Ren Fail*; 22:143-57, 2000.
- 56 - MØINICHE S, RØMSING J, DAHL JB et al: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*; 96: 68-77, 2003.

- 57 - LEE WM: Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*; 333: 1118-1127, 1995.
- 58 - KATSINELOS P, KATSOS I, PATSIAOURA K et al: Tenoxicam-associated hepatic injury: a case report and review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 9: 403-406, 1997.
- 59 - FORREST JB, CAMU F, GREER IA et al: Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth*; 88: 227-233, 2002.
- 60 - GRAY PA, WARNER TD, VOJNOVIC I et al: Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cyclo-oxygenase and lipooxygenase activity in whole blood from aspirin-sensitive asthmatics vs healthy donors. *Br J Pharmacol*; 137: 1031-1038, 2002.
- 61 - QUIRALTE J, SÁENZ DE SAN PEDRO B; FLORIDO JJ: Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib in patients with NSAID-induced cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 89: 63-66, 2002.
- 62 - ASERO R: Chronic urticaria with multiple NSAID intolerance: is tramadol always a safe alternative analgesic? *J Investig Allergol Clin Immunol*; 13: 56-59, 2003.
- 63 - WEINBLATT ME: Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicity: increased risk in the elderly. *Scand J Rheumatol*; (Suppl.91): 9-17, 1991.
- 64 - SAWDY RJ, LYE S, FISK NM et al: A double-blind randomized study of fetal side effects during and after the short-term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*; 188: 1046-1051, 2003.
- 65 - ZENKER M, KLINGE J, KRÜGER C et al: Severe pulmonary hypertension in a neonate caused by premature closure of the ductus arteriosus following maternal treatment with diclofenac: a case report. *J Perinat Med*; 26: 231-234, 1998.
- 66 - SIMBI KA, SECCHIERI S, RINALDO M et al: In utero ductal closure following near-term maternal self-medication with nimesulide and acetaminophen. *J Obstet Gynaecol*; 22: 440-441, 2002.
- 67 - CATELLA-LAWSON F, CROFFORD LJ: Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med*; 110 (Suppl 3A): 28S-32S, 2001.
- 68 - MUKHERJEE D, NISSEN SE, TOPOL EJ: Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*; 286: 954-959, 2001.
- 69 - REUBEN SS, STEINBERG R: Gastric perforation associated with the use of celecoxib. *Anesthesiology*; 91: 1548-1549, 1999.
- 70 - MOHAMMED S, CROOM DW 2^d: Gastropathy due to celecoxib, a

- cyclooxygenase-2 inhibitor. *New Engl J Med*; 340: 2005-2006, 1999.
- 71 - MIZUNO H, SAKAMOTO C, MATSUDA K et al: Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in the mice. *Gastroenterology*; 112: 387-397, 1997.
- 72 - TAKAHASHI S, SHIGETA J, KOBAYASHI N, OKABE S: Localization of cyclooxygenase-2 and regulation of its expression in gastric ulcers in rats (abstract). *Gastroenterology*; 114: A303, 1998.
- 73 - JACKSON LM, WU K, MAHIDA YR et al: COX-1 expression in human gastric mucosa infected with *Helicobacter pylori*. Constitutive or induced? (abstract). *Gastroenterology*; 114: A160, 1998.
- 74 - WALLACE JL, BAK A, McKNIGHT W et al: Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: implications for gastrointestinal toxicity. *Gastroenterology*; 115: 101-109, 1998.
- 75 - STUBBE J, JENSEN BL, BACHMANN S et al: Cyclooxygenase-2 contributes to elevated renin in the early postnatal period in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; 284: R1179-1189, 2003.
- 76 - CHOY EH, SCOTT DL: Drug treatment of rheumatic diseases in the 1990s. Achievements and future developments. *Drugs*; 53: 337-348, 1997.
- 77 - YEOMANS ND, TULASSAY Z, JUHÁSZ L et al: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*; 338: 719-726, 1998.
- 78 - HAWKEY CJ, KARRASCH JA, SZCZEPAŃSKI L et al: Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*; 338: 727-734, 1998.
- 79 - GIOVANNETTI M, MACHADO MA, BORRELLI Jr M et al: Necrose tecidual: efeito colateral do diclofenaco de sódio, relato de casos e discussão da fisiopatologia. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*; 48: 39-42, 1993.
- 80 - PILLANS PI, O'CONNOR N: Tissue necrosis and necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. *Ann Pharmacother*; 29: 264-266, 1995.
- 81 - ROWAN JA, NORTH RA: Necrotizing fasciitis in the puerperium. *Am J Obstet Gynecol*; 173: 241-242, 1995.
- 82 - RYGNESTAD T, KVAM AM: Streptococcal myositis and tissue necrosis with intramuscular administration of diclofenac (Voltaren). *Acta Anaesthesiol Scand*; 39: 1128-1130, 1995.
- 83 - VERFAILLIE G, KNAPE S, CORNE L: A case of fatal necrotizing fasciitis

- after intramuscular administration of diclofenac. *Eur J Emerg Med*; 9: 270-273, 2002.
- 84 - GRAHAM DY: NSAIDs, *Helicobacter pylori*, and Pandora's box. *N Engl J Med*; 347: 2162-2164, 2002.
- 85 - HELFGOTT SM, SANDBERG-COOK J, ZAKIM D et al: Diclofenac-associated hepatotoxicity. *JAMA*; 264: 2660-2662, 1990.
- 86 - OUELLETTE GS, SLITZKY BE, GATES JA et al: Reversible hepatitis associated with diclofenac. *J Clin Gastroenterol*; 13: 205-210, 1991.
- 87 - HICKEY EJ, RAJE RR, REID VE et al: Diclofenac induced in vivo nephrotoxicity may involve oxidative stress-mediated massive genomic DNA fragmentation and apoptotic cell death. *Free Radic Biol Med*; 31: 139-152, 2001.
- 88 - CHANG DJ, DESJARDINS PJ, CHEN E et al: Comparison of the analgesic efficacy of rofecoxib and enteric-coated diclofenac sodium in the treatment of postoperative dental pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther*; 24: 490-503, 2002.
- 89 - OZTEKIN S, HEPAGUSLAR H, KAR AA et al: Preemptive diclofenac reduces morphine use after remifentanil-based anaesthesia for tonsillectomy. *Paediatr Anaesth*; 12: 694-699, 2002.
- 90 - ELHAKIM M, KHALAFALLAH Z, EL-FATTAH HA et al: Ketamine reduces swallowing-evoked pain after paediatric tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*; 47: 604-609, 2003.
- 91 - MUNRO HM, WALTON SR, MALVIYA S et al: Low-dose ketorolac improves analgesia and reduces morphine requirements following posterior spinal fusion in adolescents. *Can J Anaesth*; 49: 461-466, 2002.
- 92 - PIERI M, MEACCI L, SANTINI L et al: Control of acute pain after major abdominal surgery in 585 patients given tramadol and ketorolac by intravenous infusion. *Drugs Exp Clin Res*; 28: 113-118, 2002.
- 93 - STROM BL, BERLIN JA, KINMAN JL et al: Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding: a postmarketing surveillance study. *JAMA*; 275: 376-382, 1996.
- 94 - CHOO V, LEWIS S: Ketorolac doses reduced. *Lancet*; 342: 109, 1993.
- 95 - EISENACH JC, CURRY R, HOOD DD et al: Phase I safety assessment of intrathecal ketorolac. *Pain*; 99: 599-604, 2002.
- 96 - CONKLIN DR, EISENACH JC: Intrathecal ketorolac enhances antinociception from clonidine. *Anesth Analg*; 96:191-194, 2003.
- 97 - PAW TJG, PAECH MJ, EVANS SF: The effect of intravenous ketorolac on opioid requirement and pain after cesarean delivery. *Anesth Analg*;

- 92: 1010-1014, 2001.
- 98 - MAULEÓN D, ARTIGAS R, GARCÍA ML et al: Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs*; 52 (Suppl 5): 24-45, 1996.
- 99 - WECHTER WJ: Dexketoprofen trometamol. *J Clin Pharmacol*; 38 (Suppl 12): 1S-2S, 1998.
- 100 - IOHOM G, WALSH M, HIGGINS G et al: Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and antiinflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth*; 88: 520-526, 2002.
- 101 - JAMALI F, BROCKS DR: Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet*; 19: 197-217, 1990.
- 102 - EVANS AM: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the profens: enantioselectivity, clinical implications, and special reference to S(+)-ibuprofen. *J Clin Pharmacol*; 36: 7S-15S, 1996.
- 103 - NIKANNE E, KOKKI H, TUOVINEN K: I.v. perioperative ketoprofen in small children during adenoidectomy. *Br J Anaesth*; 78: 24-27, 1997.
- 104 - TANAKA PP: Estudo comparativo entre o modelo de analgesia com morfina controlada pelo paciente com cetoprofeno e dipirona no pós-operatório de colecistectomia. *Rev Bras Anesthesiol*; 48: 191 - 197, 1998.
- 105 - DIDAILLER JL, DOMINICI L, DIB M et al: The analgesic efficacy and tolerance of ketoprofen (100 mg) combined with morphine in patient-controlled analgesia after orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol*; 17: 459-460, 2000.
- 106 - SILVANTO M, LAPPI M, ROSENBERG PH: Comparison of the opioid-sparing efficacy of diclofenac and ketoprofen for 3 days after knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*; 46: 322-328, 2002.
- 107 - OLKKOLA KT, BRUNETTO AV, MATTILA MJ: Pharmacokinetics of oxicam nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Clin Pharmacokinet*; 26: 107-120, 1994.
- 108 - KÖNIG W, BROM J, SCHÖNFELD W et al: Effect of tenoxicam and indomethacin on the release of histamine, prostaglandin E₂ and leucotrienes from various cells. *Arzneimittelforschung*; 37: 296-299, 1987.
- 109 - SACERDOTE P, PANERAI AE: Effect of tenoxicam and indomethacin on the chemotaxis induced by substance P and interleukin-8 on human monocytes and polymorphonuclear cells. *Int J Tissue React*; 15: 175-180, 1993.
- 110 - HASÇELIK G, SENER B, HASÇELIK Z: Effect of some anti-

- inflammatory drugs on human neutrophil chemotaxis. *J Int Med Res*; 22: 100-106, 1994.
- 111 - HASÇELIK Z, HASÇELIK G, CELIKER R et al: Effects of tenoxicam on neutrophil chemotaxis in rheumatoid arthritis and healthy controls. *Clin Rheumatol*; 13: 98-102, 1994.
- 112 - COLLI S, COLOMBO S, TREMOLI E et al: Effects of tenoxicam on superoxide anion formation, beta-glucuronidase release and fMLP binding in human neutrophils: comparison with other NSAIDs. *Pharmacol Res*; 23: 367-379, 1991.
- 113 - MAFFEI FACINO RM, CARINI M, SAIBENE L: Scavenging of free radicals by tenoxicam: a participating mechanism in the antirheumatic/antiinflammatory efficacy of the drug. *Arch Pharm (Weinheim)*; 329: 457-463, 1996.
- 114 - BLAKE DW, BJORKSTEN AR, LIBRERI FC: Oral tenoxicam for peripheral orthopaedic surgery: a pharmacokinetic study. *Anaesth Intensive Care*; 25: 142-146, 1997.
- 115 - NILSEN OG: Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. *Clin Pharmacokinet*; 26: 16-43, 1994.
- 116 - VANDERMEULEN EP, van AKEN H, SCHOLTES JL et al: Intravenous administration of tenoxicam 40 mg for post-operative analgesia: a double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Eur J Anaesthesiol*; 14: 250-257, 1997.
- 117 - MERRY AF, SIDEBOTHAM DA, MIDDLETON NG et al: Tenoxicam 20 mg or 40 mg after thoracotomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anaesth Intensive Care*; 30: 160-166, 2002.
- 118 - SUTHERLAND CJ, MONTGOMERY JE, KESTIN IG: A comparison of intramuscular tenoxicam with intramuscular morphine for pain relief following tonsillectomy in children. *Paediatr Anaesth*; 8: 321-324, 1998.
- 119 - BELZARENA SD: Tenoxicam venoso para prevenção da dor pós-operatória em cirurgia abdominal superficial. *Rev Bras Anesthesiol*; 44: 103-107, 1994.
- 120 - ELHAKIM M, NAFIE M: I.v. tenoxicam for analgesia during caesarean section. *Br J Anaesth*; 74: 643-646, 1995.
- 121 - BELZARENA SD: Tenoxicam venoso para analgesia pós-operatória em colecistectomia videolaparoscópica comparado entre placebo, 20 e 40 mg de tenoxicam. *Rev Bras Anesthesiol*; 48: 7-13, 1998.
- 122 - EGGERS KA, JENKINS BJ, POWER I: Effect of oral and i.v. tenoxicam

- in postoperative pain after total knee replacement. *Br J Anaesth*; 83: 876-881, 1999.
- 123 - HSU HW, CHENG YJ, CHEN LK et al: Differential analgesic effect of tenoxicam on the wound pain and uterine cramping pain after cesarean section. *Clin J Pain*; 19: 55-58, 2003.
- 124 - CATELLA-LAWSON F, REILLY MP, KAPOOR SC et al: Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*; 345: 1809-1817, 2001.
- 125 - PAVY T, MEDLEY C, MURPHY DF: Effect of indomethacin on pain relief after thoracotomy. *Br J Anaesth*; 65: 624-627, 1990.
- 126 - MURPHY DF, MEDLEY C: Preoperative indomethacin for pain relief after thoracotomy: comparison with postoperative indomethacin. *Br J Anaesth*; 70: 298-300, 1993.
- 127 - FLEISCHMANN R, IQBAL I, SLOBODIN G: Meloxicam. *Expert Opin Pharmacother*; 3: 1501-1512, 2002.
- 128 - SINGLA AK, CHAWLA M, SINGH A: Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects - an update. *J Pharm Pharmacol*; 52: 467-486, 2000.
- 129 - KALAJDZIC T, FAOUR WH, HE QW et al: Nimesulide, a preferential cyclooxygenase 2 inhibitor, suppresses peroxisome proliferator-activated receptor induction of cyclooxygenase 2 gene expression in human synovial fibroblasts: evidence for receptor antagonism. *Arthritis Rheum*; 46: 494-506, 2002.
- 130 - COSCARELLI S, SCARICABAROZZI I, NAVA ML et al: A comparison of nimesulide and ketoprofen in the prevention and treatment of painful postoperative inflammatory complications of ear, nose and throat surgery. *Drugs*; 46 (Suppl 1): 174-176, 1993.
- 131 - THOMPSON JP, SHARPE P, KIANI S et al: Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth*; 84: 151-154, 2000.
- 132 - RØMSING J, MYSAGER S, VILMANN P et al: Postoperative analgesia is not different after local vs systemic administration of meloxicam in patients undergoing inguinal hernia repair. *Can J Anaesth*; 48: 978-984, 2001.
- 133 - MCCRORY C, DIVINEY D, MORIARTY J et al: Comparison between repeat bolus intrathecal morphine and an epidurally delivered bupivacaine and fentanyl combination in the management of post-thoracotomy pain with or without cyclooxygenase inhibition. *J*

- Cardiothorac Vasc Anesth*; 16: 607-611, 2002.
- 134 - BOELSTERLI UA: Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf*; 25: 633-648, 2002.
- 135 - RODRIGO L, DE FRANCISCO R, PÉREZ-PARIENTE JM et al: Nimesulide-induced severe hemolytic anemia and acute liver failure leading to liver transplantation. *Scand J Gastroenterol*; 37: 1341-1343, 2002.
- 136 - TRAVERSA G, BIANCHI C, da CAS R et al: Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*; 327: 18-22, 2003.
- 137 - CHEER SM, GOA KL: Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs*; 61: 1133-1141, 2001.
- 138 - CAMU F, BEECHER T, RECKER DP et al: Valdecoxib, a COX-2-specific inhibitor, is an efficacious, opioid-sparing analgesic in patients undergoing hip arthroplasty. *Am J Ther*; 9: 43-51, 2002.
- 139 - DESJARDINS PJ, GROSSMAN EH, KUSS ME et al: The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively. *Anesth Analg*; 93: 721-727, 2001.
- 140 - BARTON SF, LANGELAND FF, SNABES MC et al: Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. *Anesthesiology*; 97: 306-314, 2002.
- 141 - OTT E, NUSSMEIER NA, DUKE PC et al: Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 125: 1481-1492, 2003.
- 142 - NOVECK RJ, LAURENT A, KUSS M et al: The COX-2 specific inhibitor, parecoxib sodium, does not impair platelet function in healthy elderly and nonelderly subjects: two randomized, controlled trials. *Clin Drug Invest*; 21: 465-476, 2001.
- 143 - HARRIS SI, KUSS M, HUBBARD RC et al: Upper gastrointestinal safety evaluation of parecoxib sodium, a new parenteral cyclooxygenase-2-specific inhibitor, compared with ketorolac, naproxen, and placebo. *Clin Ther*; 23: 1422-1428, 2001.
- 144 - STOLTZ RR, HARRIS SI, KUSS M et al: Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects. *Am J Gastroenterol*; 97: 65-71, 2002.

- 145 - RASSMUSSEN GL, STECKNER K, HOGUE C et al: Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery. *Am J Orthop*; 31: 336-343, 2002.
- 146 - MALAN TP, MARSH G, HAKKI SI et al: Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase 2 selective inhibitor, improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip arthroplasty. *Anesthesiology*; 98: 950-956, 2003.
- 147 - TANG J, LI S, WHITE PF et al: Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. *Anesthesiology*; 96: 1305-1309, 2002.
- 148 - HUBBARD RC, NAUMANN TM, TRAYLOR L et al: Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth*; 90: 166-172, 2003.
- 149 - NG A, SMITH G, DAVIDSON AC: Analgesic effects of parecoxib following total abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth*; 90: 746-749, 2003.
- 150 - MCMURRAY RW, KARDY KJ: Cox-2 inhibitors: today and tomorrow. *Am J Med Sci*; 323: 181-189, 2002.
- 151 - GEIS GS: Update on clinical developments with celecoxib, a new specific COX-2 inhibitor: what can we expect? *J Rheumatol*; 26 (Suppl 56): 31-36, 1999.
- 152 - GIMBEL JS, BRUGGER A, ZHAO W et al: Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone/acetaminophen in the treatment of pain after ambulatory orthopedic surgery in adults. *Clin Ther*; 23: 228-241, 2001.
- 153 - REICIN A, BROWN J, JOVE M et al: Efficacy of single-dose and multidose rofecoxib in the treatment of post-orthopedic surgery pain. *Am J Orthop*; 30: 40-48, 2001.
- 154 - REUBEN SS, BHOPATKAR S, MACIOLEK H et al: The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg*; 94: 55-59, 2002.
- 155 - COCHRANE DJ, JARVIS B, KEATING GM: Etoricoxib. *Drugs*; 62: 2637-2651, 2002.
- 156 - DUNCAN MR, CAPELL HA: Etoricoxib in the treatment of chronic pain. *Int J Clin Pract*; 57: 315-318, 2003.
- 157 - PATRIGNANI P, CAPONE ML, TACCONELLI S: Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor. *Expert Opin*

- Pharmacother*; 4: 265-284, 2003.
- 158 - ZYLBER-KATZ E, GRANIT L, LEVY M: Plasma protein binding of dypirone metabolites in man. *Eur J Clin Pharmacol*; 29: 67-71, 1985.
- 159 - LEVY M, ZYLBER-KATZ E, ROSENKRANZ B: Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites. *Clin Pharmacokinet*; 28: 216-234, 1995.
- 160 - WEITHMANN KU, ALPERMANN HG: Biochemical and pharmacological effects of dipyrone and its metabolites in model systems related to arachidonic acid cascade. *Arzneimittel-Forschung*; 35: 947-952, 1985.
- 161 - CAMPOS C, de GREGORIO R, GARCÍA-NIETO R et al: Regulation of cyclooxygenase activity by metamizole. *Eur J Pharmacol*; 378: 339-347, 1999.
- 162 - ROHDEWALD P, NEDDERMANN E: Dosisabhaangigkeit der analgetischen Wirkung von Metamizol. *Anaesthesist*; 37: 150-155, 1988.
- 163 - STEFFEN P, SCHUHMACHER I, WEICHEL T et al: Untersuchungen zum differenzierten Einsatz von Nichtopioiden zur postoperativen Analgesie I. Quantifizierung des analgetischen Effektes von Metamizol mittels der patientenkontrollierten Analgesie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*; 31: 143-147, 1996.
- 164 - STEFFEN P, DRÜCK A, KRINN E et al: Untersuchungen zum differenzierten Einsatz von Nichtopioiden zur postoperativen Analgesie II. Quantifizierung des analgetischen Effektes der Kombination von Metamizol plus Diclofenac mittels der patientenkontrollierten Analgesie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*; 31: 216-221, 1996.
- 165 - TEMPEL G, VON HUNDELSHAUSEN B, REEKER W: The opiate-sparing effect of dipyrone in post-operative pain therapy with morphine using a patient-controlled analgesic system. *Intensive Care Med*; 22: 1043-1047, 1996.
- 166 - TORRES LM, RODRÍGUEZ MJ, MONTERO A et al: Efficacy and safety of dipyrone versus tramadol in the management of pain after hysterectomy: a randomized, double-blind, multicenter study. *Reg Anesth Pain Med*; 26: 118-124, 2001.
- 167 - MURIEL-VILLORIA C, ZUNGRI-TELO E, DIAZ-CURIEL M et al: Comparison of the onset and duration of the analgesic effect of dipyrone, 1 or 2 g, by the intramuscular or intravenous route, in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol*; 48: 103-107, 1995.
- 168 - BIGAL ME, BORDINI CA, SPECIALI JG: Intravenous metamizole

- (Dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache: a placebo controlled study. *Cephalalgia*; 21: 90-95, 2001.
- 169 - SCHUG SA, ZECH D, DÖRR U: Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage*; 5: 27-32, 1990.
- 170 - RODRIGUEZ M, BARUTELL C, RULL M et al: Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral morphine for cancer pain. *Eur J Cancer*; 30A: 584-587, 1994.
- 171 - LAL A, PANDEY K, CHANDRA P et al: Dipyrone for treatment of post-operative pain. *Anaesthesia*; 28: 43-47, 1973.
- 172 - STANKOW G, SCHMIEDER G, LECHNER FJ et al: Observer-blind multicentre study with dipyrone versus tramadol in postoperative pain. *Eur J Pain*; 16: 56-63, 1995.
- 173 - POSSO I, ABRAMOFF S, CRISCUOLO D: Comparative double-blind randomized study of the analgesic effect of three doses of dipyrone upon pain following abdominal surgery. Abstracts. *IASP 8th World Congress on Pain. August 17-22, 1996, Vancouver, British Columbia, Canada.*
- 174 - AVELLANEDA C, GOMEZ A, RUBIO MM et al: The effect of a single intravenous dose of metamizole 2g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *Eur J Anaesthesiol*; 17: 85-90, 2000.
- 175 - STEFFEN P, SEELING W, REISER A et al: Differential indications for non-opioids for postoperative analgesia III. Analgesic effect of perioperative administration of metamizole plus diclofenac after spinal anesthesia. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*; 32: 496-501, 1997.
- 176 - ARELLANO F, SACRISTÁN JA: Metamizole: reassessment of its therapeutic role. *Eur J Clin Pharmacol*; 38: 617-619, 1990.
- 177 - KAUFMAN DW, KELLY JP, LEVY M et al: "The Drug Etiology of Agranulocytosis and Aplastic Anemia". Oxford University Press, New York, 1991.
- 178 - OUELLET M, PERCIVAL MD: Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Arch Biochem Biophys*; 387: 273-280, 2001.
- 179 - PEDUTO VA, BALLABIO M, STEFANINI S: Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*; 42: 293-298, 1998.
- 180 - HAHN TW, MOGENSEN T, LUND C et al: Analgesic effect of i.v.

- paracetamol: possible ceiling effect of paracetamol in postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand*; 47: 138-145, 2003.
- 181 - BROMER MQ, BLACK M: Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*; 7: 351-367, 2003.
- 182 - LEWIS JH: The rational use of potentially hepatotoxic medications in patients with underlying liver disease. *Expert Opin Drug Saf*; 1: 159-172, 2002.
- 183 - KURTOVIC J, RIORDAN SM: Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage. *J Intern Med*; 253: 240-243, 2003.
- 184 - ABEBE W: Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J Clin Pharm Ther*; 27: 391-401, 2002.
- 185 - FORED CM, EJERBLAD E, LINBLAD P et al: Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med*; 345: 1801-1808, 2001.
- 186 - GARCÍA-RODRÍGUEZ LA, HERNÁNDEZ-DÍAZ S: Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*; 12: 570-576, 2001.

Farmacologia

Agonistas α_2 - Adrenérgicos

Túlio César Azevedo Alves, TSA/SBA*
José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA/SBA**
Vanessa Alves Costa***

Introdução

Uma interessante e promissora linha de pesquisa vem desenvolvendo uma série de agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos para uso em anestesiologia, terapia intensiva e terapia antálgica. Embora os anesthesiologistas veterinários já utilizem alguns desses compostos há mais de duas décadas, como a xilazina e a medetomidina, somente agora, a clonidina e, mais recentemente, a dexmedetomidina e o mivazerol, drogas desse grupo, começam a ser utilizadas no homem, na

* Professor Titular da Disciplina de Farmacologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). Responsável pelo CET/SBA da AOSID. Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Terapia Antálgica e Cuidados Paliativos da EBMSP.

** Professor Titular do CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP

*** Bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia - FAPESB

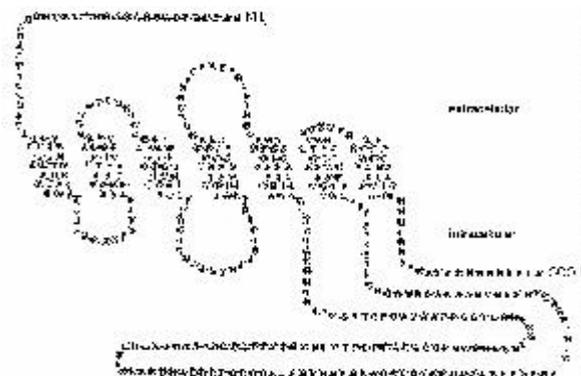
prática clínica, como adjuvantes da anestesia, sedação em unidade de terapia intensiva e controle da dor. Inicialmente, a clonidina foi introduzida como descongestionante nasal e depois como medicação anti-hipertensiva, mas, por promover sedação, hipnose e analgesia, começou a ser utilizada por anestesiológicos europeus, no início da década de 1990, na medicação pré-anestésica, na anestesia geral e em anestésias raquídeas, assim como para o controle da dor oncológica.

Mecanismo de Ação

Ao contrário dos analgésicos opióides, que foram introduzidos na prática clínica antes do conhecimento dos receptores ou dos seus mecanismos moleculares de ação, os agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos foram introduzidos na prática clínica, após estudos extensivos da biologia dos seus receptores, sua localização e suas funções¹.

Os receptores adrenérgicos foram classificados, inicialmente por Ahlquist (1948), em alfa (α) e beta (β). O desenvolvimento de antagonistas seletivos dos receptores alfa resultou na divisão destes em dois subtipos: alfa 1 (α_1) e alfa 2 (α_2) (Figura 1). A prazosina bloqueia seletivamente os receptores α_1 , enquanto a ioimbina bloqueia seletivamente os receptores α_2 ¹.

Figura 1 - Estrutura e organização do receptor α_{2A} -adrenérgico



Duas nomenclaturas distintas reconhecem a existência de pelo menos três subtipos de receptores α_2 : a nomenclatura baseada em estudos farmacológicos (α_2A , α_2B e α_2C) e a nomenclatura baseada em estudos de biologia molecular (α_2c_2 , α_2c_4 , α_2c_{10})². Esta última nomenclatura utiliza o critério da localização cromossômica do gene para o subtipo do receptor. Os α_2 -receptores podem ser pré ou pós-sinápticos. Os pré-sinápticos regulam a liberação de noradrenalina e ATP através de mecanismo de retroalimentação negativo. Assim, quando ativados por α_2 -agonistas inibem a liberação de noradrenalina. Já a ativação dos α_2 -receptores pós-sinápticos situados na musculatura lisa dos vasos promove vasoconstricção. Os α_2 -receptores são encontrados no sistema nervoso central e periférico. São encontrados, também, em tecidos não-neuronais, como plaquetas, fígados, pâncreas, rim, olhos, onde exercem funções fisiológicas específicas. Os receptores α_2 estão funcionalmente ligados a uma proteína G intermediária. Essa proteína possui três subunidades denominadas alfa, beta e gama. Diferenças na seqüência de aminoácidos da subunidade alfa dão origem a mais de 20 espécies de proteínas G. Pelo menos quatro diferentes espécies estão funcionalmente ligadas aos receptores α_2 , incluindo a G_{i1} , G_{i2} , G_{i3} e G_o . Essas proteínas, responsáveis pela sinalização celular, acoplam o adrenoceptor α_2 aos seus sistemas efetores, que podem ser um canal iônico ou uma enzima³⁻⁶. Os mecanismos moleculares de ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos têm sido tema de vários estudos. Quando ativados por um agonista, os α_2 -adrenoceptores inibem a enzima adenilato-ciclase, com diminuição subsequente de AMP cíclico (AMPc) intracelular⁷⁻¹⁰. A diminuição dos níveis de AMPc (segundo mensageiro) parece atenuar a ativação das proteínas-alvo reguladoras, ao impedir sua fosforilação¹¹. Mudanças no estado de fosforilação alteram a resposta biológica da célula^{4, 12}. Em muitos casos, porém, a diminuição da produção de AMPc não é suficiente para mediar os efeitos dos α_2 -adrenoceptores. Um outro mecanismo efetor é o efluxo de potássio (K^+) através de um canal ativado; essa alteração na condutância da membrana ao íon K^+ pode hiperpolarizar a membrana excitável e suprimir a descarga neuronal^{4,6,12-14}. A ativação dos α_2 -adrenoceptores pré-sinápticos

pode, ainda, bloquear a entrada de cálcio no terminal nervoso. Esta ação pode ser responsável pelos efeitos inibitórios que os agonistas α_2 exercem sobre a exocitose de neurotransmissores, como a nora-drenalina⁶.

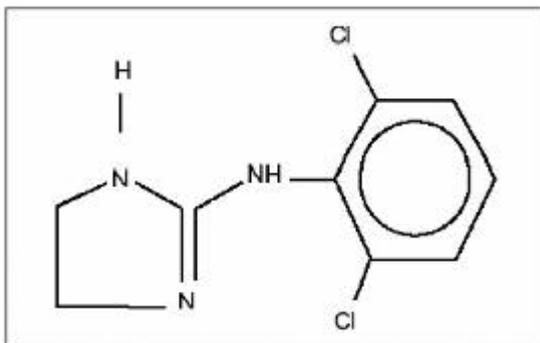
Apesar das evidências que apóiam a teoria da ocupação dos receptores α_2 -adrenérgicos, não se exclui a participação de outros mecanismos de ação para os efeitos farmacológicos da clonidina. Recentemente, têm-se alcançado progressos substanciais na caracterização das propriedades e funções farmacológicas dos receptores imidazolínicos¹⁵. Provavelmente, o avanço mais importante deveu-se à identificação da agmatina como ligante endógeno dos receptores imidazolínicos I_1 e I_2 ¹⁶. Algumas drogas, com atividade agonista sobre os receptores I_1 , estão sendo usadas como anti-hipertensivas. Acredita-se que o mecanismo de ação desses fármacos deve-se à ativação dos receptores I_1 no sistema nervoso central¹⁷.

Os receptores I_1 têm elevada afinidade para diversos agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos, incluindo a clonidina, rilmenidina, tizanidina e moxonidina. Em muitos casos, a estimulação dos receptores I_1 e α_2 -adrenérgicos produz respostas fisiológicas semelhantes¹⁸⁻²⁰. As evidências indicam que a atividade hipotensora da clonidina e outras imidazolininas é mediada pelos receptores imidazolínicos, existindo boa correlação entre o grau de hipotensão e o número de receptores imidazolínicos ocupados, mas não com o de α_2 -receptores²⁰.

Farmacocinética

Os agonistas α_2 -adrenérgicos estão divididos em três grupos: imidazolininas, feniletilaminas e oxalozepinas. A clonidina, um composto imidazolínico (Figura 2), é um agonista parcial dos receptores α_2 -adrenérgicos, exibindo seletividade de 200:1 para os receptores α_2 , em relação aos receptores α_1 -adrenérgicos²¹.

Após administração por via oral, a absorção da clonidina é rápida, entre 20 a 30 minutos, e quase completa (70% a 80%), atingindo nível sérico máximo dentro de 60 a 90 minutos²². Em função da alta lipossolubilidade, atravessa a barreira hemato-encefálica, distribuindo-

Figura 2 - Estrutura Química da Clonidina

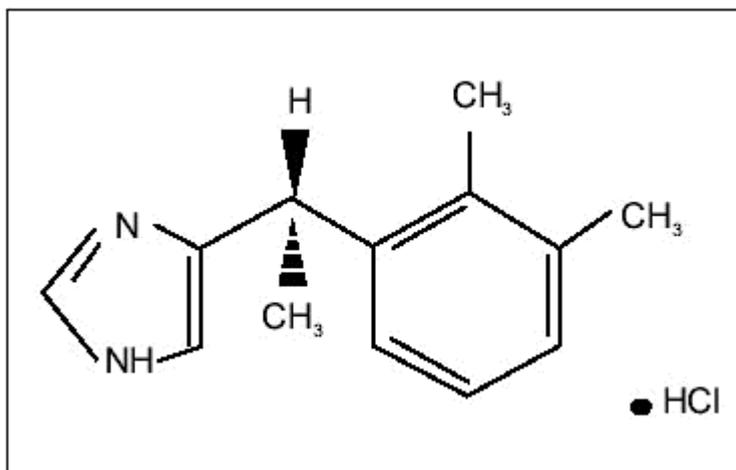
do-se amplamente no sistema nervoso central, onde interage com receptores α_2 -adrenérgicos, em nível espinal e supra-espinal. Apresenta grande volume de distribuição (2 l/kg). A meia-vida de eliminação varia de 9 a 12 horas²³. Pelo menos metade da dose administrada pode ser recuperada de modo inalterado na urina, podendo-se verificar aumento da meia-vida do fármaco na presença de insuficiência renal²²; a outra metade é metabolizada no fígado, em metabólitos inativos²⁴. Pode, também, ser utilizada por via retal, em crianças, com biodisponibilidade de 95%²⁵.

Após administração por via peridural, a clonidina é rapidamente absorvida, atingindo pico de concentração plasmática em torno de 30 minutos²⁶, coincidente com o nível máximo de analgesia. A meia-vida de eliminação é lenta, cerca de 13 horas, comparada com a duração de três a cinco horas do efeito analgésico. No entanto, existe correlação muito forte entre a concentração desse fármaco no fluido cérebro-espinal e a duração da analgesia²⁶. A clonidina também tem sido administrada no espaço subaracnóideo, onde produz efeitos mais intensos e seletivos do que aqueles observados com doses semelhantes no espaço peridural²⁷.

A dexmedetomidina (Figura 3), o enantiômero dextrógiro da medetomidina, é o protótipo dos agonistas α_2 -adrenérgicos superseletivos. Esse composto está sendo desenvolvido para uso clínico por via venosa, com uma relação de seletividade de α_2 para α_1

de 1650:1^{21,28}. A alta seletividade pode ser útil quando as ações sobre os receptores α_1 se opõem àquelas sobre os receptores α_2 , como na produção de analgesia no *locus coeruleus*^{21, 29}. Estudos em animais^{30, 31} mostram que a dexmedetomidina, por via venosa, reduz, em mais de 95%, a concentração alveolar mínima do halotano, indicando que pode produzir estado anestésico, isoladamente.

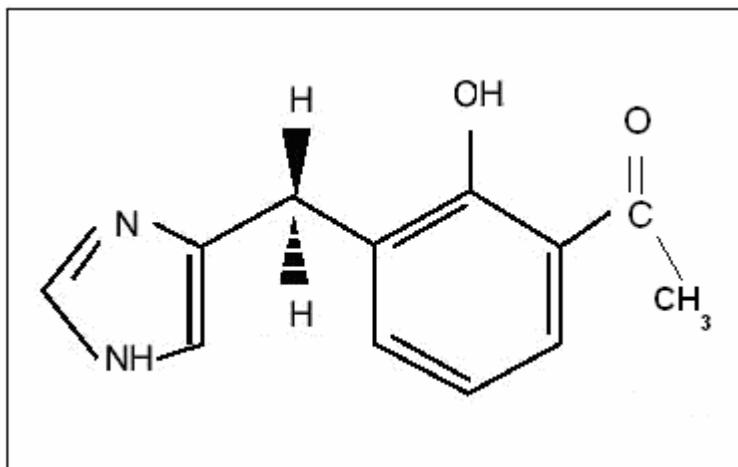
Figura 3 - Estrutura Química da Dexmedetomidina



Ainda não é bem conhecido, no homem, o metabolismo da dexmedetomidina. Acredita-se que essa droga seja inicialmente hidroxilada e, após, dehidrogenada, formando um derivado do ácido carboxílico, sendo eliminada do organismo por glicuronidação. Apresenta alta porcentagem (90%) de ligação protéica³². A dexmedetomidina apresenta efeitos importantes nos parâmetros cardiovasculares, que parecem influenciar a sua própria farmacocinética. Assim, em doses maiores, provoca vasoconstrição importante, o que, provavelmente, reduz o seu volume de distribuição. Por isso, essa droga não apresenta perfil farmacocinético linear³². Considerando-se que o nível plasmático terapêutico da droga deve ficar na faixa de 0,5 a 1,0 ng.ml⁻¹, os parâmetros farmacocinéticos, dentro dessa faixa, são melhores descritos em um modelo tricompartmental³². Sua meia-vida contexto pertinen-

te, relacionada ao tempo de infusão, é de 4 minutos, após 10 minutos de infusão, e de 250 minutos, após 8 horas de infusão. Por via muscular (deltóide), a dexmedetomidina, na dose de $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, apresenta biodisponibilidade de 73%, atingindo pico de concentração plasmática de $0,8 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ em 15 minutos³². O mivazerol (Figura 4) é um derivado imidazoliníco α_2 -agonista superseletivo, que está sendo utilizado na Europa, em estudos clínicos iniciais, em pacientes com doença coronariana, para se verificar a sua utilidade durante e após a anestesia.

Figura 4 - Estrutura Química do Mivazerol



Ações Farmacológicas

Sistema Nervoso Central

O efeito sedativo e, algumas vezes, o de hipnose são observados com a utilização da clonidina, independentemente da via administrada^{27,33-35}. A sedação e a hipnose são doses dependentes, apresentando a primeira início rápido, em torno de 20-30 minutos. A ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos no SNC, com diminuição da liberação de noradrenalina, parece ser a causa do efeito sedativo-hipnótico dos agonistas desses receptores 36. Liu e col (1993)⁷ demonstraram a re-

versão do efeito sedativo da clonidina, administrada por via peridural, com a utilização da ioimbina, um antagonista específico dos receptores α_2 -adrenérgicos. O *locus coeruleus* é a principal região do SNC envolvida com o efeito sedativo dos agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos⁸⁻¹⁰. As principais vias noradrenérgicas ascendentes e descendentes originam-se dessa importante área. A ativação dos receptores α_2 dessa área produz supressão de sua atividade, resultando em aumento da atividade de interneurônios inibitórios, como o da via do ácido g-aminobutírico (GABA), o que determina depressão do SNC. Após administração peridural, doses de clonidina iguais ou superiores a 700 μg produzem sedação intensa, que persiste por 4 a 6 horas^{26,27}. Por outro lado, não se observa efeito sedativo evidente, quando se utiliza a clonidina, por via peridural, em infusão contínua de 20 $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$ ³⁷, embora Eisenach e col (1995)³⁸ demonstrassem esse efeito sedativo, quando utilizaram a clonidina, por via peridural, em infusão contínua de 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$. Curatolo e col (1997)³⁹, ao estudarem em voluntários os efeitos da clonidina, por via peridural, na dose de 8 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, também verificaram efeito sedativo significativo. Outra característica dos α_2 -agonistas é o efeito ansiolítico, comparável ao dos benzodiazepínicos⁴⁰. No entanto, altas doses dessa droga podem determinar respostas ansiogênicas, por causa da ativação dos α_1 -receptores⁴¹. O efeito analgésico dos agonistas α_2 -adrenérgicos é decorrente de sua ação em locais periféricos, supra-espinal e, principalmente, espinal, incluindo ativação dos receptores α_2 pós-sinápticos das vias descendentes noradrenérgicas e dos neurônios colinérgicos⁴² e liberação de óxido nítrico^{26,27} e de substâncias tipo encefalina⁴³. Diferentes regiões do cérebro, como o núcleo dorsal da rafe, área cinzenta periaquedutal e *locus coeruleus*, são consideradas como os locais de ação do SNC para o efeito analgésico da clonidina²⁹. Estudos recentes têm demonstrado que essa droga também apresenta papel importante na modulação da dor, inibindo a condução nervosa através das fibras A α e C^{44,45}. A clonidina por via subaracnóidea ou peridural também apresenta ação analgésica, ao ativar os α_2 -adrenorreceptores da substância cinzenta da coluna dorsal da medula espinal. Existe efeito sinérgico entre os opióides e a clonidina, em

relação à analgesia, com diminuição das doses necessárias e da incidência dos efeitos colaterais de cada droga⁴⁶. No entanto, a potente ação analgésica da clonidina não é revertida pela naloxona, um antagonista opióide, o que é indicativo de que os dois grupos de drogas provocam analgesia por mecanismos diferentes⁴⁶. Por causa das ações no SNC, a clonidina reduz as doses dos anestésicos, mas com efeito-teto²³, por apresentar propriedades agonistas parciais e ativação dos α_1 -receptores, o que poderia antagonizar, funcionalmente, a ação agonista dos α_2 no SNC. Com os α_2 -agonistas mais seletivos, como a dexmedetomidina, seria esperada uma redução, em proporção maior, da concentração alveolar mínima (CAM) dos anestésicos inalatórios, como demonstrada em animais 30,31. Entretanto, os resultados iniciais, com a dexmedetomidina, no homem, têm sido conflitantes em relação à possibilidade de maior redução da CAM dos halogenados, com os autores encontrando redução de 47% a 90% da CAM do isoflurano^{47,48} mas de apenas 17% do sevoflurano⁴⁹. Os α_2 -agonistas parecem reduzir a pressão intraocular⁵⁰, pela combinação de dois mecanismos: vasoconstrição das arteríolas eferentes do processo ciliar e aumento da drenagem aquosa secundária à diminuição do tônus vascular simpático, podendo ser utilizados em pacientes com glaucoma. Com a dexmedetomidina, apesar da droga apresentar atividade proconvulsivante, não há relato de ocorrência de convulsão no homem.

Sistema cardiovascular

A ação dos agonistas α_2 -adrenérgicos sobre o sistema cardiovascular pode ser classificada como periférica e central. A ativação dos α_2 -adrenoceptores pré-sinápticos, nas terminações nervosas periféricas, inibe a exocitose da noradrenalina, explicando, parcialmente, o efeito hipotensor e bradicardizante dos agonistas desses receptores⁵¹. No entanto, a ativação dos receptores α_2 pós-sinápticos, na musculatura lisa dos vasos sanguíneos arteriais e venosos, produz vasoconstrição⁵²⁻⁵⁴. No SNC, a ativação dos receptores α_2 do centro vasomotor diminui o efluxo simpático, reduzindo as catecolaminas circulantes, com potencialização da atividade nervosa parassimpática,

induzindo, dessa forma, redução na pressão arterial^{52,55}. Embora o núcleo do trato solitário seja o principal local para a ação dos agonistas α_2 no SNC, outros locais também são importantes, como o núcleo reticular lateral, o *locus coeruleus* e o núcleo motor dorsal do vago⁵⁵⁻⁵⁸. No endotélio das paredes vasculares, a estimulação dos α_2 -receptores provoca vasoconstrição. Essa ação explica as hipertensões transitórias que ocorrem após a injeção venosa rápida de clonidina, e que se opõem à ação vasodilatadora, resultante dos efeitos centrais da droga⁵⁹. Na circulação coronariana, a estimulação dos α_2 -receptores produz vasoconstrição das pequenas artérias, mas o efeito predominante é de vasodilatação, produzida possivelmente pela liberação de óxido nítrico, no endotélio das artérias coronarianas, ou de adenosina⁶⁰. A administração da clonidina, por via subaracnóidea, pode determinar efeito bifásico sobre a pressão arterial: doses menores (150 μg) induzem hipotensão, enquanto doses mais elevadas (450 μg) determinam hipertensão⁶¹. O efeito hipotensor é decorrente, provavelmente, da ação simpaticolítica da clonidina no SNC, e o efeito hipertensor é decorrente da ação periférica desse fármaco sobre os α_2 -receptores pós-sinápticos e α_1 -receptores. Apesar de o conjunto de evidências, que relaciona a ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos com o efeito hipotensor dos agonistas desses receptores, não se exclui a participação de outros mecanismos de ação¹⁵. Algumas drogas, com atividade agonista sobre os receptores imidazolínicos I_1 , estão sendo usadas como anti-hipertensivos. Acredita-se que o efeito desses fármacos seja decorrente da ativação desses receptores no SNC¹⁷. Os receptores I_1 têm elevada afinidade para diversos agonistas dos receptores α_2 , incluindo a clonidina, sugerindo que a ativação desses receptores parece desempenhar papel importante no efeito hipotensor desses fármacos¹⁸⁻²⁰. A intensidade da hipotensão, induzida pela clonidina, por via peridural, parece estar relacionada com o nível do dermatomo onde é administrada²⁷. Em níveis torácico baixo e lombar, a administração peridural da clonidina não aumenta a incidência de hipotensão arterial⁶², mas quando a administração é feita em nível torácico alto, observa-se incidência aumentada desse efeito^{63,64}. Esses resultados podem ser decorrentes da maior inibição dos neurônios simpáticos

pré-ganglionares que suprem o coração, quando a administração da clonidina é feita em nível torácico alto, determinando, desse modo, uma alteração mais profunda sobre a pressão arterial^{27, 65}. A frequência cardíaca é reduzida em graus variáveis após a administração dos agonistas α_2 -adrenérgicos²⁷. Esta ação pode ser explicada pela ativação dos α_2 -receptores pré-sinápticos das terminações nervosas periféricas, com redução da exocitose da noradrenalina e pelo efeito simpatolítico da clonidina sobre o SNC^{51,55,62}. A clonidina diminui as descargas nas fibras pré-ganglionares simpáticas do nervo esplânico, bem como nas fibras pós-ganglionares dos nervos cardíacos^{66, 67}. Por outro lado, estimula o fluxo parassimpático, o que pode contribuir para a redução da frequência cardíaca, em consequência do aumento do tono vagal, bem como para a redução do impulso simpático^{24, 67}. A ativação dos receptores imidazolínicos situados no núcleo reticular, provavelmente no núcleo do trato solitário, parece também contribuir para a bradicardia determinada pelos α_2 -agonistas⁶⁸. Embora a clonidina diminua a condução atrioventricular, a ocorrência de bradiarritimias intensas e persistentes não são frequentes, mesmo com o uso crônico da droga⁶⁹. A atropina é a droga de escolha para o tratamento dos episódios de bradicardia⁶, sendo necessárias, algumas vezes, doses elevadas desse medicamento⁷⁰. A hipotensão arterial por α_2 -agonista é facilmente corrigida pela administração de α_1 -adrenérgicos, como a efedrina, que apresenta resposta vasoconstritora aumentada na presença dessas drogas⁷¹.

Sistema Respiratório

Embora os α_2 -agonistas adrenérgicos possam causar hipoxemia em animais, esse efeito não é comumente observado no homem⁷². No entanto, a clonidina pode induzir depressão respiratória, quando administrada em doses muito elevadas⁷³, embora Marruecos e col (1988)⁷⁴ não conseguissem demonstrar esse efeito. Os autores acreditam que os α_2 -agonistas, em doses terapêuticas, possam causar depressão respiratória leve, equivalente àquela que pode ocorrer durante o sono fisiológico⁷⁵. Não potencializam a depressão respiratória induzida pelos opióides⁷⁶.

Sistema Endócrino

As drogas α_2 -agonistas, ao diminuírem a estimulação simpatoadrenal, diminuem a resposta ao estresse cirúrgico⁷⁷. A presença do anel imidazólico nos α_2 -agonistas inibe, de forma moderada, a liberação de ACTH, mas sem produzir conseqüências importantes⁷⁸. Essas drogas inibem diretamente a liberação de insulina das células β pancreáticas, mas sem determinarem hiperglicemia importante⁷⁷.

Sistema Gastrointestinal

As drogas α_2 -agonistas apresentam importante efeito anti-sialagogo, que pode ser útil, quando utilizado na medicação pré-anestésica, embora possa ser causa de queixa de boca seca pelos pacientes. A estimulação dos receptores α_2 -adrenérgicos no trato gastrointestinal pode aumentar a absorção de cloreto de sódio e de líquido e inibir a secreção de bicarbonato⁷⁹. Essa ação pode explicar o efeito da clonidina sobre a diarreia, em pacientes diabéticos, com neuropatia autonômica⁸⁰.

Sistema Termorregulador

Os agonistas α_2 -adrenérgicos podem alterar as respostas termoreguladoras, incluindo o tremor⁸¹. A clonidina exerce ação inibitória sobre o centro termoregulador do hipotálamo, decorrente da redução da liberação de noradrenalina em terminais pré-sinápticos⁸². A droga não impede a ocorrência de hipotermia por redistribuição após a indução da anestesia⁸³.

Sistema Renal

No sistema renal, esses agonistas induzem efeito diurético, observado em homens e animais²¹. Há evidências de que esses fármacos inibem a liberação do hormônio antidiurético⁸⁴, além de antagonizarem a ação desse hormônio no túbulo renal⁸⁵ e aumentarem a taxa de fil-

tração glomerular⁸⁶. Outro mecanismo sugerido para explicar o efeito diurético é representado pela liberação do fator natriurético atrial⁸⁷. Diferentemente dos opióides, não apresentam efeito de retenção urinária. O tratamento pré-operatório com clonidina ($4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) previne as alterações renais que podem ocorrer após cirurgias cardíacas⁸⁸.

Uso Clínico

As principais indicações de α_2 -agonistas em anestesiologia são: medicação pré-anestésica; adjuvantes da anestesia inalatória, venosa e regional; e analgesia.

A clonidina, na dose de 2 a $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, é utilizada na medicação pré-anestésica, em adultos e crianças, por apresentar efeito sedativo, hipnótico, ansiolítico e antisialagogo.

Quando utilizada por via oral, na dose de 3 a $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, a clonidina diminui, em adultos e crianças, a resposta excitatória simpática, caracterizada por aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, que pode ocorrer no momento da intubação traqueal^{89,90} e durante a fase inicial da anestesia, com o desflurano⁹¹ e com a cetamina⁹². Hipertensão e taquicardia, associadas à intubação traqueal, podem ter pouca importância em crianças e adultos hígidos, mas o bloqueio dessas respostas à intubação traqueal pode ser muito importante, em pacientes com alterações cardíacas e hipertensão.

Ao potencializar a ação dos anestésicos, tanto no adulto como na criança, diminuindo a concentração alveolar mínima dos inalatórios halogenados^{93,94} e as doses necessárias dos venosos^{60,95}, o uso da clonidina diminui, conseqüentemente, o custo das anestésias.

A clonidina, por via oral, aumenta, em até duas vezes, a duração do bloqueio sensitivo e motor da tetracaína⁹⁶ e da lidocaína⁹⁷, mas não da bupivacaína 34, quando utilizadas por via subaracnóidea. A incidência de bradicardia pode aumentar com o uso associado de opióides 35.

Os α_2 -agonistas também podem ser utilizados como drogas adjuvantes, durante a anestesia. A clonidina é utilizada na dose inicial de 2 a $6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, seguida de infusão de $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, enquanto a

dexmedetomidina é empregada inicialmente na dose de $170 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, seguida de infusão de $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Deve-se ressaltar que as doses iniciais dos α_2 -agonistas devem ser realizadas, pelo menos, 10 minutos antes da indução anestésica, para que os níveis plasmáticos das drogas sejam adequados ao se iniciar a anestesia. Por via venosa, as ações farmacológicas e de potencialização dos anestésicos são semelhantes às observadas com o emprego de clonidina por via oral^{60,98,99}, mas podem ocorrer maior incidência de bradicardia e de hipotensão, responsivas, respectivamente, à atropina e à efedrina (pequenas doses). A dexmedetomidina, a exemplo da clonidina, também diminui a resposta excitatória simpática e a vasoconstrição coronariana determinadas pela cocaína¹⁰⁰.

Já existem modelos farmacocinéticos para a dexmedetomidina, para que a droga possa ser empregada em anestesia, em infusão contínua por via venosa, através da concentração plasmática alvo, geralmente de $0,3$ a $0,7 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ⁴⁹, como já ocorre com o propofol e os opióides.

O uso desses agentes durante a anestesia de pacientes coronariopatas ainda não está perfeitamente estabelecido, pois, ao lado dos nítidos benefícios, como o de evitar e mesmo tratar episódios hipertensivos ou de taquicardia, que podem provocar isquemia miocárdica⁶⁰, podem determinar hipotensão arterial, que também pode desencadear isquemia miocárdica. E pacientes com doença coronariana, submetidos a cirurgia não cardíaca, o emprego do mivazerol, na dose inicial de $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, seguida de infusão contínua de $1,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ durante a cirurgia e até 72 horas do pós-operatório, diminui, embora não significativamente, a proporção de infarto do miocárdio e de morte de causa cardíaca¹⁰¹.

Na Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA), os efeitos cardiovasculares dos α_2 -agonistas, associados à diminuição da frequência de tremores, podem ser importantes na diminuição da incidência de episódios de isquemia miocárdica. Também há que se considerar que a necessidade de analgesia no pós-operatório diminui com o emprego intra-operatório dessas drogas. A ocorrência de sedação com os α_2 -agonistas, nas doses habituais, parece não aumentar o tempo de permanência dos pacientes na SRPA.

A clonidina também tem sido utilizada, por via peridural, no tratamento da dor de câncer, especialmente naquela que não responde à terapia com opióides. A dose utilizada é de 10 a 50 $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$, através de infusão peridural contínua¹⁰².

Como já observado com os opióides lipofílicos, como sufentanil e fentanil, a clonidina, na analgesia peridural, por sua elevada lipossolubilidade, também requer doses que se aproximam das doses sistêmicas, por causa da rápida absorção e elevada ligação à gordura peridural²⁷. Por outro lado, há necessidade de doses muito menores de clonidina por via subaracnóidea, como ocorre com o fentanil e o sufentanil²⁷.

Na anestesia regional, a clonidina pode ser utilizada como adjuvante, tanto em bloqueios raquídeos como nos periféricos. Assim, a adição de clonidina, na dose de 1 α_2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, ao anestésico local, para bloqueio de nervos periféricos, aumenta a duração da anestesia cirúrgica em, aproximadamente, 75% e a analgesia pós-operatória em até 200%^{27,102}. Durante a anestesia regional intravenosa, a associação de clonidina, na dose de 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, à lidocaína a 0,5%, na dose de 200 mg, aumenta a intensidade da analgesia nas primeiras 2 horas do pós-operatório e diminui a necessidade de analgésicos nas primeiras 24 horas, sem aumentar a ocorrência de efeitos colaterais, como sonolência, hipotensão e bradicardia¹⁰³. Na anestesia subaracnóidea ou peridural, a clonidina, respectivamente, nas doses de 1 α_2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ e 2 a 4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, dobra a duração de anestesia cirúrgica e do bloqueio motor e melhora a qualidade do bloqueio anestésico, com boa atividade sedativa^{27,35,102}.

No bloqueio peridural sacral, em crianças, a adição de clonidina, ao anestésico local, na dose de 1 α_2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, dobra a duração da analgesia no pós-operatório, sem que ocorram alterações hemodinâmicas importantes^{104,105}.

A clonidina também tem sido utilizada isoladamente, por via peridural, na dose de 8 a 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, para diminuir as doses necessárias dos anestésicos venosos e inalatórios durante a anestesia geral, aumentar a estabilidade hemodinâmica durante a anestesia e prolongar a analgesia no pós-operatório^{62,64}. Devido a esses efeitos, o custo

da anestesia também diminui. (Há que se considerar que o custo da clonidina, no Brasil, é baixo, em comparação com o de outros países, como Estados Unidos). Por outro lado, a clonidina, em doses elevadas, pode causar sedação mais duradoura no pós-operatório, o que pode retardar a alta do paciente da Sala de Recuperação Pós-Anestésica.

Na analgesia pós-operatória, a clonidina é mais efetiva, quando utilizada por via subaracnóidea, seguida da via peridural, e após, pela via venosa¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, de maneira dose-dependente¹⁰². Sua ação analgésica aumenta, quando em associação com opióides¹⁰².

Os resultados iniciais, em relação à analgesia no pós-operatório, com o uso intra-articular (joelho) da clonidina, foram satisfatórios, com aumento da duração da analgesia e diminuição da necessidade de analgésicos no pós-operatório¹⁰⁹. O mesmo não ocorreu durante anestesia local para cirurgia de hérnia inguinal, quando o uso do anestésico local associado à clonidina, em pequenas doses ($0,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$), não diminuiu o consumo de analgésicos no pós-operatório³³, apesar de diminuir o escore da dor nas primeiras duas horas do pós-operatório¹¹⁰.

O uso da clonidina como um dos componentes do bloqueio peribulbar, em pacientes para cirurgia de catarata, parece não ser adequado, por não produzir sedação, não diminuir o tempo de instalação da acinesia (inabilidade para movimentar os olhos nas quatro direções), não alterar a pressão intraocular e não diminuir o consumo de analgésicos nas primeiras 24 horas¹¹¹. Segundo Eisenach e col (1996)²⁷, para explicar a interação da clonidina com os anestésicos locais nos bloqueios regionais, são sugeridos dois mecanismos possíveis: a clonidina atua tanto diretamente, ao bloquear a condução do estímulo nas fibras Ad e C⁴⁵, aumentar a condutância ao potássio em neurônios isolados¹¹² e intensificar o bloqueio de condução dos anestésicos locais^{44, 113}, como indiretamente, ao reduzir a absorção dos anestésicos locais, através de efeito vasoconstritor mediado pelos receptores α_2 pós-sinápticos, localizados na musculatura lisa de vasos peridurais²¹.

Em relação ao uso da clonidina em anestesia obstétrica, observou-se, na anestesia peridural do trabalho de parto, que a adição de

clonidina, na dose de 37,5 mg, à bupivacaína, a 0,125%, não altera a duração da analgesia, enquanto doses de 75, 120 e 150 μg dobram a duração da analgesia¹¹⁴. Com a adição da clonidina, os autores não observaram alterações fetais, do bloqueio motor e da pressão arterial materna, mas verificaram sedação transitória e redução da frequência cardíaca materna, nas doses acima de 100 μg . Frente aos resultados obtidos, os autores sugerem ser a dose de 75 μg de clonidina apropriada para uso associado à bupivacaína, para analgesia do trabalho de parto.

Os efeitos da adição da clonidina ao anestésico local, durante anestesia peridural, para cesariana, não parecem ser diferentes dos que ocorrem na população não obstétrica. Assim, com a adição, ocorre aumento da duração dos bloqueios sensitivo e motor¹¹⁵. A ocorrência de sedação é dose-dependente, após *bolus* iguais ou maiores a 100 μg , mas parece não ocorrer em doses iguais ou inferiores a 50 μg .

O uso isolado da clonidina por via subaracnóidea, na dose de 50 a 200 μg , para analgesia do trabalho de parto, parece ser eficiente, aumentando a duração e a qualidade da analgesia, de forma dose-dependente (45 - 140 minutos), com a ocorrência de sedação, cuja intensidade também é dose-dependente. No entanto, com a dose de 200 μg ocorre maior incidência (58%) de hipotensão, que necessita de correção com efedrina¹¹⁶. Frente aos resultados obtidos, os autores não recomendam doses subaracnóideas maiores do que 100 μg , para analgesia do trabalho de parto.

Em conclusão, a clonidina e os demais α_2 -agonistas representam aquisição importante para a prática clínica da anestesiologia, por apresentarem adequada relação custo/benefício, podendo ser empregados na medicação pré-anestésica, como drogas adjuvantes durante a anestesia geral e regional e no tratamento da dor aguda e crônica de origem maligna.

Referências Bibliográficas

- 1 - BYLUND DB, U'PRITCHARD DC - Characterization of alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptors. *Int Rev Neurobiol*, 1983;24: 343-431.
- 2 - BYLUND DB - Subtypes of α_2 -adrenoceptores: pharmacological and

- molecular biological evidence converge. *Trends Pharmacol Sci*, 1988;9:356-361.
- 3 - CASEY PJ, GILMAN AG - G protein involvement in receptor-effector coupling. *J Biol Chem*, 1988; 263:2577-2580.
 - 4 - BIRNBAUMER L - G proteins in signal transduction. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1990;30:675-705.
 - 5 - CLAPHAM DE, NEER EJ - New roles for G protein bg - dimmer's in transmembrane signaling. *Nature*, 1993;365:403-406.
 - 6 - HAYASHI Y, MAZE M - Alpha 2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1993; 71:108-118.
 - 7 - LIU N, BONNET F, DELAUNAY L et al - Partial reversal of the effects of extradural clonidine by oral yohimbine in postoperative patients. *Br J Anaesth*, 1993;70:515-518.
 - 8 - CORREA-SALES C, NACIF-COELHO C, REID K et al - Inhibition of adenylyl cyclase in the locus coeruleus mediates the hypnotic response to an alpha 2 agonist in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992;263:1046-1049.
 - 9 - CORREA-SALES C, RABIN B, MAZE M - A hypnotic response to dexmedetomidine, an α_2 -agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology*, 1992;76:948-952.
 - 10 - CORREA-SALES C, REID K, MAZE M - Pertussis toxin mediated ribosylation of G proteins blocks the hypnotic response to an α_2 -agonist in the locus coeruleus of the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 1992;43:723-727.
 - 11 - NACIF-COELHO C, CORREA-SALES C, CHANGLL et al - Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the α_2 -adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus coeruleus of the rat. *Anesthesiology*, 1994;81:1527-1534.
 - 12 - LINDER ME, GILMAN AG - G proteins. *Sci Am*, 1992;267:36-43.
 - 13 - SCHULTZ JA, HOFFMAN WE, ALBRECHT RF - Sympathetic stimulation with physostigmine worsens outcome from incomplete brain ischemia in rats. *Anesthesiology*, 1993;79:114-121.
 - 14 - ALVES TCA, DÓREA EML, SANTOS PSS - Anestésicos Gerais Intravenosos, em: Silva P - *Farmacologia*. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1998:348-360.
 - 15 - HIEBLE JP, RUFOLO JR RR - Imidazoline receptors: historical perspective. *Fundam Clin Pharmacol*, 1992;6:7-13.
 - 16 - LI G, REGUNATHAN S, BARROW CJ et al - Agmatine is endogenous clonidine-displacing substance in brain. *Science*, 1994;263: 966-969.

- 17 - REIS DJ, RUGGIERO DA, MORRISON SF - The C 1 area of the rostro-ventrolateral medulla oblongata. A critical brainstem region for control of resting and reflex integration of arterial pressure. *Am J Hypertens*, 1989;2:368-374.
- 18 - ERNSBERGER P, MEELEY MP, MANN JJ et al - Clonidine binds to imidazole binding sites as well as alpha 2 -adrenoceptores in the ventrolateral medulla. *Eur J Pharmacol*, 1987;134:1-13.
- 19 - ERNSBERGER P, GIULIANO R, WILLETTE RN et al - Role of imidazole receptors in the vasodepressor response to clonidine analogs in the rostral ventrolateral medulla. *J Pharmacol Exp Ther*, 1990;253:408-418.
- 20 - REIS DJ, REGUNATHAN S, MEELEY MP - Imidazole receptors and clonidine-displacing substance in relationship to control of blood pressure, neuroprotection and adrenomedullary secretion. *Am J Hypertens*, 1992;5:51-57.
- 21 - MIZOBE T, MAZE M - α_2 - adrenoceptor agonists and anesthesia. *Int Anesthesiol Clin*, 1995; 33:81-102. 22. Hoffman BB, Lefkowitz RJ - Catecholamines and Sympathomimetic Drugs and Adrenergic Receptor Antagonists, em: Hardman JG, Limbird LE, Mollinoff PB et al - Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9 th Ed, New York: McGraw-Hill, 1996;199-248.
- 23 - MAZE M, BUTTERMANN AE, KAMIBAYASHI T et al - Alpha-2 Adrenergic Agonists, em: White PF - *Textbook of Intravenous Anesthesia*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997;433-445.
- 24 - LOWENTHAL DT, MATZEK KM, MACGREGOR TR - Clinical pharmacokinetics of clonidine. *Clin Pharmacokinet*, 1988;14:287-310.
- 25 - LONNQVIST PA, BERGENDAHL HTG, EKSBORGS - Pharmacokinetics of clonidine after rectal administration in children. *Anesthesiology*, 1994;81:1097-1101.
- 26 - EISENACH JC, DETWEILER D, HOOD D - Hemodynamic and analgesic actions of epidural administered clonidine. *Anesthesiology*, 1993;78:277-287.
- 27 - EISENACH JC, DE KOCK M, KLIMSCHA W - α_2 -adrenergic agonists for regional anesthesia. *Anesthesiology*, 1996;85:655-674.
- 28 - TALKE P, JAIN U, LEUNG J et al - Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology*, 1995;82:632-633.
- 29 - REDDY SV, YAKSH TL - Spinal noradrenergic terminal system mediates

- antinociception. *Brain Res*, 1980;189:391-400.
- 30 - SEGAL IS, VICKERY RG, WALTON JK et al - Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha 2 adrenergic receptors. *Anesthesiology*, 1988;69:818-823.
- 31 - VICKERY RG, SHERIDAN BS, SEGAL IS et al - Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesth Analg*, 1988;67:611-615.
- 32 - DYCK JB, MAZE M, HAACK C et al - The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology*, 1993;78:813-820.
- 33 - MAZE M, TRANQUILLI W - Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*, 1991;74: 581-605.
- 34 - ALVES TCA, BRAZ JRC, GANEM EM - Influência da medicação pré-anestésica com clonidina sobre a associação do sufentanil e bupivacaína na anestesia subaracnóidea. *Rev Bras Anestesiol*, 1999;49:320-326.
- 35 - Alves TCA - Efeitos da associação da clonidina à ropivacaína na anestesia peridural. Tese de Doutorado em Anestesiologia apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, 1999;83.
- 36 - DOZE VA, CHEN B-X, MAZE M - Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of central α_2 -adrenoceptors. *Anesthesiology*, 1989;71:75-79.
- 37 - PAECH MJ, PAVY TJG, ORLIKOWSKI CEP et al - Postoperative epidural infusion: a randomized, doubleblind, dose-finding trial of clonidine in combination with bupivacaine and fentanyl. *Anesth Analg*, 1997;84:1323-1328.
- 38 - EISENACH JC, HOOD DD, TUTTLE R et al - Computer-controlled epidural infusion to targeted cerebro-spinal fluid concentrations in humans. *Anesthesiology*, 1995;83:33-47.
- 39 - CURATOLO M, PETERSEN-FELIX S, ARENDT-NIELSEN L et al - Epidural epinephrine and clonidine: segmental analgesia and effects on different pain modalities. *Anesthesiology*, 1997;87:785-794.
- 40 - CARABINE UA, MILLIGAN KR, MOORE JA - Adrenergic modulation of preoperative anxiety: a comparison of temazepam, clonidine and timolol. *Anesth Analg*, 1991;73:633-637.
- 41 - SODERPALM B, ENGEL JA - Biphasic effects of clonidine on conflict

- behavior: involvement of different alpha-adrenoceptors. *Pharmacol Biochem Behav*, 1988;30:471-477.
- 42 - NAGURIB M, YAKSH TL - Antinoceptive effects of spinal cholinestase inhibition and isobalographic analysis of the interaction with μ and α_2 receptor systems. *Anesthesiology*, 1994; 80:1338-1348.
- 43 - NAKAMURA M, FERREIRA SH - Peripheral analgesic action of clonidine: mediation by release of endogenous enkephalin-like substances. *Eur J Pharmacol*, 1988;146:223-228. 402
- 44 - GAUMANN DM, BRUNET PC, JIROUNEK P - Clonidine enhances the effects of lidocaine on C-fiber action potential. *Anesth Analg*, 1992;74:719-725.
- 45 - BUTTERWORTH JF, STRICHARTZ GR - The α_2 -adrenergic agonists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. *Anesth Analg*, 1993;76: 295-301.
- 46 - SPAULDING TC, FIELDING S, VENA FROJJ et al - Antinociceptive activity of clonidine and it's potentiation of morphine analgesia. *Eur J Pharmacol*, 1979;58:19-25. 47. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A et al - Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology*, 1997;86:1055-1060. 48. Aho M, Erkola O, Kalho A - Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*, 1992;75:940-946.
- 49 - FRAGEN RJ, FRITZGERALD PC - Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 70 years. *J Clin Anesth*, 1999;11:466-470.
- 50 - FERREIRA AA, VICENTE JB, QUEIROZ FILHO LS et al - Clonidina: medicação pré-operatória ideal para cirurgia oftálmica. *Arquivos do Instituto Penido Burnier*, 1990;32:7-10.
- 51 - DE JONGE A, TIMMERMANS PB, VAN ZWEITEN PA - Participation of cardiac presynaptic α_2 -adrenoceptors in the bradycardic effects of clonidine and analogues. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1981;137:8-12. 52. Ruffolo Jr RR - Distribution and function of peripheral adrenoceptores on the cardiovascular system. *Pharmacol Biochem Behav*, 1985;22:827-833.
- 53 - O'MEARA ME, GIN T - Comparison of 0.125% bupivacaine with 0.125%, bupivacaine and clonidine as extradural analgesia in the first stage of labour. *Br J Anaesth*, 1993;71:651-656.
- 54 - KLIMSCHA W, CHIARI A, KRAFFT P et al - Hemodynamic and analgesic effects of clonidine added repetitively to continuous epidural

- and spinal blocks. *Anesth Analg*, 1995;80:322-327.
- 55 - KUBO T, MISU Y - Pharmacological characterization on the α -adrenoceptor responsible for a decrease of blood pressure in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1981;317:120-125.
- 56 - SVENSSON TH, BUNNEY BS, AGHAJANIAN GK - Inhibition of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by the α -adrenergic agonist clonidine. *Brain Res*, 1975;92:291-306.
- 57 - UNNERSTALL J, KOPAJTIC TA, KUHAR MJ - Distribution of α_2 agonists binding sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, autonomic correlates of the pharmacology effects of clonidine and related adrenergic agents. *Brain Res*, 1984;319:69-101.
- 58 - ROSS CA, RUGGIERO DA, REIS DJ - Projections from the nucleus tractus solitarius to the rostral ventrolateral medulla. *J Comp Neurol*, 1985; 242:511- 534.
- 59 - BONNET F, DARMON PL - Interférence entre les Médicaments Cardiovasculaires et L'anesthésie: IV Les Agonistes α_2 - Adrenergiques, em: Coriat P - Les Contraintes Circulatoires et le Risque Cardiaque de l'Anesthésie. Paris, Arnette, 1997; 291-305.
- 60 - FLACK JW, BLOOR BC, FLACK WE et al - Reduced narcotic requirements by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patient undergoing coronary surgery. *Anesthesiology*, 1987;67:11-19.
- 61 - FRISK-HOLMBERG M, PAALZOW L, WIBELL L - Relationship between the cardiovascular effects and steady-state kinetics of clonidine in hypertension: demonstration of a therapeutic window in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 1984;26:309-313.
- 62 - DE KOCK M, CROCHER B, MORIMONT C et al - Intravenous or epidural clonidine for intra and postoperative analgesia. *Anesthesiology*, 1993;77:525-531.
- 63 - RAUCK RL, EISENACH JC, JACKSON K et al - Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology*, 1993;79:1163-1169.
- 64 - DE KOCK M, WIEDERKHER P, LAGHMICHE A et al - Epidural clonidine used as the sole analgesic agent during and after abdominal surgery: a dose-response study. *Anesthesiology*, 1997;86: 285-292.
- 65 - FLUXE K, TINNER B, BJELKE B et al - Monoaminergic and peptidergic

- ineavrtion of the intermedio-lateral horn of the spinal cord. II. Relationship to preganglionic sympathetic neurons. *Eur J Neurosci*, 1980;2:451-460.
- 66 - LANGER SZ - Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev*, 1981; 32:337-363.
- 67 - LANGER SZ, CAVERO I, MASSINGHAM R - Recent developments in noradrenergic neurotransmission and its relevance to the mechanism of action of certain antihypertensive agents. *Hypertension*, 1980;2:372-382.
- 68 - TIBIRIÇA E, FELDMAN J, MERMET C et al - An amidazoline-specific mechanism for the hypotensive effect of clonidine. A study with yohimbine and idazoxan. *J Pharmacol Exp Ther*, 1991;256: 606-613.
- 69 - FERDER L, INSERRA F, MEDINA F - Safety aspects of long-term anti-hypertensive therapy (10 years) with clonidine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1987;10 (Suppl 12):104-108.
- 70 - NISHIKAWA T, DOHI S - Oral clonidine blunts the heart rate response to intravenous atropine in humans. *Anesthesiology*, 1991;75:217-222.
- 71 - NISHIKAWA T, KIMURA T, TAGUCHI N et al - Oral clonidine preanesthetic medication augments the pressor responses to intravenous ephedrine in awake or anesthetized patients. *Anesthesiology*, 1991;74:705-710.
- 72 - EISENACH JC - Intravenous clonidine produces hypoxia by a peripheral α_2 adrenergic mechanism. *J Pharmacol Exp Ther*, 1988;244:247-252.
- 73 - ANDERSON RJ, HART GR, CRUMPLER CP et al - Clonidine overdoses: report of six cases and review of the literature. *Ann Emerg Med*, 1989;10:107-112.
- 74 - MARRUECOS L, ROGLAN A, FRATI ME et al - Clonidine overdose. *Crit Care Med*, 1988;11:959-960.
- 75 - PENON C, ECOFFEY C, COHEN SE - Ventilatory response to carbon dioxide after epidural clonidine injection. *Anesth Analg*, 1991;72:761-764.
- 76 - BAILEY PL, SPERRY RJ, JOHNSON GK et al - Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine in humans. *Anesthesiology*, 1991;74:43-48.
- 77 - GAUMANN DM, TASSONYI E, RIVEST RW et al - Cardiovascular and endocrine effects of clonidine premedication in neurosurgical patients. *Can J Anaesth*, 1991;38:837-843.
- 78 - MAZE M, VIRTANEN R, DAUNT D et al - Effects of dexmedetomidine,

- a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal stereogenesis: in vivo and in vitro studies. *Anesth Analg*, 1991; 73:204-208.
- 79 - CHANG EB, FEDORAK RN, FIELD M - Experimental diabetic diarrhea in rats: intestinal mucosal denervation hypersensitivity and treatment with clonidine. *Gastroenterology*, 1986;91:564-569.
- 80 - FEDORAK RN, FIELD M, CHANG EB - Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Ann Intern Med*, 1985;102:197-199.
- 81 - NICOLAOU G, CHEN AA, JOHNSTON CE et al - Clonidine decreases vasoconstriction and shivering thresholds, without affecting the sweating threshold. *Can J Anaesth*, 1997;44:636-642.
- 82 - SUPRENANT A, NORTH RA - Mechanism of synaptic inhibition by noradrenaline acting at alpha 2-adrenoceptors. *Proceedings of the Royal Society of London*, 1988;234:85-114.
- 83 - BERNARD JM, FULGEMIO JP, DELAUNAY L et al - Clonidine does not impair redistribution hypothermia after the induction of anesthesia. *Anesth Analg*, 1998;87:168-172.
- 84 - PESKIND ER, RASKIND, MA, LEAKE RD et al - Clonidine decreases plasma and cerebrospinal fluid arginine vasopressin but not oxytocin in humans. *Neuroendocrinology*, 1987;46:395-400.
- 85 - STANTON B, PUGLISI E, GELLAI M - Localization of alpha 2 - adrenoceptor-mediated increase in renal Na, K, and water excretion. *Am J Physiol*, 1987;252:1016-1021.
- 86 - STRANDHOY JW - Role of alpha 2 receptors in the regulation of renal function. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1985;7:S28-S33.
- 87 - HAMAYA Y, NISHIKAWA T, DOHI S - Diuretic effect of clonidine during isoflurane, nitrous oxide, and oxygen anesthesia. *Anesthesiology*, 1994;81:811-819.
- 88 - KULKA PJ, TRYHA M, ZENZ M - Preoperative alpha 2 -adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: results of randomized, controlled trial. *Crit Care Med*, 1996;24:947-952.
- 89 - ORKO R, POUTTU J, GHIGNONE M et al - Effects of clonidine on haemodynamic responses to endotracheal intubation and gastric acidity. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1987;31:325-329.
- 90 - MIKAWA K, NISHINA K, MAEKAWA N et al - Attenuation of the catecholamine response to tracheal intubation with oral clonidine in children. *Can J Anaesth*, 1995;42:869-874.
- 91 - WEISKOPF RB, EGER EI, NOORAMI M et al - Fentanyl, esmolol and

- clonidine blunt the transient cardiovascular stimulation induced by desflurane in humans. *Anesthesiology*, 1994;81:1350-1355.
- 92 - TANAKA M, NISHIKAWA T - Oral clonidine premedication attenuates the hypertensive response to ketamine. *Br J Anaesth*, 1994;73:758-762.
- 93 - NISHINA K, MIKAWA K, SHIGA M et al - Oral clonidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for tracheal intubation in children. *Anesthesiology*, 1997;1324-1327.
- 94 - GOYAGI T, TANAKA M, NISHIKAWA T - Oral clonidine premedications reduces the awakening concentration of isoflurane. *Anesth Analg*, 1998;86:410-413.
- 95 - RICHARDS MJ, SKUES MA, JARVES A et al - Total i.v. anaesthesia with propofol and alfentanil: dose requirements by propranolol and the effect of premedication with clonidine. *Br J Anaesth*, 1990; 65:157-163.
- 96 - Ota K, Namiki A, Ujike Y et al - Prolongation of tetracaine spinal anesthesia by oral clonidine. *Anesth Analg*, 1992;75:262-264.
- 97 - LIU S, CHIU AA, NEAL JM et al - Oral clonidine prolongs spinal anesthesia in human volunteers. *Anesthesiology*, 1995;82: 1353-1359.
- 98 - GHIGNONE M, QUINTIN L, DUKE P et al - Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology*, 1986;64:36-42.
- 99 - NUNES RR, CAVALCANTE SL, ZEFERINOT T - Influência da clonidina na anestesia inalatória com sevoflurano em adultos. Avaliação pelo índice bispectral. *Rev Bras Anesthesiol*, 1999;49:89-93.
- 100 - KERSTEN J, PAGEL PS, HETTRICK A et al - Dexmedetomidine postially attenuates the sympathetically mediated systemic and coronary effects of cocaine. *Anesth Analg*, 1995;80:114-121.
- 101 - OLIVER MF, GOLDMAN L, JULIAN DG et al - Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: The European mivazerol trial (EMIT). *Anesthesiology*, 1999;91:951-961.
- 102 - EISENACH JC - α_2 -adrenergic agonists in anesthesia practice. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology*, 1999;25:55-62.
- 103 - REUBEN SS, STEINBERG RB, KLATT JL et al - Intravenous regional anesthesia using lidocaine and clonidine. *Anesthesiology*, 1999;91:654-658.
- 104 - LEE JJ, RUBIN AP - Comparison of a bupivacaine-clonidine mixture with plain bupivacaine for caudal analgesia in children. *Br J Anaesth*, 1994;72:258-262.

- 105 - KLIMSCHA W, CHIARI A, MICHALEK-SAUBERER et al - The efficacy and safety of a clonidine/bupivacaine combination in caudal blockade for pediatric hernia repair. *Anesth Analg*, 1998;86: 54-61.
- 106 - EISENACH JC, HOOD DD, CURRY R - Intrathecal but not intravenous clonidine reduces experimental thermal or capsaicin-induced pain and hyperalgesia in normal volunteers. *Anesth Analg*, 1998;87:591-596.
107. Filos KS, Goudas LC, Patroni O et al - Hemodynamic and analgesic profile after intrathecal clonidine in humans: A dose-response study. *Anesthesiology*, 1994;81:591-601.
- 108 - BERNARD JM, KICK O, BONNET F - Comparison of intravenous and epidural clonidine for postoperative patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*, 1995;81:706-712.
- 109 - REUBEN SS, CONNELLY NR - Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular clonidine. *Anesth Analg*, 1999;88:729-733.
- 110 - CONNELLY NR, REUBEN SS, ALBERT M et al - Use of clonidine in hernia patients: intramuscular versus surgical site. *Reg Anesth Pain Med*, 1999;24:422-425.
- 111 - CONNELLY NR, CAMERLENGHI G, BILODEAU M et al - Use of clonidine as a component of the peribulbar block in patients undergoing cataract surgery. *Reg Anesth Pain Med*, 1999;24: 426-429.
- 112 - ANDRADE R, AGHAJANIAN GK - Opiate and alpha 2 - adrenoceptor-induced hyperpolarization of locus coeruleus neurons in brain slices: reversal by cyclic adenosine 3'5'- monophosphate analogues. *J Neurosci*, 1985;5:2359-2364.
- 113 - GAUMANN DM, BRUNET PC, JIROUNEK P - Hyperpolarizing after potentials in C fibers and local anesthetic effects of clonidine and lidocaine. *Pharmacology*, 1994;48:21-29.
- 114 - CIGARINI I, KABA A, BONNET F et al - Epidural clonidine combined with bupivacaine for analgesia in labor: Effects on mother and neonate. *Reg Anesth*, 1995;20:113-120.
- 115 - HUNTOON M, EISENACH JC, BOESE P - Epidural clonidine after cesarean section: Appropriate dose and effect of prior local anesthetic. *Anesthesiology*, 1992;76:187-193.
- 116 - CHIARI A, LORBER C, EISENACH JC et al - Analgesic and hemodynamic effects of intrathecal clonidine as the sole analgesic agent during first stage of labor. *Anesthesiology*, 1999;91: 388-396. 404

Avaliação da Dor

Rioko Kimiko Sakata*

Introdução

A dor é uma experiência multidimensional e engloba muitos componentes sensoriais e afetivos. Inclui impulso sensorial e modulação através de fatores fisiológicos, psicológicos e ambientais. Envolve sofrimento e alterações comportamentais. É uma experiência pessoal, sendo difícil medi-la. Embora a dor, a nocicepção e o sofrimento sejam individuais, as alterações comportamentais podem levar inferência do que o paciente está sentindo. O sofrimento é uma resposta afetiva gerada por alterações emocionais.

Inúmeros fatores influenciam na experiência, e a expressão do sintoma varia entre os indivíduos. Dessa forma, torna-se difícil a avaliação das síndromes dolorosas. Entretanto, é fundamental a avaliação correta da dor para que o tratamento seja adequado.

* Profa Adjunto e Responsável pelo Setor de Dor da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da UNIFESP-EPM

Os fatores psicológicos influenciam de maneira importante na intensidade da dor, que também apresenta uma variação circadiana. A dor provoca alterações comportamentais e neurovegetativas que podem indicar a intensidade. As alterações neurovegetativas também podem estar associadas ao temor antecipado da dor ou da ansiedade. As alterações comportamentais dependem de aspectos culturais, estado emocional e fatores psicológicos.

Para o tratamento adequado da dor existem diversas abordagens: a dor somática pode ser aliviada com um tipo de analgésico; enquanto a dor visceral pode necessitar de outro medicamento; a dor intensa deve ser medicada de forma diferente de uma dor leve.

Se a dor não for avaliada regularmente e de maneira acurada, não será controlada adequadamente. Nem sempre a avaliação é fácil e freqüentemente o alívio da dor é inadequado.

A avaliação visa detectar a presença de dor, estimar o impacto sobre o indivíduo e determinar a eficácia dos tratamentos. Para que a terapêutica seja adequada, o diagnóstico deve ser correto. Deve ser determinado se a dor é aguda ou crônica, e se há doença orgânica envolvida.

É importante que o paciente seja informado sobre as etapas da avaliação e dos tratamentos, pois a sua colaboração é fundamental.

A avaliação da dor deve incluir:

- História detalhada;
- Exame físico geral;
- Exames laboratoriais adequados;
- Exames radiológicos apropriados;
- Diagnóstico diferencial.

Os dados devem ser coletados para a obtenção dos diagnósticos:

- Regional;
- Anatômico;
- Etiológico;
- Patológico;
- Funcional.

História

A história é a parte mais importante; provê informações sobre os possíveis mecanismos e fisiopatologia da síndrome e também sobre o estado emocional e psicológico do paciente. A história consiste de: história da dor; antecedentes pessoais (sobre diferentes doenças, operações a que paciente foi submetido, alterações psicológicas e psicosociais); antecedentes familiares; medicamentos que usou previamente e sua eficácia, efeitos colaterais e complicações; uso de álcool, fumo e outras drogas. Já durante a anamnese é possível observar a maneira, a atitude, o comportamento e a reação emocional do paciente.

Devem ser obtidas informações sobre:

- A distribuição somática do sintoma;
- Onde, como e quando inicia;
- A evolução;
- Problema de saúde prévio;
- Doença de infância;
- Hospitalização;
- Cirurgia a que foi submetido;
- Tratamentos anteriores (tipo, tempo, dose, intervalo) e resultados;
- Tratamento atual;
- Reações adversas;
- História familiar;
- Uso de álcool, fumo, outras drogas;
- História ocupacional.

História da dor

- Início (insidioso ou súbito, aumento rápido ou gradual da intensidade da dor);
- Local, expansão com o tempo (proximal para distal ou distal para proximal), dermatomo, radicular, esclerótomo simpático;
- Tipo de dor;
- Fatores precipitantes;

- Alterações: parestesia, disfunção autonômica;
- Descritores para qualidade da dor: pulsátil, latejante, cólica, em ondas;
- Duração da dor: segundos, horas, dias, constante, com variação de intensidade;
- Fatores desencadeantes ou que aumentam a dor:
 - direto (mecânico, postura, atividade);
 - indireto (estresse, alteração emocional);
 - bioquímico (ciclo menstrual, dieta, glicose, eletrólito);
 - Ambiente (temperatura, altitude);
- Fatores de melhora: calor, frio, repouso, exercício, medicamento;
- Intensidade;
- Sintomas associados: diminuição de movimento, parestesia, hipoestesia, edema, alteração da temperatura.

Antecedentes Pessoais

Obter informações sobre cirurgias, trauma, medicamentos, alergia, efeitos colaterais.

Antecedentes Familiares

Doença genética ou familiar.

História social

Verificar a situação financeira, a qualidade de vida, perda de emprego, alcoolismo, uso de droga, humor, estresse, ganho secundário.

História ocupacional

É importante saber se o paciente está empregado, se está afastado ou foi despedido, existência de processo contra empresa, benefício, compensação financeira e ganho secundário.

EXAME FÍSICO

Geral

Observação: equipamento para auxílio de deambulação, aspecto, comportamento doloroso.

Inspeção.

Palpação.

Percussão.

Ausculta.

O comportamento doloroso pode ser avaliado através da expressão facial, da cor, de contração muscular, aumento da expressão através da retirada do membro e alteração da força.

Desenho da dor

Uma importante fonte de informação para avaliar a dor origina do preenchimento do local da dor feito pelo paciente, na representação gráfica do corpo humano. Ajuda a identificar o local da dor e o tipo. A dor orgânica é representada por área bem definida, enquanto a dor não orgânica é difusa, pouco definida.

Exame Neurológico

Exame Musculoesquelético

MEDIDA DA DOR

A dor pode ser medida através do relato do paciente, usando escalas; pela quantidade de analgésico que o paciente solicita; e pela necessidade de complementação analgésica.

ESCALAS

Escala verbal

Geralmente usa palavras para descrever a intensidade da dor,

sendo a maneira mais fácil de medir a dor. O paciente relata ou assinala a palavra mais apropriada. A maioria dos autores utiliza 4 palavras: ausente, leve, moderada e intensa. Para análise, as palavras são enumeradas: ausente= 0; leve= 1; moderada= 2 e intensa= 3.

O alívio da dor geralmente é avaliado através de 5 palavras: nenhum, discreto, moderado, bom e completo. Alívio ausente= 0; discreto= 1; moderado= 2; bom= 3 e completo= 4.

Os dados dos pacientes são reunidos para formar um valor médio; e, às vezes, a mediana. A validade de converter categorias em escores numéricos foi checada através da escala analógica visual, e apresentou boa correlação, principalmente na escala de alívio da dor. A escala verbal correlaciona com a EAV, em muitas situações, sendo mais útil que a EAV em dor experimental, e mais pacientes são capazes de completar essa escala que a EAV ou a numérica. As escalas de alívio da dor são mais convenientes que as de intensidade, provavelmente porque todos começam com o mesmo de dor inicial (zero ou nenhum), enquanto para intensidade, o valor inicial é variável (geralmente moderada ou intensa). As escalas de alívio são mais fáceis e mais sensíveis.

A principal vantagem dessa escala é a facilidade e rapidez para realizá-la. A desvantagem é o número reduzido de descritores para a resposta, forçando o paciente a escolher um, mesmo que não seja adequado para a sua dor. A escala é descontínua, necessitando de análise não paramétrica para comparar resultados de uma pesquisa.

A escala pode conter cinco descritores para a intensidade da dor.

Escala analógica visual

A escala analógica visual é uma maneira bastante útil de avaliar a dor. É um instrumento extremamente simples, sensível e reprodutível. É uma progressão da escala numérica e permite análise contínua da dor. Trata-se de uma linha de 10cm, em que a extremidade à esquerda corresponde à ausência de dor e, à direita, à dor mais intensa possível. O paciente assinala o local que acha ser mais adequado para sua

dor. O escore é obtido medindo-se a distância entre ausência de dor e ao local assinalado.

Tanto a linha horizontal como a vertical foram usadas, com boa correlação, entretanto, os escores da vertical costumam ser um pouco maiores do que da horizontal. Algumas escalas colocam pontos nas extremidades, porém isso pode influenciar na localização da marca pelo paciente, fazendo com que este não selecione as extremidades.

Além de medir a intensidade da dor, a escala pode ser usada para avaliar o alívio da dor, a satisfação com o tratamento e também a intensidade de outros sintomas, como náusea.

Pode ser usada com vários dispositivos mecânicos e programa de computador, permitindo resultados consistentes. É válido para dor crônica e experimental e pode ser avaliada através de testes paramétricos.

É fácil e rápido para realizar a avaliação; não há necessidade de assinalar termos imprecisos para descrever a dor e provê muitos pontos para escolher. Pode ser facilmente adaptada para situação individual, porém, nem todos pacientes conseguem completar a escala, e acham que é confusa. É importante assegurar que o paciente tenha entendido, a explicação, pois mesmo um conceito simples pode ser difícil de ser entendido, em situação de estresse. Toda vez que é aplicada a EAV, o paciente deve ser orientado para que assinale a localização que corresponderia à intensidade da dor, naquele momento. Quando possível, a explicação deve ser feita antes da anestesia. Há necessidade de maior concentração e coordenação motora para assinalar, podendo ser difícil no pós-operatório imediato, ou quando há alteração cognitiva e desordem neurológica.

A EAV é mais sensível que a observação ou a escala descritiva, mas a sensibilidade diminui quando a distribuição não é uniforme. Como a EAV mede a intensidade, no momento, é necessário fazer várias avaliações e os testes realizados com muita frequência podem ter redução na acurácia, porque os pacientes tornam-se não cooperativos ou se lembram do escore anterior, sendo por eles influenciados.

Dor ausente _____ Dor mais intensa possível

Escala numérica verbal

É uma alternativa ou complementar para a escala verbal e analógica visual. O paciente dá um número para a intensidade da dor, em que zero significa ausência de dor e dez, a dor mais intensa possível. Alívio zero representa nenhum, enquanto 10 significa alívio completo.

Essa escala é fácil e rápida para ser realizada, com boa correlação com a EAV. Não há necessidade de treino, proporciona avaliação entre pacientes e modificação no paciente durante o tratamento, e as crianças pequenas são capazes de responder. Pode ser a melhor avaliação para dor crônica.

A desvantagem desse método é a necessidade de análise estatística não paramétrica, fato que não torna menos importante o estudo.

Pode-se utilizar escala numérica, com números de zero a dez, colocando-se todos os números em uma linha horizontal, e o paciente assinala ao lado de um deles.

Também pode-se fazer uma escala de zero a cem.

Escala de Expressão Facial

É usada principalmente para crianças, mas pode ser utilizada para pacientes analfabetos ou com deficiência mental.

Escala Multidimensional

A escala de McGill e similares avalia a intensidade de dor, além da duração, da eficácia terapêutica e da dimensão afetivo-motivacional.

A escala de McGill consiste de 3 medidas principais: 1- Índice de dor, baseado nos escores numéricos escolhidos; - Número total de palavras assinaladas; e 3- Intensidade da dor. Serve para avaliar a dimensão sensorial, afetiva e evolutiva.

O Questionário Modificado de McGill resultou em simplificação, facilitando o uso, e mantendo boa correlação com a antiga escala. O questionário de McGill é grande e contém local para colher informação sobre a capacidade intelectual do paciente, seguida de esquema gráfico corporal para que o paciente desenhe a localização da dor. Existem 78 descritores (divididos em 20 categorias) para que seja escolhida uma palavra que mais se assemelha à dor sofrida, em cada uma das 20 categorias. Os descritores estão subdivididos em grupos e subgrupos, para avaliar os aspectos sensoriais, discriminativos, afetivos e neurovegetativos. O paciente deve selecionar uma palavra naquele momento. Dentro das subclasses, as palavras são ordenadas, de menos dolorosa para mais dolorosa. Se não há palavra que represente a dor, em uma das subclasses, o paciente não deve assinalar. Os pacientes tendem a ser altamente seletivos na escolha das palavras, quando a lista é lida pelo examinador. Também existe boa correlação entre os sintomas e as síndromes dolorosas. Além das 20 subclasses, existe ainda a escala verbal da dor, os sintomas que acompanham, a repercussão sobre o sono, alimentação e atividade.

No questionário, as palavras podem ser colocadas em uma das categorias que representam as três dimensões da dor: sensorial (como percebe a dor), afetiva (o aspecto emocional da experiência dolorosa) e avaliativa (como o paciente sente a experiência dolorosa). O paciente deve assinalar as áreas do corpo em que se localiza a dor.

O paciente também deve assinalar a mudança temporal da dor, além de relatar os fatores que a melhoram e a pioram, assim como a intensidade. O questionário provê informação significativa para a análise. Pode distinguir diferenças qualitativas entre diversos tipos de analgésicos e tratamentos. Porém, existem diversas desvantagens nesse tipo de questionário. Por ser um questionário muito longo, torna-se difícil sua aplicação. Muitas vezes é impossível terminar o questionário, especialmente no pós-operatório e à noite. Existe também alteração entre pessoas com diferenças culturais e educacionais, para a resposta. Existem pacientes com dificuldade para entender algumas palavras, enquanto outras não entendem o questionário. Devido a essa

complexidade e às limitações, o questionário de McGill raramente é usado para avaliação da dor pós-operatória.

Existe uma forma sintetizada do questionário McGill, com 15 descritores, divididos em grupos de palavras para avaliar a dimensão sensorial e outra para a dimensão afetiva. Cada descritor pode variar de zero a três. Além disso, associa com EAV e escala verbal, com 5 descritores, para intensidade da dor.

Outra escala multidimensional é a de Minnesota.

Escala global

É uma escala para avaliar o resultado de um tratamento. Pergunta-se ao paciente o que ele achou do tratamento, e ele responde através de escala numérica ou verbal. Serve também para os efeitos colaterais. Pode-se comparar a eficácia dos tratamentos.

Necessidade de analgésico

A quantidade de analgésico que o paciente consome é uma maneira de medir a intensidade da dor. Muitos trabalhos utilizam essa forma de avaliação para comparar diferentes medicamentos ou técnicas de analgesia.

Analgesia controlada pelo paciente

O paciente usa analgésico, dependendo da necessidade, e a quantidade total empregada poderia levar à estimativa da dor daquele procedimento cirúrgico. Entretanto, muitos pacientes usam menor quantidade de analgésico que a necessária para analgesia completa, por medo dos efeitos colaterais. Outros acionam o aparelho mais que o necessário, recebendo maior quantidade de medicamento.

O aparelho de ACP pode funcionar como coletor de dados. A ACP permite comparar o efeito analgésico de vários opióides e de outros agentes e técnicas, inclusive adequação da analgesia, qualidade da analgesia, latência e duração do analgésico.

A ACP é usada como método para pesquisa de dor e seu alívio, através da avaliação do tempo (para que um analgésico promova seu efeito) e da duração da ação analgésica. Também pode ser avaliada a eficácia de um analgésico. Para isso, são coletados dados sobre os momentos em que o paciente necessitou de analgésico e a dose total que usou. É possível investigar mecanismos de ação de analgésicos, através da redução da quantidade de que necessitou para complementar com a ACP, assim como observar a existência de interações que somam ou potencializam os efeitos analgésicos. Também é possível comparar técnicas analgésicas diversas, além dos efeitos colaterais de diferentes fármacos ou associações.

Entretanto, não existem aparelhos ou dispositivos para medir, com exatidão, a intensidade da dor e o grau de alívio. Muitos autores acreditam que a ACP pode ser mais acurada que a observação para estimar a intensidade da dor, porque o paciente administra maior ou menor quantidade de analgésico, dependendo da intensidade da dor. Entretanto, alguns pacientes utilizam menos que o necessário para analgesia adequada, por medo de superdose, não gostam de acionar o aparelho ou não entendem a explicação sobre seu funcionamento. Outros acionam o aparelho, apesar de não apresentarem dor, porque este está disponível facilmente. Também podem administrar mais do que o necessário, por medo de virem a sentir dor.

Avaliação Psicológica e Comportamental

INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

Avaliação Radiológica.

Avaliação Neurofisiológica.

Termografia.

Avaliação Fisiológica

As respostas fisiológicas à dor podem prover parâmetros para avaliar sua intensidade. Esses parâmetros incluem: frequência cardíaca (FC),

freqüência respiratória (FR), pressão arterial (PA), gasometria, dosagem neuroquímica e neurohumoral e sudorese palmar.

A freqüência cardíaca reflete o impacto da dor sobre o sistema nervoso central. Observa-se aumento da FC, com estímulo doloroso. Também há alteração da FR, diminuição da saturação de oxigênio e sudorese palmar. No prematuro, as respostas são mais variáveis, menos precisas e mais desorganizadas. Entretanto, geralmente há aumento da FC e da PA, com redução da FR e da saturação de oxigênio.

As respostas hormonais, neuroquímicas e metabólicas são observadas em consequência de dor. Ocorrem aumento de catecolaminas, hormônio de crescimento, glucagon e cortisol.

Respostas Neuro-endócrinas

As respostas ao estresse são caracterizadas por: aumento da secreção de hormônios catabolizantes (cortisol, glucagon, GH e catecolaminas) e inibição de anabolizantes (insulina e testosterona). Observa-se hiperglicemia.

Observa-se diminuição de: linfócitos, péptides e imunoglobulinas derivadas de macrófago.

Ocorre aumento de: glicose, ACTH, cortisol, prolactina, arginina-vasopressina, granulócitos, TSH, T3, pro-opiomelanocortina, beta-endorfina e outros hormônios da hipófise anterior.

Respostas simpato-adrenais

O estímulo nociceptivo ativa o sistema nervoso simpático, com aumento da atividade inotrópica e cronotrópica cardíaca, aumento da resistência vascular periférica e re-distribuição de sangue de vísceras para coração e cérebro. Quando prolongado, inicia alteração patológica, com alteração da perfusão tissular, comprometimento da função de órgãos e ativação do sistema renina-angiotensina.

Alterações em outros sistemas também podem ocorrer em consequência da dor. A dor faz parte do estresse que causa aumento de

catecolaminas, hormônio adrenocorticotrófico, hormônio do crescimento, interleucinas e glucagon; ocasionando hiperglicemia, aumento da gliconeogênese, diminuição do clearance de glicose, retenção de sódio e água, catabolismo de proteína e gordura, e alteração da resposta imunológica.

Avaliação da Dor na Criança

As crianças são capazes de expressar a dor, mas necessitam de mais paciência e entendimento. Como ocorre com os adultos, a percepção e o limiar da dor varia muito entre as crianças. A avaliação deve ser individualizada. Existem diversos métodos que podem ser utilizados para avaliar a dor em crianças. A escolha deve levar em conta a idade, a capacidade cognitiva, e a comunicação.

Os métodos de avaliação da dor podem ser agrupados em métodos de auto-relato, comportamentais e fisiológicos.

O relato da dor, embora seja mais fácil de ser obtido, pode ser difícil de ser interpretado. A criança pode relatar que a dor é menos intensa por medo de receber injeção ou de ter que permanecer durante maior tempo no hospital.

Os métodos de auto-relato são usados para crianças com comunicação verbal e sem alteração cognitiva. As avaliações comportamentais e fisiológicas são usadas quando não se pode obter auto-relato. Esses métodos têm a desvantagem de não serem específicos da dor. Os métodos são empregados separados ou combinados. A medida da dor é a avaliação de uma das dimensões da experiência dolorosa.

Há inúmeras maneiras de avaliar a dor; muitas já validadas, enquanto outras estão em fase de desenvolvimento.

As medidas de auto-relato podem ser unidimensionais ou multidimensionais. As unidimensionais incluem: EAV, de fotos, e de faces. São usadas com sucesso, em crianças pequenas, de até três anos. As multidimensionais requerem comunicação mais desenvolvida e pensamento abstrato, sendo aceitável para crianças maiores de 6 anos.

A EAV pode ser usada para crianças acima de 8 anos. A escala numérica pode ser empregada para crianças que conseguem contar e entender a ordem crescente, associada ao aumento da intensidade da dor.

No recém nascido ocorre reação reflexa ou involuntária, mas, conforme a criança cresce, a comunicação verbal torna-se mais importante. O recém nascido é capaz de integrar experiências sensoriais em respostas fisiológicas e comportamentais. Reações automáticas, como choro e outras vocalizações, expressões faciais e atividade do corpo são observadas. Alterações fisiológicas ocorrem: aumento da frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial.

Entre dois e 6 anos, a criança é capaz de verbalizar, mas não consegue quantificar numericamente. As alterações comportamentais e fisiológicas permanecem sendo a principal maneira de avaliar a dor.

As maiores de 7 anos conseguem avaliar a dor através de escala numérica.

Avaliação Comportamental

A maneira mais direta de comunicação do recém nascido é o comportamento, sendo razoável usá-lo para detectar a dor.

Alterações comportamentais específicas ocorrem em resposta à dor, como vocalização, expressão facial e movimentos do corpo. A maneira mais direta de comunicação do recém nascido é o comportamento. Assim, a alteração comportamental é uma maneira de avaliar a intensidade da dor. Inclui: expressão facial, movimentos do corpo, estado comportamental e choro.

A avaliação comportamental é importante, quando as crianças são incapazes de falar (recém nascido, crianças menores, intubadas, quando estão muito enfermas, ou sob influência de anestesia).

A expressão facial é um importante sinal de dor. Existe correlação entre expressão facial específica e emoção específica, incluindo a dor. Ocorrem alterações em grupos musculares específicos para determinados estímulos. Juntamente com o choro, é o sinal mais aceito de dor. Existe correlação entre expressão facial específica e emo-

ção específica, incluindo a dor. As configurações específicas dos olhos, das sobrancelhas, do nariz e da boca podem ser características de determinados estados emocionais, incluindo a dor.

As expressões faciais das crianças puderam ser melhor valorizadas, com quantificação das expressões de adultos que foram registradas através de estudos eletromiográficos.

Os movimentos corporais são também importantes na avaliação da dor. Os recém nascidos são capazes de fazer movimentos exatos, precisos, em resposta a dor.

Alteração de comportamento, com choro, são sinais importantes de dor. Entretanto, existem variações individuais na reação e alteração comportamental. A reação modifica-se com o sono, havendo redução na resposta a estímulo doloroso.

O choro é o sinal mais óbvio da dor. Existe uma característica para o choro causado pela dor. Entretanto, quando o recém nascido é prematuro ou está em ventilação controlada, pode ser incapaz de chorar.

As medidas comportamentais, através da observação direta, são realizadas periodicamente, em intervalos regulares, e usadas para dor de curta duração.

A escala de distúrbio comportamental e a escala de procedimento usam 10 comportamentos: choro, grito, restrição física, resistência verbal, solicitação de apoio emocional, rigidez muscular, expressão verbal de dor, *flailing*, nervosismo e procura de informação.

A escala de CHEOPS (Hospital de Ontário) dá escores aos comportamentos: choro (ausente= 1, gemido= 2, chorando= 2, grito= 3; facial (calmo= 1, careta= 2, sorriso= 0); verbal (ausente= 1, outras queixas= 1, queixa de dor= 2, as duas queixas= 2; positiva= 0); torso (neutro= 1, desviado= 2, tenso= 2, tremor= 2, ereto= 2, restrito= 2); toque (sem tocar= 1, estender= 2, agarrar= dois, restringir); pernas (neutra= 1, chutando= 2, tensa= 2, levantando= dois, restrito= 2).

Escala de desconforto

- PA: \pm 10% pré-operatório= 0, \pm 20%= 1, e \pm 30%= 2;
- Choro: ausente= 0, chorando, mas responde a carinho= 1, e choro, sem resposta= 2

- Movimento: ausente= 0, inquieto= 1, e debatendo-se= 2
- Agitação: calmo= 0, leve agitação= 1, e histérico= 2
- Postura: tranqüila= 0, flexão de pernas e coxas= 1, e segurando a virilha= 2
- Queixa de dor: ausente= 0, não localiza= 1, localiza= 2

A localização da dor é feita através de desenho em diagrama do corpo, para crianças que conseguem.

Avaliação Fisiológica

Para recém nascidos, crianças menores, assim como em adultos que não se comunicam (inconscientes, confusos e em condições críticas), as alterações fisiológicas e comportamentais devem ser interpretadas como decorrentes da dor. Esses pacientes devem ser avaliados cuidadosamente e com freqüência. As alterações fisiológicas na PA, FC e respiração, assim como as alterações comportamentais, como choro e postura, indicam desconforto ou estresse.

As respostas fisiológicas à dor podem prover parâmetros para avaliar sua intensidade. Esses parâmetros incluem: freqüência cardíaca (FC), freqüência respiratória (FR), pressão arterial (PA), pressão intracraniana, saturação de oxigênio, gasometria, dosagem neuroquímica e neurohumoral e sudorese palmar. Outras alterações podem ser observadas: lacrimejamento, dilatação da pupila, vocalização.

A freqüência cardíaca reflete o impacto da dor sobre o sistema nervoso central. Observa-se aumento da FC com estímulo doloroso. Também há alteração da FR, diminuição da saturação de oxigênio e sudorese palmar. No prematuro, as respostas são mais variáveis, menos precisas e mais desorganizadas. Entretanto, geralmente há aumento da FC e da PA com redução da FR e da saturação de oxigênio.

As respostas hormonais, neuroquímicas e metabólicas são observadas em conseqüência de dor.

As respostas neuro-endócrinas e simpato-adrenais já foram descritas neste capítulo.

Escala de Expressão Facial

É usada principalmente para crianças, mas pode ser utilizada para pacientes analfabetos ou com deficiência mental. É baseada na idéia da EAV e mostra seis expressões, que variam de triste e chorando a alegre e sorrindo. A criança seleciona a que mais o representa naquele momento. Cada expressão tem um número correspondente, sendo cinco para chorando, e zero para sorrindo. Essa escala pode ser empregada para todas as crianças verbais, incluindo os adolescentes.

Escala de Cores

A demonstração da intensidade da dor, através de cores, parece ser adequada para crianças. Entretanto, não existe uma uniformidade quanto a considerada cor da dor.

Avaliação de função pelo observador

A dor prejudica a função respiratória, podendo causar complicações pulmonares, como atelectasia e pneumonia. Causa impedimento da respiração profunda e da mobilização, após operações de grande porte. É responsável por diminuição da capacidade vital, capacidade inspiratória e capacidade residual funcional, com conseqüente atelectasia. Também prejudica a tosse, provocando acúmulo de secreção e pneumonia. A diminuição no esforço respiratório efetivo predispõe o paciente a complicações pulmonares. A observação da capacidade de respirar profundamente, de realizar exercício respiratório e de tossir é uma maneira de avaliar o grau de alívio da dor.

Também a capacidade de deambular, de movimentar as articulações é uma medida da intensidade da dor.

Satisfação do Paciente

A satisfação do paciente quanto ao alívio da dor pode ser também de valor quanto à eficácia de determinado analgésico ou método terapêutico.

Deve-se ter em mente que um analgésico pode promover alívio completo da dor, porém com muitos efeitos colaterais, não sendo considerado satisfatório pelo paciente. Outros que não proporcionam analgesia tão eficaz podem ser considerados satisfatórios, se não causarem complicações. Além disso, a satisfação do paciente pode depender de resultados de técnicas analgésicas a que foi submetido em outros procedimentos, quando não é a primeira cirurgia a que está sendo submetido.

Dor - Quinto Sinal Vital

Considerar a dor como 5º sinal vital seria uma maneira de melhorar a qualidade do paciente, pois, apesar de a dor ser um dos mais freqüentes sintomas pelo qual o paciente procura um médico, não é aliviada de maneira adequada. Se a dor é avaliada rotineiramente, junto com outros quatro sinais vitais, sendo anotada na ficha do paciente, com certeza, seu alívio será também melhorado.

Aspectos Psicológicos da Dor Aguda

Todos experimentam dor aguda de diversas causas desde o nascimento. A intensidade da dor aguda depende do tipo, da extensão e do local da lesão, e do estado físico do paciente. A dor é influenciada por fatores psicológicos, comportamentais e sociais.

Nenhum método é o ideal, isolado ou em combinação. A escala da intensidade é melhor aceita para avaliar a dor aguda. Alterações comportamental e fisiológica associadas proporcionam boa avaliação da dor em recém nascido e crianças menores. Deve-se escolher o método considerado mais apropriado para o grupo etário e condição clínica. Também deve ser válido e realizável, além de ter utilidade clínica, em termos de tamanho, duração, facilidade para uso e tempo dispendido.

Avaliação Funcional

Qualidade de Vida

A qualidade de vida é um aspecto importante para os pacientes

portadores de síndromes dolorosas. Os pacientes podem sobreviver durante períodos prolongados com diversos tipos de dificuldades relacionadas à dor.

A definição de qualidade de vida é importante para avaliá-la. Segundo a OMS, saúde é um estado de bem estar completo, físico, mental e social e não somente a ausência de doença. Um método diferente é necessário para avaliar o impacto da síndrome e dos tratamentos sobre o paciente.

Referências Bibliográficas

- 1 - LAGMIRE DR. Evaluation of Pain Patient. In Raj PP. Pain Medicine. A Comprehensive Review. Mosby-Year Book. St Louis. USA. 1996, 26-35.
- 2 - McQUAY H, Moore A An evidence based pain relief. Oxford University Press, New York. 1998; 14-18.
- 3 - SINATRA RS. Pathophysiology of acute pain. In Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM. Acute Pain. Mosby-Year Book. USA; 1992; 44-56.
- 4 - PAIGE D, CIOFFI AM. Pain assesment and measurement. In Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM. Acute Pain. Mosby-Year Book. USA; 1992; 70-77.
- 5 - PORTER F. Pain assesment in children. In Schechter NL, Berde C, Yaster M. Pain in infants, children and adolescents. Williams&Wilkins, Baltimore, USA, 1993; 87-96.
- 6 - MATHEWS JR, MCGRATH PJ, PIGEON H. Assesment and measurement of pain in children. In Schechter NL, Berde C, Yaster M. Pain in infants, children and adolescents. Williams&Wilkins, Baltimore, USA, 1993; 97-112.

Vias e Métodos de Administração

Vias de Administração

João Valverde Filho, TSA/SBA*
Ramiro Joaquim de Carvalho Junior**

Introdução

O processo inflamatório decorrente do tipo de procedimento cirúrgico e da sua extensão ativa inúmeras vias de condução nociceptiva, produzindo desconforto significativo. Para obter alívio da dor, no período pós-operatório é, por vezes, necessário atuar em várias estruturas neurais (analgesia balanceada ou multimodal).

A dor pós-operatória é de intensidade e complexidade variáveis dependendo do procedimento que a origina. É leve e de mais fácil tratamento nas cirurgias ambulatoriais, e, nos procedimentos do abdome superior, tórax e lombotomias, requer maior densidade de tratamento e intervenção. Outros procedimentos que exigem tratamento especializado dos Serviços de Dor Aguda incluem as cirurgias orto-

* Anestesiologista do Serviços Médicos de Anestesia de São Paulo; Responsável pelo CET do Hospital Sírio e Libanês
Certificado de Área de Atuação em Dor pela SBA/AMB

**Médico Anestesiologista do Serviços Médicos de Anestesia de São Paulo

pédicas e pélvicas de maior porte. O papel da analgesia obstétrica e os seus benefícios já estão bem definidos.

Para o período pós-operatório, é desejável que a técnica anestésica seja capaz de estender o controle da dor por um período mais longo e prevenir as disfunções orgânicas decorrentes do estímulo nociceptivo intenso, como hipertensão, taquicardia, hipercoagulação, elevado metabolismo e imunossupressão¹

O conhecimento do local de ação das características físico-químicas (que influenciam captação e distribuição), dos mecanismos específicos de transporte, do fluxo sanguíneo local e sistêmico e da permeabilidade tecidual das drogas são estratégicos para a obtenção dos efeitos analgésicos desejados¹⁷. Os anestésicos gerais não atenuam a resposta neuroendócrina à agressão cirúrgica, e os opióides o fazem somente em altas doses. São os anestésicos locais que produzem os melhores resultados³⁹. Dentre as várias modalidades de analgesia pós-operatória, a via peridural, com anestésicos locais, associados a opióides, parece ser a técnica mais efetiva para reduzir a morbimortalidade, para procedimentos de médio e grande porte^{13,20}. As complicações pós-operatórias decorrentes dos diversos procedimentos são mais comuns em pacientes críticos e em grandes cirurgias. A redução do volume pulmonar é potencialmente grave e ocorre mais freqüentemente para cirurgias torácicas e do abdome superior. Há redução do volume corrente e aumento da freqüência respiratória, além dos efeitos residuais da anestesia e dos opióides que, inibindo a tosse, acumulam secreções; contribuindo para o risco de infecção respiratória. Estudos demonstram a redução na permanência em unidades de terapia intensiva(UTI) quando ocorrem abordagem e tratamentos agressivos da dor pós-operatória, em pacientes críticos³.

A incisão cirúrgica pode ser a causa da disfunção pulmonar. A Colecistectomia convencional está associada a maior número de complicações pulmonares(13-33%), quando comparada à Colecistectomia laparoscópica(0,3%).

A redução da motilidade intestinal é outra complicação observada no período pós-operatório, para cirurgias intra-abdominais, e freqüentemente prolonga o período de internação hospitalar. Sua re-

cuperação completa requer 48 a 72h³⁹.

O controle da dor e suas repercussões no período pós-operatório envolve diferentes métodos e vias de infusões de drogas, incluindo: 1. analgesia sistêmica com opióides, agentes analgésicos, como os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) e cetamina, através de diferentes vias, como a oral, venosa, cutânea, transdérmica, transmucosa, e intra-nasal; e 2. analgesia espinal – através das vias subaracnóidea e peridural, utilizando drogas como anaestésicos locais, opióides, clonidina ou a associação entre elas.

1 - Sistêmica

Via Oral

Entre as diversas vias de administração de analgésicos, a via oral (VO) é efetiva, de baixo custo e seu uso deve ser estimulado. É mais empregada para pacientes ambulatoriais que não necessitam de analgesia imediata e no tratamento domiciliar. É pouco utilizada no pós-operatório imediato dos procedimentos cirúrgicos de médio e grande portes ou após anestesia geral, na presença de náusea, vômitos ou alteração da absorção por redução da motilidade intestinal.

A absorção dos medicamentos por via oral dependerá de alguns fatores que são: a superfície de contato, o fluxo sanguíneo local, o estado físico do medicamento, e sua concentração no local de absorção. Dessa forma, a absorção ocorre de forma passiva, para os fármacos que se apresentam de forma não ionizada e mais lipofílicos⁶. A administração VO permite que grande quantidade de droga seja retirada do plasma pelo efeito de primeira passagem pelo fígado.

As principais desvantagens desta via é a ocorrência de vômito, como resultado da irritação da mucosa gastro-intestinal, e a destruição de alguns medicamentos pelas enzimas ou pelo baixo pH. O ajuste das doses pode ser influenciado pelo ritmo de absorção, com o paciente apresentando estômago cheio ou completamente vazio⁶.

A administração dos fármacos, em doses única ou intervalos regulares, é determinada pela situações clínicas encontradas. Drogas

com meia-vida longa, em dose única, são mais apropriadas para intervenções simples e de curtos períodos com dor. Doses intermitentes são apropriadas para procedimentos complexos e a presença de dor por longo período⁵. Após anestesia regional, inicia-se a utilização de analgésicos VO, no momento de redução do efeito do anestésico local, abreviando o tempo de latência do analgésico⁴.

Estão disponíveis na forma oral várias categorias de fármacos isolados ou em combinações, como paracetamol com codeína⁵, opióides puros (ex., codeína, tramadol, morfina, oxicodona) e AINE (ex., tenoxicam, ceterolaco, celecoxib, valdecoxib). Os AINE são bem tolerados pela via oral, sua concentração plasmática adequada ocorre após 30 minutos, e alcança o pico máximo em aproximadamente 2 horas⁵. Entretanto, são insuficientes para o alívio da dor intensa¹⁴. Quando utilizados como analgésico único, podem exibir efeito “teto”, mas são seguros, quando utilizados por curtos períodos de tempo, para pacientes saudáveis.

Morfina continua sendo o analgésico padrão para o período pós-operatório. Entretanto, para os pacientes ambulatoriais, quando administrada em altas doses, pode produzir efeitos indesejáveis, como náusea, vômito e sedação. A combinação de opióides e AINE é benéfica por reduzir a quantidade total do consumo pós-operatório de opióide, promovendo controle da dor com menor incidência de efeitos indesejáveis.

A codeína, um opióide fraco, associado ao acetoaminofeno, é frequentemente utilizado para cirurgias ambulatoriais. O tramadol, com doses de 75 a 100mg, apresenta eficácia comparada à codeína.

Preparações, como a oxicodona de liberação prolongada, opióide forte de boa tolerabilidade VO, promovem liberação constante do analgésico e contribuem para manter níveis plasmáticos estáveis de concentrações analgésicas mínimas para o controle efetivo da dor. Não deve ser triturado ou dividido ao meio⁴.

Via Venosa

A via venosa é utilizada para o tratamento da dor aguda e pós-operatória quando o objetivo for o controle rápido da dor com a van-

tagem de não se associar à variabilidade do tempo necessário para alcançar o pico plasmático. Os opióides (morfina, fentanil, tramadol, meperidina) são a primeira escolha para o tratamento das dores moderada a intensa.

Os opióides venosos administrados em *bolus* ou infusão contínua não reduzem significativamente a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico, embora sejam efetivos para o alívio da dor pós-operatória¹³. A escolha do opióide deve ser individualizada, em função dos efeitos colaterais¹⁴.

O efeito analgésico dos opióides sistêmicos é mediado principalmente pelo sistema supraespinal¹⁵. Permite a administração de doses em *bolus* (morfina) ou infusão contínua (morfina, fentanil), para manter níveis plasmáticos mínimos adequados, abaixo dos quais não há efeito desejável. A rapidez com que exercem o efeito analgésico, facilita a titulação da droga para atender às necessidades individuais. O objetivo do uso de analgésicos é alcançar a concentração sanguínea que excede e se mantém constante acima desse nível. As doses iniciais elevadas geralmente são necessárias para alcançar níveis plasmáticos terapêuticos e podem ser mantidos por reduzidas doses subsequentes, intermitentes ou contínuas, através de bombas de infusão - Analgesia controlada pelo Paciente (ACP)⁴. O rápido declínio na concentração sérica reduz o tempo durante o qual efeitos adversos podem manifestar-se.

A infusão venosa de Morfina ou fentanil, após o procedimento cirúrgico, pode demorar entre 60 a 120 minutos, até que níveis plasmáticos estáveis sejam alcançados. Após cada dose, devem ser observados intervalos entre 10 a 20 minutos (morfina) ou 3 a 6 minutos (fentanil). Os intervalos de administração podem ser variáveis, dependendo dos efeitos indesejáveis ou complicações clínicas. Para os idosos, doses reduzidas são recomendadas, em função dos níveis sanguíneos mais elevados e efeitos colaterais mais pronunciados, quando comparados aos jovens, entretanto, é possível a administração segura de doses de morfina durante o período de recuperação pós-anestésica¹².

A infusão contínua depende da extensão da cirurgia e requer monitorização do paciente em intervalos de tempo não superiores a

60 minutos. Deve ser iniciada após as doses iniciais e com controle adequado das dores durante a permanência na Sala de Recuperação Pós-anestésica, à velocidade de 0,5 a 1mg/h de morfina ou de doses equianalgésicas de outros agentes opióides. O ajuste das doses é realizado sempre que ocorrerem efeitos indesejáveis ou dor > 3/10. Deve-se evitar o uso contínuo de meperidina, em função do potencial de acúmulo de normeperidina.

A redução da motilidade intestinal, náusea, vômito e dor podem ser responsáveis pelo retardo da alta hospitalar após cirurgias abdominais; é bem conhecido, a partir de estudos experimentais, que os opióides promovem uma profunda inibição na motilidade gastrointestinal pós-traumática e em repouso, efeitos observados durante administração sistêmica (IV e IM) e peridural¹⁰. Técnicas de analgesia e anestesia que reduzem a dor, náusea e vômito, e previnem ou atenuam o íleo pós-operatório podem reduzir a morbidade e, teoricamente, o custo e a permanência hospitalar¹¹.

A associação de AINE e opióides pode reduzir a incidência de íleo paralítico, em pacientes submetidos a cirurgias abdominais⁹. Doses de tenoxicam 20mg reduzem o consumo de opióide, quando a Analgesia Controlada pelo Paciente (ACP) foi escolhida como método durante o período pós-operatório⁸. O desenvolvimento de drogas inibidoras específicas da ciclooxigenase 2 (COX₂) venosa demonstra o interesse que os analgésicos não-opióides despertam no controle da dor pós-operatória. O Parecoxib, droga recentemente introduzida no Brasil, pode apresentar efeitos analgésicos adequados para os períodos pós-operatórios, associados à redução do consumo de opióide, para cirurgias ginecológicas, entretanto, mais estudos são necessários para demonstrar redução dos efeitos colaterais, ou melhor, controle da dor¹⁶.

Outras drogas, como a Cetamina, demonstram, em estudos experimentais, redução dos efeitos de sensibilização central e são utilizadas em baixas doses para o controle da dor pós-operatória, em infusão contínua ou intermitente. Dose pós-operatória de 0,3mg/kg⁻¹ freqüentemente cursa com efeitos alucinógenos²³. Dose menor em Infusão parenteral de 0,25mg/kg/h pode ser benéfica e apresenta me-

lhor controle da dor, quando comparado a via espinal²⁶. A Analgesia Controlada pelo Paciente (ACP) é o método preferencial para associação de opióide e cetamina¹⁸, reduzindo consumo de opióides e prolongando o efeito analgésico.

A dipirona, analgésico potente, é útil, em baixas doses (1g), para procedimentos de pequeno e médio portes, como adjuvante aos opióides²², e alternativa segura quando há contraindicação de AINE.

Via Intramuscular

A via intramuscular (IM), muito difundida no nosso meio, apresenta grande variabilidade da latência (30 a 60min), intensidade e duração da analgesia induzida pelos opióides, por isso é inapropriada para o controle rápido da dor aguda e pós-operatória, além do desconforto da dor provocada pelas injeções²⁵. Aplicações repetidas devem ser evitadas e podem cursar com fibrose, abscessos ou lesão neural. Não aliviam a dor em cerca da metade das situações clínicas e cirúrgicas encontradas²⁴.

Os níveis plasmáticos no período pós-operatório são influenciados por diversos fatores, como hipovolemia, hipotermia e pelo local da injeção. Músculos bem perfundidos, como o deltóide, são os locais preferenciais de injeções intramusculares⁵. As apresentações aquosas são absorvidas de forma bastante rápida dependendo do fluxo sanguíneo para o local. Soluções em suspensão oleosa ou preparações para depósito têm sua absorção prolongada⁶.

Via Subcutânea

A via subcutânea é utilizada em ambiente hospitalar, no período pós-operatório, quando os pacientes tornam-se impedidos de deglutir ou não apresentam acesso venoso difícil. Nos últimos anos, essa via tem-se tornado opção de uso regular em algumas instituições, pela demonstração efetiva no controle da dor, pelo baixo custo e por ser bem tolerado pelos pacientes. As concentrações plasmáticas de opióides permanecem estáveis, semelhantes à via venosa. Sua absorção inicia-se quase imediatamente e a circulação local é o fator limitante⁴⁰.

Os opióides são as drogas de escolha para o tratamento da dor pós-operatória, por não promoverem irritação e dor local. Os modos de utilização podem ser injeções em *bolus*. Para utilizar como método ACP, é necessário concentrar a solução analgésica do opióide para infusão de pequenos volumes.

Podem estar associados à menor incidência de náusea e vômitos, quando comparados a VO²⁷, e maior conforto, comparado à via IM⁴¹.

Via Transdérmica

A via transdérmica oferece a oportunidade da utilização de analgésicos sem o auxílio de agulhas ou bombas de infusão, através da pele intacta, e evita a passagem da droga pela absorção gastrointestinal. Entre os opióides, o fentanil é útil por essa via porque apresenta baixo peso molecular e alta solubilidade, tanto nas gorduras quanto em água. Esse método não pode ser comparado à infusão venosa.

Os adesivos possuem duas paredes, formando uma bolsa onde se concentra o fentanil. Uma membrana externa impermeável e outra que mantém contato com a pele e superfície aderente e possui microporos por onde a droga deve passar e manter um débito fixo de diferentes doses (25, 50, 75 e 100mcg/h) para transpor a epiderme e derme antes de alcançar a microcirculação e circulação sistêmica. Isto pode levar algumas horas até que os efeitos clínicos apareçam. Atinge a dose efetiva, na biofase, no terceiro dia, e o tempo de latência é de 8 a 12h. A meia-vida terminal é de aproximadamente 13 a 25h, e os adesivos devem ser trocados a cada 48 a 72h.

O perfil farmacocinético do fentanil transdérmico torna-se ideal para pacientes crônicos usuários de morfina de uso contínuo. O período pós-operatório tem curta duração e requer rápido ajuste das doses, medida impossível nessa modalidade de infusão de opióide²⁸.

O risco de depressão respiratória pode chegar a 4%, quando utilizado no período pós-operatório, para pacientes não usuários de opióides; o que não ocorre em pacientes oncológicos em tratamento com opióide forte²⁹. O aparecimento de efeitos colaterais, impedindo

a continuação do método, obriga a manter vigilância, pois a redução da concentração plasmática do fentanil pode perdurar até 24h.

Outros opióides como sufentanil e buprenorfina ainda não apresentaram resultados clínicos satisfatórios.

É possível o uso de Morfina transdérmica através de iontoforese, pois alcança rapidamente níveis plasmáticos adequados; esse sistema poderá ser útil no futuro, para dor aguda e/ou dor episódica²⁸.

A lidocaína transdérmica a 5%, não disponível no Brasil, tem suas indicações principalmente para dores crônicas como neuropatia pós-herpética, intercostal, diabética e pós-mastectomia³⁰. A cetamina transdérmica (25mg/24h) prolonga o tempo de analgesia após cirurgia ginecológica associada a bloqueio anestésico com lidocaína 2%³⁵.

Via Sublingual e Transmucosa

A via sublingual (SL) apresenta a vantagem de evitar a primeira passagem pelo fígado porque a drenagem venosa da boca é direcionada para a veia cava superior, evitando a metabolização que ocorre com o uso da via oral. Pelo rápido início de ação e maior biodisponibilidade da substância ativa, pode ocorrer alta incidência de sedação, náusea e vômito. Incluem-se analgésicos como a buprenorfina, opióide lipofílico semi-sintético agonista parcial μ . Esta apresenta efeitos antagonistas, dependendo da dose utilizada por ação pouco conhecida sobre os receptores kappa. Para evitar a ação antagonista no controle da dor, nunca deverá ser ministrada concomitante com os opióides agonistas μ .

A administração não-invasiva de fentanil, como "Pirulitos", para absorção transmucosa oral é utilizada nos EUA para tratamento de dor oncológica episódica, e há relatos do uso como medicação pré-anestésica para crianças submetidas a amigdalectomia^{42,43}.

Os usos de analgésicos pela via transmucosa retal podem ser praticados para os pacientes que apresentam náusea e/ou vômitos; pode ocorrer absorção errática e incompleta, e alguns agentes podem ser irritantes para a mucosa retal. Apresenta o efeito da primeira pas-

sagem pelo fígado antes de alcançar a circulação sistêmica⁶.

Via Intra-nasal

A via intranasal permite a absorção de analgésicos opióides através de sua superfície altamente irrigada. A biodisponibilidade dos opióides, como o fentanil e a meperidina, alcançam rapidamente concentrações plasmáticas eficazes para o alívio da dor⁴⁴. Outros pesquisadores não encontraram os mesmos resultados para analgesia pós-operatória, em cirurgia ortopédica⁴⁵.

2 - Espinhal

A via intratecal foi inicialmente descrita por Bier, para produzir anestesia com injeções de cocaína. No ano de 1976³⁷, foi publicada a redescoberta da via espinhal para injeções de opióides, como a morfina, fentanil e codeína, para produzir analgesia em animais³⁸. Desde então, a via espinhal tornou-se popular e de uso rotineiro para anestesia e tratamento de dores agudas e crônicas, com a utilização de diversos analgésicos, como opióides, anestésicos locais, agonistas α_2 adrenergicos, inibidor da colinesterase e outros.

Logo após a identificação dos receptores opióides no sistema nervoso central e na medula espinhal, observou-se o efeito analgésico potente derivado da sua estimulação, o que levou à utilização dos opióides pela via espinhal.

A utilização da via espinhal para os opióides ganhou destaque, uma vez que se vislumbrava a possibilidade de separar os efeitos analgésicos dos efeitos limitantes centrais (depressão). Contudo, essa separação de efeitos não se mostrou absoluta, uma vez que os opióides podem atingir o tronco cerebral por difusão rostral no Liquor ou mesmo por absorção na circulação sistêmica e posterior redistribuição.

Várias contribuições permitem hoje compreender a cinética das drogas no espaço peridural e subaracnóideo, permitindo avaliar a biodisponibilidade da droga no receptor opióide, bem como as diferenças entre drogas hidrofílicas e lipofílicas.

A dura-mater composta de colágeno e fibras elásticas possui amplos espaços que permitem a passagem da droga. Os opióides se difundem através das meninges, e a aracnóide é a principal barreira entre o espaço peridural e subaracnóideo (90% da resistência à difusão da droga). A aracnóide é composta de 6 a 10 camadas sobrepostas de células epiteliais conectadas entre si. Essa composição onde se alternam membranas hidrofóbicas e regiões aquosas explica por que drogas de lipossolubilidade intermediária são mais difusíveis do que drogas altamente lipofílicas.

As altamente lipofílicas tenderão a permanecer nas membranas celulares, difundindo pouco para o citoplasma e retardando o tempo de alcançar a próxima membrana, continuando, assim, a difusão. As hidrofóbicas tenderão a permanecer no citoplasma aquoso das células, não ultrapassando a barreira.

Além disso, a administração da droga por via peridural oferecerá às moléculas da droga uma multitude de microambientes onde ela poderá se alojar: gordura peridural, ligamentos peirurais, meninges, líquido cefaloraquidiano, substância branca, mielina, membranas axonais, substância cinzenta medular, líquido extracelular, organelas intracelulares e outras. Portanto, drogas que preferencialmente se ligam a estruturas outras que as substâncias cinzenta medular, onde se encontram os receptores opióides, terão baixa biodisponibilidade e pouco efeito.

O uso de opióides pela via peridural ou subaracnóidea apresenta a vantagem de proporcionar alívio da dor sem alterar as funções motoras e sensitivas³¹.

O conceito de que opióide no neuroeixo minimiza a dose e efeito colateral tem sido verdade somente para a morfina. A administração de morfina no neuroeixo reduz satisfatoriamente a dose necessária para o tratamento da dor-pós-operatória.

O uso de opióides lipofílicos (fentanil ou sufentanil) peridural, de modo contínuo, não apresenta vantagens quando comparados a via venosa. As associações de anestésico local aos opióides lipofílicos podem ser vantajosas segundo alguns pesquisadores^{2,26}.

A associação de opióides e anestésicos locais resultam em melhora expressiva da analgesia. A infusão de soluções de agentes anes-

tésicos locais de bupivacaína com opióides combina a analgesia mais rápida e o bloqueio mais eficaz dos anestésicos locais com a analgesia mais prolongada dos opióides.

A infusão contínua de anestésicos locais associados aos opióides parece ser mais segura para alguns autores, quando comparada às injeções intermitentes em *bolus*³; entretanto, não há dados suficientes para demonstrar essa hipótese. A infusão contínua é estimada e não há regras para o seu cálculo. Se se estiver utilizando ACPERIDURAL, pequenas infusões, 3 a 4ml/h com doses em *bolus* de 1-2ml a cada 10-15 minutos (quando o opióide for o fentanil) são adequadas para o período pós-operatório. Considera-se a posição do cateter de peridural relacionado aos dermatômos correspondentes às lesões ou incisões cirúrgicas, para melhor aproveitamento e controle da analgesia segmentar - punção torácica entre T4-5 ou T5-6, abdome superior entre T6-7 ou T7-8, abdome inferior entre T10-11, membros inferiores e quadril entre L2 e L4³⁴. Nessas circunstâncias não há necessidade do uso de concentrações elevadas de anestésico local³.

Lembra-se que a hipotensão é o resultado do bloqueio do sistema nervoso simpático: com vasodilatação e depressão da contratilidade miocárdica. Assim, pode ocorrer hipotensão mesmo em baixas doses, sabendo que as fibras simpáticas são as primeiras a serem bloqueadas. A associação de clonidina com anestésicos locais e opióides, para o período pós-operatório, potencializa a hipotensão e sedação; a associação clonidina e opióides pode ser utilizada, entretanto, não é comum o seu uso.

Os efeitos colaterais produzidos pelos opióides espinhais são os mesmos observados por outras vias, como náusea, vômito, prurido, sedação, obstipação e depressão respiratória.

Os efeitos inibitórios da resposta neuroendocrinometabólica aumentada de cortisol, catecolaminas, glucagon, insulina e glicemia à cirurgia são mais evidentes para tratamentos com métodos de analgesia administrados acima de 24 e 48h, preferencialmente a via peridural, com a utilização contínua de anestésicos locais, e esse efeito é mais evidente quando o bloqueio anestésico é executado na parte inferior do corpo, onde ocorre bloqueio aferente total¹.

O íleo paralítico que acompanha os procedimentos abdominais pode ser atenuado com infusão peridural torácica contínua de anestésicos locais com ou sem opióides. Teoricamente, o bloqueio anestésico compreendido entre T5 a L2 permite aumento do tônus do sistema nervoso parassimpático; e a infusão de anestésicos locais deve se manter durante o período pós-operatório, até o retorno da motilidade intestinal³⁹.

Esse efeito não é observado com infusões no nível lombar com ou sem anestésico local^{2,9,13,34}.

Cateteres peridurais podem ser implantados em crianças e as doses, administradas em *bolus* de 30 a 40mcg/kg de morfina a cada 6 a 12h, usualmente proporcionam analgesia satisfatória.

Um estudo de meta-análise, envolvendo 9.559 pacientes, demonstrou relativa redução de riscos, em várias complicações, no período pós-operatório de 30 dias, com a combinação de bloqueio anestésico espinal peridural ou subaracnóideo associado, ou não, à anestesia geral³², e estabelece importante característica dos bloqueios no neuro-eixo sob vários aspectos. O lado positivo inclui alterações na coagulação, aumento do fluxo sanguíneo, capacidade de inspiração profunda com controle adequado da dor e redução da excitação neuroendócrina. Alguns pesquisadores não concluem que a analgesia peridural com anestésico local reduz a mortalidade pós-operatória, após cirurgias eletivas, mas reconhecem que é importante no alívio da dor pós-operatória^{13,36}.

A via espinal pode resultar em algumas complicações, freqüentemente de baixa gravidade, incluindo o prurido (15% a 20%) e a retenção urinária (9% a 25%), ou muito graves, como depressão respiratória (0,3%).

Diversos fatores podem retardar a recuperação de pacientes submetidos as cirurgias, especialmente aqueles apresentando alterações pulmonares, como atelectasias, predispondo infecção e falência respiratória. O uso de opióide e anestésico local peridural reduzem a incidência de complicações pulmonares³³. O bloqueio peridural contínuo segmentar proporciona menor “*shunt*” pulmonar e hipoxemia pós-operatória, quando comparado com o uso sistêmico, e resulta em redução ou prevenção

das reações endócrinas e metabólicas decorrentes de cirurgias na parte inferior do corpo (abdome e membros inferiores)²⁴.

Uma vez a analgesia sendo alcançada, a VIA ORAL deve ser considerada para os pacientes com dores leves a moderadas. A conversão da administração parenteral para a VIA ORAL deve ser baseada na tabela de equivalência de doses.

Referências Bibliográficas

- 1 - KEHLET H, WILMORE DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 186(6):630-641.
- 2 - LIU S, CARPENTER R, NEAL JM. Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82:1474-1506.
- 3 - LEON-CASASOLA OA. When it comes to outcome, we need to define what a perioperative epidural technique is. *Anesth Analg* 2003; 96:315-8.
- 4 - SHANG AB, GAN TJ. Optimising postoperative pain management in the ambulatory patient. *Drugs* 2003; 63(9): 855-867.
- 5 - BENEDETTI C; BUTLER SH. Systemic analgesics. In: Bonica JJ, editor. *The management of pain*. 2ª ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lea & Febiger; 1990. p.1640-75.
- 6 - BENET LZ, KROETZ DL, SHEINER LB. Farmacocinética: a dinâmica da absorção, distribuição e eliminação dos fármacos. In: Hardman JG, Limbird LE, editores. *Goldman and Gilman the pharmacological basis of therapeutics*. 9ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 1985. p.1-20.
- 7 - EDWARDS TW, ASDOURIAN CP. Systemic Pharmacologic Approaches. In: Warfield CA, editor. *Principles and Practice of Pain Management*. New York: McGraw-Hill; 1993. p.349-61.
- 8 - MERRY AF, WARDALL GJ, Cameron RJ, Peskett MJ, Wild CJ. Prospective, controlled, double-blind study of I.V. tenoxicam for analgesia after thoracotomy. *Br J Anaesth* 1992; 69:92-4.
- 9 - HOLTE K, KEHLET H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg* 2000; 87: 1480-93.
- 10 - THORN SE, WATTWILL M. Systemic and central effects of morphine on gastroduodenal motility. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:177-86.
- 11 - DAHL JB, JORGENSEN H, WETTERSLEV J, MOINICHE S. Epidural local anaesthetics versus opioid based analgesic regimens for postoperative

- gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.
- 12 - AUBRUN F, BUNGE D, LANGERON O, SAILLANT G, CORIAT P, RIOU B. Postoperative Morphine Consumption in the Elderly Patient. *Anesthesiology* 2003; 99:160-5.
 - 13 - KEHLET H. Modification of responses to surgery by neural blockade. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, editores. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p.129-75.
 - 14 - CEPEDA MS, VARGAS L, ORTEGA G, SANCHEZ MA, CARR DB. Comparative analgesic efficacy of patient-controlled analgesia with Ketorolac versus morphine after elective intraabdominal operations. *Anesth Analg* 1995; 80:1150-3.
 - 15 - NEMIROVSKY A, CHEN L, ZELMAN V, JURNA I. The Antinociceptive Effect of the combination of Spinal Morphine with Systemic Morphine or Buprenorphine. *Anesth Analg* 2001; 93:197-203.
 - 16 - TANG J, LI S, WHITE PF, CHEN X, WENDER RH, QUON R, SLONINSKY A, et al. Effect of Parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. *Anesthesiology* 2002; 96:1305-9.
 - 17 - BERDE CB. Peripheral, Spinal, and Supraspinal targets of opioids and NSAIDs. In: *Technical Corner from IASP Newsletter*. May/June 1996.
 - 18 - JAVERY KB, USSERYTW, STEGER HG, COLCLOUGH GW. Comparison of morphine and morphine with Ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996; 43:212-5.
 - 19 - SCHMID RL, SANDLER AN, KATZ J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82:111-25.
 - 20 - KEHLET H, HOLTE K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001; 87(1):62-72.
 - 21 - CARLI F, PHIL M, BENNETT GJ. *Anesthesiology* 2001;95(3):573-4
 - 22 - MAIER C. Dipyrone (metamizol): a never ending story. *Acute Pain* 1999; 2(4):165-166.
 - 23 - GEHLING M, TRYBA M. New aspects of Ketamine in postoperative pain management. *Acute Pain*. 1998; 1(5):22-34.
 - 24 - COUSINS MJ. Acute and postoperative pain. In: Wall PD, Melzack R, editores. *Textbook of pain*. 3 ed. London: Churchill Livingstone; 1994. p.357-86.

- 25 - SCHUG SA. Intramuscular opioids: the slow extinction of a dinosaur!. *Acute Pain*.1999; 2(2):56-58.
- 26 - BRENNAN TJ. Acute pain management. In: Annual Meeting Refresher Course Lectures. American Society of Anesthesiologists. Philadelphia: Lippincott-Williams Wilkins; 2002. cap.113, p.1-7.
- 27 - STUART-HARRIS R, JOEL SP, McDONALD P, CURROW D, SLEVIN ML. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronide metabolites after subcutaneous bolus injection and subcutaneous infusion of morphine. *Br J Clin Pharm* 2000; 49(3):207-14.
- 28 - GROND S, RADBRUCH L, LEHMANN KA. Clinical Pharmacokinetics of transdermal Opioids. Focus on Transdermal Fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38(1):59-89.
- 29 - Food and Drug Administration. Fentanyl transdermal system approved for chronic pain. *JAMA* 1990; 264:1802.
- 30 - GAMMAITONI AR, ALVARREZ NA, GALER BS. Safety and tolerability of the lidocaine patch 5%, a targeted peripheral analgesic: a review of the literature. *J Clin Pharmacol* 2003; 43(2):111-7.
- 31 - PIMENTA CAM, TEIXEIRA MJ, CORREA CF, FUKUDA CL. Analgesia peridural: experiência do ambulatório de dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Rev Bras Cancerol* 1993; 39:191-6.
- 32 - RODGERS A, WALKER N, SCHUG S, MCKEE A, KEHLET H, van ZUNDERT A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321:1493.
- 33 - BALLANTYNE JC, CARR DB, DEFERRANTI S, SUAREZ T, LAU J, CHALMERS TC, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998; 86:598-612.
- 34 - PERKINS F, WERNER M, KEHLET H. Balanced analgesia. What is it and what are its advantages in postoperative pain?. *Drugs* 1999; 58(5):793-97.
- 35 - AZEVEDO VMS, LAURETTI GR, PEREIRA NL, REIS MP. Transdermal Ketamine as an adjuvant for postoperative analgesia after abdominal gynecological surgery using lidocaine epidural blockade. *Anesth Analg* 2000; 91:1479-82.
- 36 - YEAGER MP, GLASS DD, NEFF RK, BRINCK-JOHNSEN T. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987; 66:729-36.

- 37 - YAKSH TL, RUDY TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 1976; 192:1357-8.
- 38 - CERDA SE, EISENACH JC. Intrathecal and Epidural opioids. *Semin Anesth* 1997; 16(2):92-104.
- 39 - NEAL JM, editor. Perioperative outcome: does regional anesthesia make a difference?. In: *Annual Meeting Refresher Course Lectures. American Society of Anesthesiologists. Philadelphia: Lippincott-Williams Wilkins; 2002. cap. 531, p.1-7.*
- 40 - SEMPLE TJ, MACINTYRE PE, SOUTHALL EG. Subcutaneous morphine. *Anesth Intensive Care* 1990; 18:267-8.
- 41 - MUNRO AJ, LONG GT, SLEIGH JW. Nurse-administered subcutaneous morphine is a satisfactory alternative to intravenous patient-controlled analgesia morphine after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1998; 87:11-5.
- 42 - CHRISTIE JM, SIMMONDS M, PATT R, COLUZZI P, BUSCH MA, NORDBROCK E, et al. Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol* 1998; 16(10):3238-45.
- 43 - DSIDA RM, WHEELER M, BIRMINGHAM PK, FANTA KB, MADDALOZZO J, COTÉ CJ. A double blind comparison of the fentanil oralet with IV fentanil for tonsillectomy. *Anesthesiology* 1995; 83(3A):A1180.
- 44 - STRIEBEL HW, OELMANN T, SPIES C, RIEGER A, SCHWAGMEIER R. Patient-controlled intranasal analgesia: a method noninvasive postoperative pain management. *Anesth Analg* 1996; 83(3):548-51.
- 45 - WARD M, MINTO G, ALEXANDER-WILLIAMS JM. A comparison of patient-controlled analgesia administered by the intravenous or intranasal route during the early postoperative period. *Anaesthesia* 2002; 57(1):48-52.

Vias e Métodos de Administração

Métodos

Lino Lemonica, TSA/SBA*
Guilherme Antonio Moreira de Barros**

Métodos

Eventualmente, esquemas terapêuticos de analgesia pós-operatória bem elaborados e potencialmente eficazes podem redundar em fracasso completo. Essa situação constrangedora pode ser causada, simplesmente, pela escolha equivocada da via e/ou do método de administração dos medicamentos. O processo decisório de como tratar a dor pós-operatória transita entre métodos simples e outros mais elaborados dependentes de fatores que devem ser rigorosamente considerados para a tomada da conduta final. Dentre eles, devem ser salientados os recursos humanos e de equipamentos disponíveis, a ca-

* Professor Doutor do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.

Certificado de Área de Atuação em Dor pela SBA/AMB

**Médico Anestesiologia Especialista em Terapia Antálgica e Cuidados Paliativos do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.

racterística da dor (localização, intensidade, duração prevista), experiência prévia do doente e suas condições clínicas, necessidades especiais (fisioterapia, deambulação), relação risco-benefício, relação custo-benefício e preferências (doente, equipe médica, instituição)¹.

O método será escolhido entre a analgesia farmacológica sistêmica por prevenção, por demanda, por horário regular, controlada pelo paciente e por bloqueio nervoso periférico ou raquidiano (simples ou contínuos), por analgesia multimodal² e, finalmente, por métodos não farmacológicos (TENS, acupuntura, hipnose, crioanalgesia).

Analgesia por prevenção – Analgesia Preemptiva

O conceito de analgesia preemptiva foi formulado, inicialmente, na primeira década do século XX, quando foi recomendada a associação de anestesia regional à geral para prevenção da dor causada por alterações no sistema nervoso central no período pós-operatório^{3, 4, 5}. O termo “analgesia preemptiva” implica uma forma de analgesia que, iniciada antes de o estímulo doloroso ser gerado, previne ou diminui a dor subsequente². Tem por objetivo evitar a hiperexcitabilidade reflexa neuronal que ocorre na medula espinhal, em resposta aos estímulos oriundos dos nociceptores periféricos. A sensibilização central, quando estabelecida, é difícil de ser suprimida, prejudicando o controle da dor. Ao bloquear a condução nociceptiva aferente, antes da ocorrência do estímulo, pode-se eliminar ou reduzir a hiperexcitabilidade neuronal⁶.

A analgesia preemptiva procura bloquear o desenvolvimento de qualquer memória que a dor causaria no sistema nervoso central, resultando em menor necessidade de analgésico⁶. Acredita-se que o tratamento iniciado antes de o estímulo doloroso ser desencadeado é mais eficaz que aquele aplicado após a lesão. De acordo com essa definição, a única diferença é o tempo de administração do fármaco, em relação à lesão tecidual^{7,8}. Existem evidências de que o tratamento prévio à lesão, com algumas modificações, reduz a dor e o requeri-

mento de analgésicos. Isso sugere que alguns aspectos da dor aguda podem ser prevenidos^{9,10,11,12}. Os conceitos são interessantes, entretanto, os resultados clínicos obtidos são conflitantes e há dificuldade na interpretação dos dados existentes. As conseqüências da analgesia preemptiva, em estudos experimentais, são convincentes^{13,14,15}, enquanto os resultados em trabalhos clínicos são muito controversos. Acredita-se que a dificuldade em reproduzir os resultados dos estudos experimentais em ensaios clínicos esteja associada a diversos problemas básicos^{16,17,18,19}. Em outro capítulo deste livro, a analgesia preemptiva é abordada com detalhes.

Analgesia por demanda

Essa metodologia pode ser considerada como a de menores índices de satisfação por parte do paciente, em especial, quando se prescrevem doses inflexíveis de opióides ou seja, padronizadas para todos, via intramuscular (IM) e no esquema conforme a demanda (S/N ou SOS).^{20,21,22,23} Infelizmente, a despeito das ações da OMS, na intenção de informar os profissionais de saúde, esse continua sendo o método mais freqüentemente empregado no Brasil.

Além das conhecidas e discutidas desvantagens da via IM, vários trabalhos têm demonstrado de forma contundente que a prescrição de analgésicos por demanda acaba resultando em analgesia insatisfatória, com uso de grandes e desnecessárias doses e maior ocorrência de efeitos colaterais. Esses efeitos indesejáveis devem-se a uma variação plasmática muito ampla, em alguns momentos concentrações acima daquelas consideradas seguras e, em outros momentos, concentrações abaixo das preconizadas. Essas variações resultam em aparecimento de dor, como já discutido.

Várias características dessa forma de se prescreverem analgésicos são determinantes para a freqüência de insatisfação do paciente, além das anteriormente discutidas. Importância deve ser dada ao fato da “transferência” de responsabilidade da decisão do momento, e da freqüência com que os analgésicos serão oferecidos ao paciente pelo corpo de enfermagem. Geralmente, nos períodos noturnos, nas en-

fermarias, encontram-se apenas técnicos de enfermagem que não são adequadamente treinados para avaliarem a dor do paciente, assim como não são aptos para a tomada de decisões do tipo administrar ou não medicamentos. Para agravar a situação, há alguns anos foi realizado um levantamento pela Sociedade Brasileira para Estudo da Dor, cujo resultado revelou que, para a maioria dos profissionais da saúde, a menor dose e a quantidade de medicamentos oferecidos, a despeito das queixas do paciente, são melhores para a evolução do paciente. Desta forma, o subtratamento, em nossa realidade, é algo extremamente freqüente e considerado adequado¹.

Prescrição regular

É, sem sombra de dúvida, o método que guarda a melhor relação entre a dificuldade técnica de emprego e os índices de sucesso obtidos. Deve-se frisar que essa metodologia de analgesia pode ser considerada custo-efetiva, em função das limitações econômicas da nossa realidade.

Esse método baseia-se no conhecimento de que, após a realização de um procedimento cirúrgico, e em respeito ao grau da agressão sofrida, o paciente apresentará uma demanda de analgésicos para que a recuperação adequada seja alcançada. Entretanto, sabe-se que as doses de analgésicos necessárias para se tratar adequadamente dois pacientes semelhantes, submetidos a procedimentos idênticos e utilizando-se da mesma técnicas, podem variar significativamente de indivíduo para indivíduo²⁴. É este o principal motivo pelo qual o tradicional conceito de doses fixas, empregado há muito tempo, não tem se mostrado tão eficaz^{24,25}.

Vários fatores também podem contribuir com as baixas taxas de eficiência obtidas. Entre eles, a desobediência aos horários de administração dos analgésicos e o desrespeito para com as doses preconizadas nos esquemas terapêuticos podem ser apontados como motivos de insucesso. Sabe-se que a meia-vida da maioria dos analgésicos opióides é de quatro horas, razão pela qual o intervalo máximo aceito para a prescrição de uma nova dose é de quatro horas. Não há por

que esperar o desaparecimento do efeito analgésico com reaparecimento da dor, como explicado anteriormente, para que nova dose de opióide seja disponibilizada ao paciente.

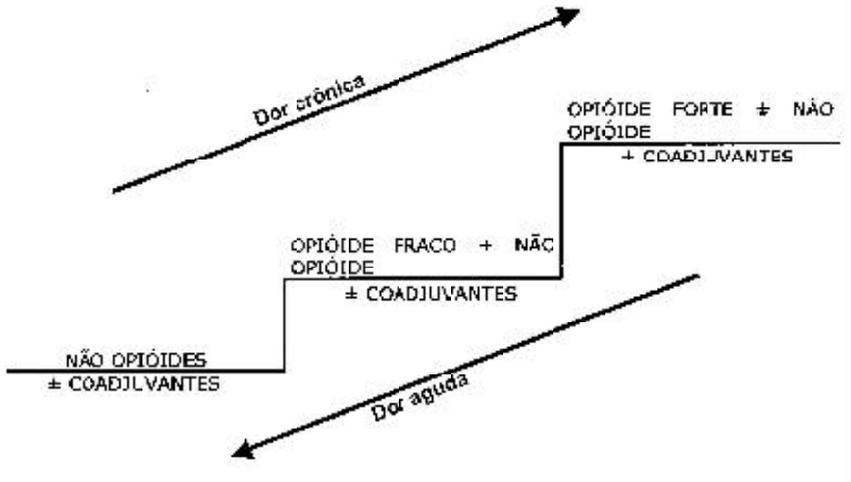
Para melhorar os índices de sucesso do tratamento, avaliações repetidas do paciente, de forma constante e sistemática, devem ser realizadas. Essas avaliações devem, obrigatoriamente, serem conduzidas por pessoal devidamente treinado e disponível para entrar em ação no momento em que se fizer necessário. É com base nessas avaliações criteriosas que os ajustes das doses empregadas poderão ser realizados. Aqui vale salientar a decrescente necessidade de analgésicos durante a evolução da dor pós-operatória, que pode variar de momento a momento, assim como a individualidade de cada paciente, como anteriormente explicado.

Como orientação para a escolha do analgésico, pode ser seguida a “escada progressiva de tratamento” (EPT)²⁶, preconizada pela OMS. E essa orientação é válida também quando outro método, como a PCA, é empregado. Essa escada é um esquema terapêutico, que inicialmente foi idealizado para ser empregado em situações de dor crônica oncológica, mas que pode ser utilizado com eficiência para o tratamento de situações de dor aguda. A EPT é composta por três degraus, nos quais medicamentos analgésicos diferentes são preconizados para situações de diferentes intensidades de dor.

O primeiro degrau tem como analgésicos de escolha os AINE; no segundo degrau recomendam-se opióides fracos associados a AINE e, no terceiro e último degrau, opióides potentes. Em cada um desses degraus a associação com drogas chamadas coadjuvantes pode ser empregada. No caso de dor crônica, a recomendação é que se “suba” essa escada, e, na dor aguda, que se “desça” essa escada. (Figura 1)

São considerados coadjuvantes todos aqueles medicamentos que podem ser prescritos na intenção de potencializar o efeito do analgésico que está sendo empregado, ou minimizar a ocorrência de efeitos indesejáveis, como a náusea e o vômito, a constipação intestinal, etc. Assim, a prescrição de benzodiazepínicos, de neurolépticos, de laxantes, de antieméticos, entre outros, pode ser considerada como medicação coadjuvante.

Figura 1 - Escada progressiva de tratamento de dor, segundo recomendação da OMS



A EPT é uma orientação bastante simples, mas que, se adequadamente empregada, torna-se de extrema utilidade. Atenção deve ser dada às diversas apresentações dos diferentes fármacos que podem ser administrados. É importante lembrar que, no período pós-operatório imediato, quando a via oral não pode ser empregada, dá-se preferência à via endovenosa. Entretanto, quando a demanda de analgésicos é maior, em função do grau da agressão cirúrgica sofrida, vias mais elaboradas, como a peridural, podem estar indicadas.

Analgesia Controlada pelo Paciente

A maioria dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos possuía vida autônoma antes de ser internada. Na intenção de melhorar a qualidade do atendimento prestado e de minimizar a morbidade e mortalidade do período pós-operatório, surgiu a filosofia de infusão de drogas analgésicas com doses diferenciadas e controladas pelo próprio paciente²⁴.

Respeitando essa individualidade dos pacientes, Sechzer²⁷, em 1965, idealizou a metodologia de PCA, com o emprego de bombas de infusão. Nesse sistema, a individualidade do paciente é totalmente respeitada, o que permite uma participação mais ativa deste em seu tratamento, permitindo uma autonomia que, para a maioria dos pacientes, é extremamente confortante. Desde então, os equipamentos comercializados mantêm as características que lembram esse primeiro dispositivo primitivo de PCA.

Em 1984, em Leeds Castle, Inglaterra, ocorreu o primeiro “*workshop*” internacional com temática voltada à técnica analgésica, utilizando bombas de analgesia controladas pelo paciente²⁸. Esse método de analgesia passou progressivamente a fazer parte da rotina de vários hospitais e, na atualidade, é um método de tratamento rotineiramente empregado por todos os grandes centros hospitalares do mundo.

Bombas de PCA são equipamentos de infusão que permitem um grande número de modalidades de programação. Elas podem ser programadas da forma mais convencional e da maneira que inicialmente foi idealizada, apenas com *bolus* de demanda, que são solicitados pelo paciente. Também podem ser programadas com a modalidade de *bolus* de demanda associados à infusão contínua do analgésico. Essa é uma maneira bastante controversa de programação. Ou, ainda, a modalidade de infusão contínua, apenas, que transforma o dispositivo de infusão em uma simples e convencional bomba de infusão.

Essas bombas de PCA possuem um dispositivo para que os pacientes efetuem as solicitações dos *bolus* de demanda. Por meio desse “botão”, o paciente participa ativamente da determinação do volume e do momento em que doses de analgésico lhe serão oferecidas. Essas bombas de infusão são equipadas com vários recursos de segurança, o que exige treino da equipe que irá lidar com a devida programação dessas bombas. Tais recursos têm a finalidade de acrescentar segurança ao método, evitando que o paciente receba doses de analgésicos acima daquelas consideradas seguras pelo médico responsável, assim como têm a função de minimizar a incidência de complicações técnicas passíveis de ocorrerem, como a infusão de grandes volumes de ar em acesso venoso, por exemplo²⁹.

Entre as modalidades de programação, a de utilização de taxas de infusão contínua de analgésico associadas aos *bolus* de demanda é, indiscutivelmente, a mais controversa na literatura corrente. Para aqueles autores que não aceitam o uso dessa infusão contínua, o método de analgesia com PCA perde muito em segurança, uma vez que o paciente passa a ter apenas um controle parcial sobre a dose total utilizada para o seu tratamento de dor, o que descaracteriza a PCA³⁰⁻³⁴. Dessa maneira, esses pacientes estariam mais expostos à ocorrência de efeitos colaterais^{30,31,34-36}. Por outro lado, outros autores afirmam que maior conforto passa a ser relatado pelos pacientes quando essa infusão contínua é utilizada³⁷⁻³⁹. Em alguns serviços, essa infusão contínua tem sido empregada apenas no período noturno, mantendo a programação de *bolus* de demanda apenas no transcorrer do período diurno. Já estão disponíveis no mercado equipamentos de PCA que permitem um tipo de programação com períodos pré-determinados para o início e término da infusão contínua⁴⁰.

Sabe-se que a utilização de analgésicos opióides no período pós-operatório pode, freqüentemente, levar à ocorrência de efeitos colaterais, em especial, quando doses inadequadas são administradas. O emprego de opióides com bombas de infusão com PCA minimiza, de maneira significativa, a intensidade e a freqüência da ocorrência destes⁴¹⁻⁴³. Com o advento da monitorização da saturação arterial de oxigênio, a oximetria de pulso, e com a popularização e o barateamento de monitores, a segurança tornou-se ainda maior. Entretanto, não parece haver necessidade desse tipo de monitorização em todos os pacientes que fizerem uso de PCA⁴⁴, devendo esta ser reservada àqueles pacientes mais graves que são, portanto, mais sujeitos ao surgimento de efeitos colaterais.

Sabe-se que os pacientes de idade avançada, portanto, relativamente debilitados fisicamente, são os mais suscetíveis à ocorrência dos efeitos colaterais e a complicações. Especialmente nesse grupo, o emprego de bombas de PCA⁴⁰ vem satisfazer as necessidades dos profissionais de saúde, adicionando segurança extra, com conforto máximo, quer seja no período pós-operatório⁴⁵, ou em outras situações de ocorrência de síndromes dolorosas⁴⁵⁻⁴⁶.

Dessa maneira, a metodologia de administração de analgésicos com o uso de bombas de infusão com PCA tem sido usada cada vez mais freqüentemente em situações diversas à de dor aguda. Constata-se grande sucesso do método para tratamento de pacientes portadores de enfermidades neoplásicas malignas, em fase avançada da doença, com o controle eficaz da dor e melhora significativa da qualidade de vida⁴⁷. Nessa situação, a via subcutânea para infusão de opióides potentes, como a morfina, tem sido empregada com ótimos resultados⁴⁷.

Referências Bibliográficas

- 1 - READY LB, EDWARDS WT. Introdução. Em: Tratamento da Dor Aguda. Spiegel P (trad.) Rio de Janeiro: Revinter Ltda; 1995 cap. 1; 1-10.
- 2 - COUSINS M, POWER I. Acute in postoperative pain. In: Wall PD, Melzac R. Textbook of Pain. London: Churchill Livingstone; 1999, cap. 19; 447-491.
- 3 - CRILE GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). Lancet 1919; 185: 7-16.
- 4 - WOOLF CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. Nature 1983; 306: 686-688.
- 5 - WALL PD. The prevention of post-operative pain. Pain 1988; 33: 289-290.
- 6 - MCQUAY HJ, CARROL D, MOORE RA. Postoperative orthopedic pain – the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. Pain 1988; 33: 291-295.
- 7 - MCQUAY HJ. Pre-emptive analgesia. Br J Anaesth 1992; 69: 1-3.
- 8 - KISSIN I. Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. Anesthesiology 1996; 84: 1015-19.
- 9 - KATZ J. Pre-emptive analgesia: evidence, current status and future directions. Eur J Anaesthesiol Suppl 1995; 10: 8-13.
- 10 - KISSIN I. Pré-emptive analgesia. Anesthesiology 2000; 93: 1138-43.
- 11 - GIANNONI C, WHITE S, ENNEKING FK, MOREY T. Ropivacaine with or without clonidine improves pediatric tonsilectomy pain. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 127: 1265-70.
- 12 - REUBEN SS, VIEIRA P, FARUQI S. Local administration of morphine for analgesia after iliac bone graft harvest. Anesthesiology 2001; 95: 390-4.

- 13 - WOOLF CJ, CHONG M-S. Preemptive analgesia – Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 3-79.
- 14 - CODERRE TJ, KATZ J, VACCARINO AL, MELZACK R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 53: 259-85.
- 15 - DAHL JB, KEHLET H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1993; 70:434-9.
- 16 - PEDERSEN JL, CRAWFORD ME, DAHL JB, BRENNUM J, KEHLET H. Effect of preemptive nerve block on inflammation and hyperalgesia after thermal injury. *Anesthesiology* 1996; 84: 1020-6.
- 17 - YASHPAL K, KATZ J, CODERRE TJ. Effects of preemptive or postinjury intrathecal local anesthesia on persistent nociceptive responses in rats: Confounding influences of peripheral inflammation and the general anesthetic regimen. *Anesthesiology* 1996; 84:1119-28.
- 18 - FLETCHER D, KAYSER V, GUILBAUD G. Influence of timing of administration on the analgesic effect of bupivacaine infiltration in carrageenin-injected rats. *Anesthesiology* 1996; 84:1129-37.
- 19 - ROCKEMANN MG, SEELING W, BISCHOF C, BORSTINGHAUS D, STEFFEN P, Georgieff M. Prophylactic use of epidural mepivacaine/morphine, systemic diclofenac, and metamizole reduces postoperative morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 1996; 84:1027-34.
- 20 - Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. *Clin Pharm* 1992; 11: 391-414.
- 21 - MATOT I, OPPENHEIM-EDEN A, RATROT R, BARANOVA J, DAVIDSON E, EYLON S, PEYSER A, LIEBERGALL M. Preoperative cardiac events in elderly patients with hip fracture randomized to epidural or conventional analgesia. *Anesthesiology* 2003; 98:156-63.
- 22 - BALLANTYNE JC, CARR DB, CHALMERS TC, DEAR KB, ANGELILLO IF, MOSTELLER F. Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials. *J Clin Anesth* 1993; 5:182-93.
- 23 - The EPEC Project – Education on Palliative and End-of-life Care. Disponível em www.epec.net. Acesso em 18/08/2003.
- 24 - SCHERPERELL P. Patient controlled analgesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991;10:169-283.

- 25 - UPTON RN, SEMPLE TT, MACINTYRE PE. Pharmacokinetic optimisation of opioid treatment in acute pain therapy. *Clin. Pharmacokinet.*, 1997; 33:225-44.
- 26 - World Health Organization. *Cancer pain relief*. Geneva, 1986.
- 27 - SECHZER PH. Objective measurement of pain. *Anesthesiology* 1968; 29: 209-10.
- 28 - OWEN H, WHITE PF. Patient-controlled analgesia: an overview. In Sinatra SR et al. *Acute pain: mechanisms & management*. St. Louis: Mosby, 1992. 151-64.
- 29 - SAWAKI Y, PARKER RK, WHITE PF. Patient and nurse evaluation of patient-controlled delivery systems for postoperative pain management. *J. Pain Symptom Manage* 1992; 7: 443-53.
- 30 - FINNEGAN RF, LINEM J, AUSTIN JE. Patient-controlled analgesia: the comparison of pain control and patient satisfaction and side-effects in intra-abdominal surgery. *Pain*, 1990; 5 (supp): s148.
- 31 - OWEN H et al. Variables of patient -controlled analgesia, 2: Concurrent infusion. *Anaesthesia*, 1989; 44: 11-3.
- 32 - PARKER RK, HOLTSMANN B, WHITE PF. Patient-controlled analgesia: failure of opioid infusion to improve pain management after surgery. *JAMA*, 1991; 266: 1947-52.
- 33 - VICKERS AP et al. Comparison of the Leicester micropalliator and the Cardiff palliator in the relief of post-operative pain. *Br J Anaesth*, 1987; 59: 503-9.
- 34 - VINIK HR et al. Patient-controlled analgesia (PCA) combined with continuous infusion (CI). *Anesth Analg*, 1990; 70: S418.
- 35 - OWEN H et al. Analgesia from morphine and ketamine: a comparison of infusions of morphine and ketamine for postoperative analgesia. *Anaesthesia*, 1987; 42: 151-6.
- 36 - WU MYC, PURCELL GJ. Patient-controlled analgesia: the value of a background infusion. *Anaesth. Intensive Care*, 1990; 18: 575-6.
- 37 - SILVERMAN DG et al. Basal infusion as supplement to PCA in orthopedic patients. *Anesth Analg*, 1990; 72: S256.
- 38 - SINATRA RS. Current methods of controlling post-operative pain. *Yale J Biol Med*, 1991; 64: 351-74.
- 39 - SINATRA RS et al. An evaluation of morphine and oxymorphone administered by a patient-controlled analgesia (PCA) or PCA + basal infusion in post cesarean delivery patients. *Anesthesiology*, 1989; 71: 502-7.

- 40 - EGBERT AM. Postoperative pain management in the frail elderly. *Clin Geriatr Med*, 1996; 12: 583-99.
- 41 - ALBERT JM, TALBOTT TM. Patient-controlled analgesia vs. conventional intramuscular analgesia following colon surgery. *Dis Colon Rectum*, 1988; 31: 83-6.
- 42 - BENETT RL, BATENHORST RL, BIVENS BA. Patient-controlled analgesia: a new concept of postoperative pain relief. *Ann Surg*, 1982; 195: 700-5.
- 43 - WASYLAK TJ et al. Reduction of post operative morbidity following patient controlled analgesia. *Can J Anaesth*, 1990; 37: 726-31.
- 44 - THOMAS VJ., ROSE FD. Patient-controlled analgesia: a new method for old. *J Adv Nurs*, 1993; 18: 1719-26.
- 45 - GINSBERG B. Patient-controlled analgesia: application and monitoring guidelines. In: Sinatra RS et al. *Acute pain, mechanisms and management*. St. Louis: Mosby 1992, 165-74.
- 46 - LAVANDHOMME P, DE KOCK M. Practical guidelines on the postoperative use of patient-controlled analgesia in the elderly. *Drugs Aging*, 1998; 13: 9-16.
- 47 - MEURET G, JOCHAM H Patient-controlled analgesia (PCA) in the domiciliary care of tumor patients. *Cancer Treat Rev*, 196; 22: 137-40.

Vias e Métodos de Administração

Bloqueios Nervosos

Miriam S. Menezes*

As técnicas de anestesia regional, amplamente utilizadas em nosso meio, têm demonstrado proverem, no período pós-operatório, analgesia efetiva, segura e duradoura, com mínima incidência de efeitos adversos e reduzido período de recuperação. Baseadas nessas observações, têm-se, ultimamente, incluído, como um dos componentes da analgesia multimodal pós-operatória, técnicas de analgesia regional que incluem desde aplicações tópicas, instilações ou infiltrações do campo cirúrgico até bloqueios simples de nervos e de plexos nervosos, utilizando anestésicos locais puros ou combinados com outros agentes que promovam analgesia.

A administração periférica de anestésicos locais na incisão cirúrgica ou próxima a ela é um procedimento racional e, provavelmente, o mais importante método para controlar a dor pós-operatória, uma vez que impede a transmissão do estímulo doloroso, proveniente da

* Responsável pelo CET Prof. Manoel Alvarez – UFSM
Doutora em Anestesiologia pela UNIFESP
Certificado de Área de Atuação em Dor pela SBA/AMB

periferia, em direção ao corno posterior da medula, onde sofrerá influências inibitórias ou excitatórias, determinando a natureza e a intensidade da dor. Entretanto, analgesia efetiva com essas técnicas tem sido documentada somente em procedimentos cirúrgicos de pequeno e médio portes, e com duração máxima de 4 a 8 horas, se não forem utilizadas técnicas contínuas, não existindo, ainda, no momento, dados suficientes que comprovem sua eficácia, quando não incluídas num tratamento de analgesia multimodal.

Inúmeras técnicas de analgesia regional podem contribuir para o alívio mais efetivo da dor pós-operatória, ficando a escolha delas na dependência da área a ser operada.

Analgesia infiltrativa

A infiltração com anestésicos locais, sob visão direta das incisões cirúrgicas, é um procedimento simples, relativamente livre de complicações e pode fazer parte de vários esquemas de analgesia multimodal. Entretanto, a analgesia é limitada à pele e tecidos superficiais, sendo muitas vezes insuficiente como técnica analgésica única. Complicações previsíveis incluem hematomas, injeções intravasculares e infecção de parede, porém a incidência é muito baixa, quando comparada a outras técnicas analgésicas, desde que sejam respeitadas as doses máximas dos agentes anestésicos locais empregados. A escolha do agente anestésico local para infiltração depende da duração desejada da analgesia, e, em se tratando de analgesia pós-operatória, a opção deve recair nas amidas de longa duração.

Bloqueio dos nervos penianos

Os dois nervos penianos dorsais (direito e esquerdo) são derivados dos nervos pudendo internos e inervam a superfície dorsal do pênis e da glândula. O bloqueio do nervo dorsal do pênis, em postectomias, é um procedimento simples, com alta taxa de sucesso, promovendo uma analgesia que pode durar de 4 a 12 horas. É comparável ao bloqueio caudal, mas com os benefícios de ser uma técnica

mais simples e com menor risco. As principais complicações são a injeção vascular inadvertida e a injeção do tecido vascular peniano, que pode causar hematoma, prejudicando a perfusão da glândula.

Várias técnicas têm sido descritas, para o bloqueio peniano, podendo os anestésicos serem administrados tanto na linha média como lateral a essa.

Quando a opção técnica for pela linha média, identifica-se a sínfise púbica, e a agulha é introduzida em direção caudal, logo abaixo desse ponto. Ao penetrar com a agulha na fáscia de Buck's, a qual engloba o compartimento neurovascular, pode-se perceber um clique, quando, então, após aspiração negativa, injeta-se, independente da idade da criança, 0,5 a 3 ml de anestésico local (preferencialmente amidas de longa duração), sem vasoconstritor. O bloqueio do nervo dorsal pode ser suplementado por infiltração subcutânea de anestésico local, 1,5 a 5 ml, sem vasoconstritor, ao redor da base do pênis, atingindo os ramos menores, que podem ficar excluídos da analgesia.

A técnica lateral envolve a injeção de anestésico local nas posições 10 h e 2 h do relógio, na base do pênis, com o objetivo de depositar o agente anestésico mais próximo aos dois nervos. A fáscia de Buck's, nessa técnica, é ultrapassada mais profundamente, confirmada pela ponta da agulha batendo no osso do arco púbico. Embora seja tão efetiva como a técnica de injeção única, existe um risco menor de puncionar os vasos penianos dorsais, e de falha na analgesia, já que, pela profundidade da agulha, reduz-se o risco de injeções superficiais. A suplementação do bloqueio pela técnica lateral também deve ser feita com a infiltração subcutânea de anestésico local ao redor da base do pênis.

Bloqueio dos nervos ilioinguinal / iliohipogástrico

O bloqueio desses nervos, que, pela proximidade e curso similar de ambos, podem ser atingidos pela mesma via, produz um efetivo alívio da dor após herniorrafias e orquidopexias. É uma das técnicas mais comuns praticadas na anestesia pediátrica, simples de executar e requerendo, unicamente, a identificação dos pontos de referência e a

administração do anestésico local entre as aponeuroses dos músculos oblíquos externo e interno. Comparada à analgesia caudal e ao uso de opióides, apresenta, como vantagens, a ausência de bloqueio de membros inferiores e a reduzida incidência de náuseas e vômitos.

A técnica consiste em identificar a espinha íliaca ântero-superior do lado a ser operado, e, a 2 centímetros, medialmente, a esse ponto, introduzir uma agulha curta, 22G, através da pele e tecido celular subcutâneo, até a aponeurose do músculo oblíquo externo. Quando essa aponeurose é penetrada pela agulha, pode-se sentir um clique, onde, então, é depositado, num espaço potencial entre os músculos oblíquos externo e interno, dois terços do volume calculado do anestésico local (0,5 a 0,8 ml/kg de bupivacaína 0,25% ou ropivacaína 0,2%). A agulha é retirada até o tecido subcutâneo, redirigida lateralmente e avançada em direção à superfície óssea da crista íliaca, onde o terço restante do anestésico local é depositado, assim que a agulha é lentamente retirada até a pele. A suplementação do bloqueio, através de uma injeção de anestésico local tipo leque, pode aumentar o efeito, mas não é necessária.

As complicações desses bloqueios são reduzidas, porém existem relatos de parestesia transitória do quadríceps; injeção do anestésico local próxima ao ligamento inguinal, podendo resultar em bloqueio motor femoral duradouro, retardando a alta de pacientes ambulatoriais e risco de bloqueio motor após injeções profundas, mediais, resultando em bloqueio de fáscia íliaca.

Bloqueio de nervos intercostais

O bloqueio dos nervos intercostais, em vários níveis, é altamente efetivo no tratamento da dor somática, envolvendo a parede torácica e abdominal. Os efeitos benéficos sobre a função respiratória, mobilização precoce, melhor tolerância à fisioterapia e menor requerimento de opióides são bem documentados, entretanto, o uso convencional do bloqueio intercostal é limitado pela relativamente curta duração do efeito do anestésico local. A analgesia obtida pode durar de 4 a 10 horas e o número e localização de nervos a serem bloquea-

dos depende da extensão e localização da ferida cirúrgica ou do trauma das costelas. O bloqueio pode ser realizado tanto no ângulo da costela como na linha axilar média. Após assepsia da pele, uma agulha 22 G é inserida perpendicularmente em todos os planos da pele até a costela. A agulha é então deslizada para baixo, até a borda inferior da costela, e avançada por não mais do que 2 mm, seguida da aspiração de ar ou sangue. Se negativa essa aspiração, 1 a 3 ml de bupivacaína (0,25% ou 0,5%) com vasoconstritor ou ropivacaína 0,2% são injetados, dependendo do tamanho do paciente e do número de nervos intercostais a serem bloqueados. Cateteres intercostais podem ser usados para manter analgesia por tempo mais prolongado, porém essa técnica permanece popular.

As complicações decorrentes dos bloqueios intercostais são pneumotórax e absorção sistêmica de anestésicos locais, por tratar-se de área muito vascularizada. Os cuidados consistem em obedecer as doses máximas de anestésicos locais, utilizar vasoconstritor associado ao anestésico local, sempre que possível, e treinamento com a técnica.

Analgesia regional interpleural

Descrita pela primeira vez em 1984, essa técnica vem ganhando aceitação no tratamento de dor pós mastectomias, nefrectomias e colecistectomias. O mecanismo de ação da analgesia parece ser o de um bloqueio neural intercostal, em múltiplos dermatômos, promovendo anestesia sensorial unilateral à picada de agulha; bloqueio sensitivo de intensidade insuficiente para prover anestesia cirúrgica e bloqueio simpático unilateral. As vantagens descritas para essa técnica são a simplicidade na execução e a grande aplicabilidade, podendo, na maioria das vezes, inserir-se um cateter para analgesia prolongada.

O espaço interpleural é habitualmente alcançado, com uma agulha peridural, na linha axilar média, na altura do apêndice xifóide, em direção à margem superior da costela. A punção da pleura parietal é percebida como uma perda de resistência, seguida pela entrada de

ar ou solução salina. O volume mais comumente utilizado de anestésico local, para produzir analgesia, nos dermatomos torácicos, é 20 ml, e o maior número de estudos foi realizado com bupivacaína 0,5% com vasoconstritor. As complicações mais temidas dessa técnica são pneumotórax e reações tóxicas do anestésico local, além da injeção de anestésico na cavidade torácica.

Bloqueio do plexo braquial

Além da excelente anestesia intraoperatória promovida pelas diferentes vias de abordagem do plexo braquial, para cirurgias ortopédicas, a analgesia pós-operatória residual, efetiva e duradoura, tem sido responsável pela maior indicação dessas técnicas, tanto isoladas como associadas à anestesia geral.

O plexo braquial pode ser bloqueado em vários locais, dependendo do tipo de procedimento cirúrgico a ser realizado: vias interescalênica, paraescalênica, perivascular subclávia e axilar, cada uma com suas vantagens e desvantagens. A utilização de estimulador de nervo tem reduzido bastante as falhas de bloqueio, por permitir a localização precisa do nervo sem o risco de lesão traumática.

A abordagem do plexo braquial pela via axilar é de particular valor nos procedimentos cirúrgicos de antebraço e mão, e tem sido a técnica de escolha, principalmente para crianças, pela reduzida incidência de efeitos colaterais graves, como pneumotórax e bloqueio dos nervos frênico e laríngeo recorrente. O alívio da dor pode se estender por 8 a 10 horas, com a possibilidade de colocação de cateter na bainha do plexo, permitindo administração de doses subsequentes de anestésicos locais, nos casos de dor mais intensa e prolongada.

Nas intervenções cirúrgicas de ombro e braço, cujo estímulo doloroso é intenso, a abordagem do plexo braquial deve ser realizada pela via interescalênica, na altura da 6^a vértebra cervical, promovendo, da mesma forma, analgesia de longa duração.

O problema mais comum relacionado à colocação de cateter em plexo braquial é o seu deslocamento, pela própria mobilização da cabeça e ou do braço. A melhor via para assegurar estabilidade do cateter no plexo braquial é a infraclavicular.

Bloqueio do nervo femoral

O nervo femoral (L_2, L_3, L_4) supre os músculos e a pele da face anterior da coxa, face medial do joelho, perna, tornozelo e pé. É indicado no alívio das dores de fraturas de fêmur e de procedimentos cirúrgicos de membros inferiores, como enxertos de pele, na coxa, e procedimentos ortopédicos envolvendo o fêmur.

A emergência do nervo femoral, na coxa, sob o ligamento inguinal, situa-se 2 cm lateral à artéria femoral. O bloqueio pode ser realizado com agulha comum (30x6 ou 7), perpendicular à pele, a uns 3 cm laterais à artéria e aproximadamente 3 cm de profundidade, com um volume de 10 a 15 ml de anestésico local, preferencialmente de longa duração e associado a vasoconstritor. A analgesia pode ter duração de 4 a 8 horas, mas é possível a colocação de cateter ao redor do tecido conetivo que circunda o nervo femoral, para administração contínua de anestésico local.

Bloqueio 3 em 1

A abordagem paravascular inguinal, com volumes maiores de anestésico local (20 a 30 ml) na bainha do nervo femoral, promove analgesia do plexo lombar, na distribuição dos nervos femoral, cutâneo lateral da coxa e obturadores.

Das poucas indicações bloqueio, no tratamento da dor pós-operatória, estão os procedimentos cirúrgicos de joelho (artroscopia, meniscectomia, reparo de ligamentos e colocação de próteses) em que o bloqueio do nervo femoral isolado promove analgesia incompleta, deixando de fora os nervos obturadores, cutâneo lateral da coxa e componentes do nervo ciático.

Referências Bibliográficas

- 1 - AMARAL JLG, RODRIGUES RC. Anestesia de membro inferior. In: Atlas de Técnicas de Bloqueios Regionais, RBA, V45-Supl 20 Edição Especial Nov 1995;134-142.
- 2 - CHAN VWS. Continuous intercostal nerve block. In: Ferrante MF, VadeBoncouer TR. Postoperative Pain Management, New York, Churchill Livingstone, 1993; 365-381.
- 3 - CONCEPCION M. Continuous brachial plexus catheter techniques. In: Ferrante MF, VadeBoncouer TR. Postoperative Pain Management, New York, Churchill Livingstone, 1993; 343-363.
- 4 - KEHLET H. Controlling Acute Pain - Role of Pre-Emptive Analgesia, Peripheral Treatment, and Balanced Analgesia, and Effects on Outcome. In: Pain 1999 - An Update Review Refresher Course Syllabus . Seattle, IASP Press,459-462.
- 5 - LIND LJ. Inguinal paravascular approach to lumbar plexus analgesia (the "3-in 1" block). In: Ferrante MF, VadeBoncouer TR. Postoperative Pain Management, New York,Churchill Livingstone, 1993;335-341.
- 6 - RAJ PP. Peripheral Nerve Blocks. In: Pain Medicine A comprehensive Review, Saint Louis, Mosby,1995;200-225.
- 7 - VADEBONCOUER TR. Interpleural regional analgesia. In: Ferrante MF, VadeBoncouer TR. Postoperative Pain Management, New York, Churchill Livingstone, 1993; 383-401.
- 8 - WILSON GAM, DOYLE E. Local and regional anaesthetic techniques. In: Morton NS. Acute Paediatric Pain Management A Practical Guide,London, W.B. Saunders, 1998;73-26.
- 9 - ZETLAOUI PJ. Anesthésie locorégionale du membre inférieur. - Encycl. Méd Chir. (Elsevier, Paris-France), Anesthésie-Réanimation, 36-323-A-10,1994,8p.
- 10 - ZETLAOUI PJ, KUHLMAN G. - Anesthésie locorégionale du membre supérieur.-Encycl. Méd.Chir. (Elsevier, Paris-France), Anesthésie-Réanimation, 36-321-A10, 1993,14p.
- 11 - Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma - U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Health Care Policy and Research, 1992.

Analgesia Preemptiva

Luiz Fernando de Oliveira, TSA-SBA*

Introdução

O conceito de analgesia preemptiva, ou preventiva, teve origem no trabalho de Crile, no início do século passado, ao propor o uso de bloqueios anestésicos associados à anestesia geral para impedir a nocicepção per-operatória e assim evitar a formação de “cicatrizes dolorosas”, devidas a alterações no Sistema Nervoso Central. Em 1983, Woolf demonstrou, experimentalmente, que a estimulação nociceptiva periférica repetida leva a estado de hipersensibilização espinhal, com aumento do ganho central dos circuitos nociceptivos, e sugeriu que esse mecanismo contribuiria para a dor pós-lesional, reavivando o

* Professor Titular de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ
Livre-Docente em Anestesiologia e Farmacologia pela UFRJ
Membro da Clínica da Dor do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ
Certificado de Área de Atuação em Dor pela SBA/AMB

interesse pela analgesia *preemptiva*. Mais tarde, estudos experimentais demonstraram que a dor pós-lesional poderia ser reduzida, prevenindo-se o aparecimento da hipersensibilidade, impedindo-se que os impulsos nociceptivos gerados pela lesão alcançassem a medula espinhal (Coderre e cols. 1993). Embora o conceito seja muito atraente e esteja amparado em inúmeras evidências experimentais, na prática clínica, os resultados revelaram-se inconsistentes (Woolf e Chong, 1993; Dahl e Kehlet, 1993; McQuay, 1995). Neste capítulo serão discutidas as bases neurofisiológicas da analgesia preemptiva, bem como resultados de estudos clínicos comparativos de analgesia preemptiva e analgesia pós-lesional.

Conceito

a. Fisiopatológico

O conceito de analgesia preemptiva evoluiu ao longo do tempo (Kissin, 2000). Inicialmente foi conceituada como aquela que começaria antes da cirurgia (1); depois, como aquela que impediria o estabelecimento da sensibilização central pelo estímulo cirúrgico (2); e, finalmente, como aquela que impediria o estabelecimento do estado de sensibilização central provocada tanto pelo estímulo cirúrgico quanto pela inflamação secundária (3). Na realidade, apenas a última definição preenche todas as qualificações necessárias, pois não basta que a analgesia preceda no tempo a lesão, mas que impeça a sensibilização por qualquer mecanismo comum ao perioperatório. Assim, **analgesia preemptiva (ou preventiva) é aquela que, começando antes da lesão e perdurando durante todo período perioperatório, enquanto haja ameaça de dor, bloqueie de forma efetiva a nocicepção fisiológica e evite a sensibilização do sistema nociceptivo tanto periférico quanto central, impedindo o aparecimento do componente patológico da dor pós-operatória.**

Esta definição enfatiza alguns pontos que devem ser ressaltados. Em primeiro lugar, observamos que o fator tempo (quando iniciar a analgesia) não é o único pré-requisito da analgesia preemptiva. Em

segundo lugar, observamos que é necessário haver total e completo bloqueio da aferência nociceptiva durante **todo** o período (per e pós-operatório) para que haja efetiva prevenção da sensibilização central. Em terceiro lugar, a sensibilização central é apenas **um** dos mecanismos da dor pós-operatória, e sua prevenção pressupõe bloqueio completo da nocicepção fisiológica. Em quarto lugar, devemos lembrar que a sensibilização dos terminais periféricos pela reação inflamatória que se inicia no momento do trauma cirúrgico e se prolonga durante todo o período pós-operatório é fator importante na ativação do sistema nociceptivo, durante e após o trauma cirúrgico.

b. Analgésia Preemptiva ou Preventiva?

Muito se discute quanto ao significado na língua portuguesa do termo preemptivo. No Novo Dicionário Aurélio da Língua Portuguesa (Ferreira, 1986) não encontramos preemptivo, mas vemos que o substantivo preempção deriva do latim *prae* (antes)+ *emptio* (compra) e tem o significado de **direito de precedência** (na compra), o mesmo significado encontrado no Dicionário Brasileiro da Língua Portuguesa (MEC). No Direito, preempção significa o direito garantido de comprar antes de outro. Numa acepção mais geral, como, por exemplo, encontramos na informática, preempção representa a idéia de uma ação que tem direito de precedência para sobrestar outra ação. Assim, podemos considerar como preemptiva, toda **ação** que tenha o poder de impedir ou sobrestar algo que esteja na iminência de acontecer (futuro imediato), e acontecerá se não for impedido. Essa acepção do termo preempção/preemptivo é diferente do conceito de prevenção/preventivo, que significa evitar que algo aconteça em um futuro indefinido, que poderá, ou não, ocorrer. Assim, medidas de bloqueio da nocicepção, iniciadas precocemente, antes da agressão cirúrgica, seriam **preventivas** ou **preemptivas**? Por outro lado, medidas de bloqueio da nocicepção, iniciadas após a agressão cirúrgica, quando já teve início a sensibilização, seriam **preventivas, preemptivas ou nada disso**? Na nossa apreciação, se essas medidas são efetivas (produzem bloqueio completo da nocicepção e da sensibilização) e são iniciadas

antes que o estímulo nociceptivo seja gerado, portanto, **antes** que o processo de sensibilização periférica e central seja deflagrado, e se prolongue por todo o período pós-operatório, propiciando efetiva e completa analgesia, elas são *preemptivas*. Se essas medidas são iniciadas **após** o início da ativação nociceptiva, visando impedir a sensibilização, isto é, interromper um processo em andamento, não são *preemptivas* nem *preventivas*, mas apenas corretivas. Vemos, assim, que a verdadeira analgesia preemptiva é uma situação ideal, difícil de se conseguir em um cenário clínico, onde mais do que analgesia completa e absoluta é importante propiciar-se ao paciente cirúrgico conforto com baixa morbidade.

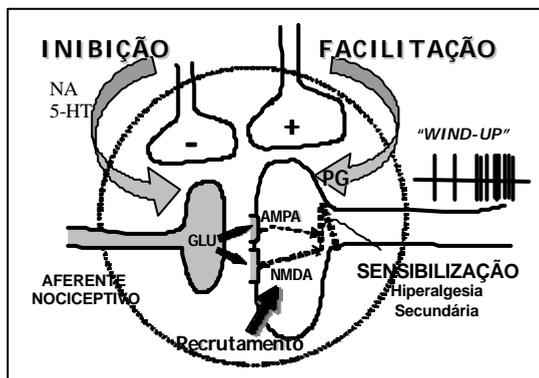
Mecanismos da Dor Perioperatória

Dois grandes mecanismos estão envolvidos na dor perioperatória: a estimulação periférica (lesão x inflamação) e a sensibilização espinal. Esses mecanismos estão discutidos no capítulo de Fisiopatologia da Dor e serão aqui apenas brevemente revistos (Figura 1 – Quadro I).

Estimulação Periférica – A ativação dos nociceptores depende de dois mecanismos: o estímulo nociceptivo, diretamente relacionado à intensidade e extensão da lesão; e a reação inflamatória secundária à lesão. A reação inflamatória aumenta a sensibilidade dos nociceptores, recruta nociceptores silenciosos, aumenta a frequência de disparo e alarga o campo doloroso, gerando o fenômeno denominado de Hiperalgisia Primária. Assim, a barragem de impulsos nociceptivos, gerada pela lesão, depende, em grande parte, da reação inflamatória, especialmente no período pós-operatório. Esse processo de sensibilização é mediado por substâncias pró-inflamatórias liberadas pelas células endoteliais e macrófagos, especialmente as citocinas, IL-1 e TNF α , e as prostaglandinas PGE2 e PGI. É importante lembrar que, embora a reação inflamatória se inicie no trauma cirúrgico, ela se prolonga pelo período pós-operatório, representando o principal fator de manutenção da ativação dos aferentes nociceptivos durante essa fase (Kelly e cols. 2001).

Sensibilização Central – A transmissão dos impulsos nociceptivos pelas sinapses espinhais depende da estimulação aferente e do estado de sensibilidade das sinapses nociceptivas. A ativação continuada dos aferentes nociceptivos determina o aparecimento de progressivo ganho de sensibilidade nas sinapses nociceptivas, tanto por aumento da atividade em sistemas facilitadores descendentes, bem como por progressivo aumento da resposta pós-sináptica dos neurônios das lâminas I e V da medula espinhal (fenômeno do “Wind-up”). Esse ganho de sensibilidade é inicialmente funcional (horas), dependente do recrutamento de receptores NMDA nos neurônios pós-sinápticos espinhais. Com a continuidade da excitação e devido à plasticidade neuronal, pode consolidar-se como traço de memória (semanas), culminando com processo de reorganização sináptica (meses), tornando essas sinapses permanentemente hipersensíveis. O aumento da sensibilidade central é responsável pelo fenômeno da Hiperalgisia Secundária e pela perpetuação **patológica** da dor pós-lesional. No caso da dor pós-operatória, o tempo de estimulação, em geral, não é suficiente para a consolidação da hipersensibilidade central, salvo raros casos em que a dor pós-operatória pode se transformar em crônica (Ex: Neuropatia intercostal pós toracotomia; Distrofia simpática reflexa pós cirurgia ortopédica), mas mesmo curtos períodos de estimulação podem levar a facilitação da transmissão central da dor (Kelly e cols. 2001; Coderre e cols. 1993).

Figura 1 – Mecanismos Espinhais da Dor



Quadro I - Mecanismos da Dor Perioperatória

ESTIMULAÇÃO PERIFÉRICA

- LESÃO - ATIVAÇÃO NOCICEPTIVA - *Imediata*
- REAÇÃO INFLAMATÓRIA - *Mediata*

ALTERAÇÕES CENTRAIS

FACILITAÇÃO ESPINHAL

- HIPERSENSIBILIDADE (“*Wind-up*”) - *Mediata*
Recrutamento NMDA
- REORGANIZAÇÃO NEURONAL
Plasticidade Sináptica - Tardia
Cronificação

Analgesia Preemptiva – Evidências Clínicas

a. Analgesia com Opióides e Analgésicos-Antiinflamatórios

A forma mais comum de tratamento da dor pós-operatória é a que utiliza drogas analgésicas de efeito sistêmico, como os opióides e os antiinflamatórios. Vários estudos analisaram o efeito preemptivo da administração precoce (antes da intervenção cirúrgica) tanto de opióides quanto de antiinflamatórios, comparando com a administração pós-lesão, ainda na sala cirúrgica, antes do despertar e após o paciente se queixar de dor (Colbert e cols.1998; Murphy e Medley, 1993; Gottschalk A e cols. 1998; Tramèr e cols. 1998; Bridgman e cols.1996; Sisk e Grover, 1990; Buggy e cols. 1994; Nelson e cols. 1993; Sandin e cols.1993; Richmond e cols.1993; Mansfield e cols. 1996; Fassoulaki e cols. 1995). Os resultados, embora conflitantes, mostram que não há diferença significativa entre a administração antes da lesão e pós-lesional, havendo diferença significativa apenas quan-

do as medidas de analgesia começaram após o paciente se queixar de dor. Moiniche e cols. (2002), em uma extensa meta-análise da literatura, concluem que o uso preemptivo de analgésicos-antiinflamatórios não apresenta vantagem, quando comparado à sua utilização pós-incisional, o mesmo sendo observado com o uso de opióides sistêmicos (iv ou im).

b. Bloqueios Anestésicos

Analgesia Peridural – Várias modalidades de analgesia preemptiva peridural pós-operatória foram estudadas, utilizando-se anestésicos locais, opióides ou formas combinadas. Segundo o mesmo estudo já citado (Moiniche e cols. 2002), resultados distintos foram encontrados.

Analgesia Peridural Simples (dose única)

Com opióide peridural – A análise de quatro estudos usando fentanil (4 mcg/kg) ou morfina (2- 4 mg) revelou que a demanda de analgésicos no pós-operatório reduziu, significativamente, de 12 a 50%, nas primeiras 12 a 24h, embora os escores de dor não tenham sido significativamente diferentes ao longo de todo o período de estudo.

Com anestésico local – Em três ensaios com bupivacaína 0,5%, a dor pós-operatória medida pela escala visual analógica não foi diferente do controle. O consumo de morfina pós-operatória, no entanto, foi significativamente reduzido nas primeiras 24h, em um dos ensaios clínicos.

Com anestésico local combinado a opióide – Não houve diferença nos escores de dor em nenhum dos estudos, mas a demanda por analgésico foi reduzida significativamente entre 33 e 48%, em dois dos grupos preemptivos. Moiniche e cols. (2002) concluem que a análise quantitativa dos escores de dor não apresentou diferenças significativas, quando foi utilizada analgesia preemptiva peridural com opióides ou anestésico local ou uma mistura das duas drogas, por admi-

nistração única, embora redução significativa da demanda por analgésicos no pós-operatório tenha sido demonstrada em 7 dos 11 estudos analisados.

Analgesia Peridural Contínua – Vários estudos (Wong e cols. 1997; Aguilar e cols. 1996; Dahl e cols. 1992, 1994; Obata e cols. 1999; Flisberg e cols. 2000; Nakamura e cols. 1994), comparando diferentes regimes de analgesia peridural contínua preemptiva, utilizando bupivacaína associada, ou não, à morfina ou fentanil e à cetamina, não mostraram resultados significativamente melhores que a analgesia peridural contínua pós-incisional.

Analgesia Caudal – Da mesma forma, o uso de diferentes modalidades de analgesia caudal com e sem opióide não se mostrou superior à analgesia pós-incisional. Em apenas um estudo, utilizando-se bupivacaína associada à morfina, os escores de dor e a demanda pós-operatória de analgésicos mostraram-se significativamente menores que o controle (Moiniche e cols. 2002).

c. Bloqueios Periféricos

Infiltração Periférica – A análise de vários ensaios estudando o efeito preemptivo da infiltração pré-incisional contra a infiltração pós-incisional também não revelou diferenças significativas tanto nos escores de dor quanto no consumo de analgésicos no pós-operatório, entre os dois tratamentos (Moiniche e cols. 2002).

Bloqueio de Nervos Periféricos e Intraoperatório – Também neste caso não foi possível demonstrar diferença significativa entre o tratamento pré e pós-incisional, devido aos dados insuficientes na literatura analisada (Moiniche e cols. 2002)

Quadro II - Evidências Pró e Contra a Eficácia da Analgesia Preemptiva

Analgesia Preemptiva - Evidências Clínicas Pró**Bessler BB e cols. Anesthesiology 2003;98:151-5**

Analgesia epidural exerce efeito analgésico preemptivo e diminui produção de citocinas

Oztekin S e cols. Paediatr Anaesth 2002;12:694-9

Diclofenaco retal reduziu a dor e a necessidade de morfina pós-operatória em amigdalectomias

Reuben SS e cols. Anesth Analg 2002;94:55-9

Rofecoxib (50mg) pré-operatório reduziu a dor e a necessidade de opióide pós-operatório, em artroscopia de joelho

Neustein SM e cols. Mt Sinai J Med 2002;69:101-4

Analgesia epidural com bupivacaina e fentanil reduziu a demanda por isoflurano e gerou escores de dor mais baixos, nas primeiras 6 horas de pós-operatório

Analgesia Preemptiva - Evidências Clínicas Contra**Holthusen H e cols. Reg Anesth Pain Med 2002;27:249-53**

O uso associado de morfina, cetamina e clonidina não revelou efeito preemptivo, em pacientes submetidos a nefrectomia

Kokki H, Salonen A. Paediatr Anaesth 2002;12:162-7

Cetoprofeno iv não demonstrou efeito preemptivo em cirurgia de amigdalectomia

Subramaniam B e cols. Anesth Analg 2001; 93:1321-6

Cetamina (1mg/kg) epidural associada à morfina aumentou o tempo para a 1a. dose de morfina pós-operatória, mas não alterou o consumo de morfina epidural pós-operatória, em 48h, em cirurgia abdominal

Halbert J e cols. Clin J Pain 2002;18:84-92

Uso preemptivo de bloqueio epidural ou bloqueio regional não parece alterar a ocorrência de dor do membro fantasma, em pacientes amputados

Conclusão

Apesar de alguns resultados mostrarem diferenças significativas com o uso de técnicas de analgesia preemptiva, comparando-se a técnicas de controle pós-incisional da dor pós-operatória (Quadro II), a análise criteriosa da literatura não consegue demonstrar superioridade da administração preemptiva de analgésicos-antiinflamatórios, opióides, analgesia peridural ou infiltração da incisão, quanto à incidência, intensidade ou duração da dor pós-operatória (Moiniche, 2002).

O fato de não se conseguir demonstrar, de forma insofismável, a teórica vantagem da técnica de administração preemptiva sobre o controle pós-incisional da dor pós-operatória não deve ser encarado como um obstáculo para o tratamento da dor pós-operatória. A análise de todos os estudos clínicos revela que o mais importante não é o **momento** em que se deve iniciar a analgesia pós-operatória, mas sim a necessidade de se propiciar efetiva cobertura analgésica durante todo o período peri-operatório. Como Moiniche e cols. (2003) sugerem, o que deve ser levado em consideração e analisado em futuros trabalhos, mais que a eficácia de técnicas preemptivas, é a comparação de custo-benefício entre regimes de analgesia multimodais e prolongados contra regimes de analgesia perioperatória convencionais e menos agressivos.

Uma pergunta que deve ser feita é se é ou não clinicamente relevante uma pequena diferença no consumo de analgésicos no período pós-operatório, por exemplo, redução de 20 a 40% no consumo de opióides ou antiinflamatórios nas primeiras 24 horas de pós-operatório, como em geral se observa na maioria dos estudos onde se encontraram resultados significativos a favor da analgesia preemptiva.

Na realidade parece que mais que se discutir se analgesia preemptiva é superior à analgesia pós-incisional é iniciar técnica efetiva de analgesia pós-operatória, logo ao despertar da anestesia geral, ainda na sala cirúrgica (Hogan Q. 2002). Acredito que, mais que isso, independente do momento do início da analgesia, o mais importante é SEMPRE propiciar ao paciente efetiva cobertura da dor, pela técnica que o anestesiolegista julgar mais apropriada ao caso, de forma a asse-

gurar eficaz e prolongada analgesia pós-operatória com a menor morbidade possível. O uso judicioso de técnicas de controle da dor aguda, como antiinflamatórios, opióides, analgesia peridural e/ou infiltração do sítio operatório, pode e deve propiciar alívio e conforto continuados aos pacientes cirúrgicos, durante todo o período pós-operatório, com baixa morbidade. Técnicas mais agressivas podem até alcançar controle mais eficaz ou completo da dor, mas muitas vezes às custas de elevada morbidade, comprometendo o bem estar e a segurança do paciente. Outro ponto a ser considerado é o custo econômico do tratamento. Deve-se, sempre que possível, dar preferência ao procedimento de menor custo e de maior praticidade, mas nunca se perdendo de vista que o objetivo primordial de qualquer técnica de analgesia pós-operatória deve ser garantir o conforto, o bem estar e a segurança dos pacientes.

Referências Bibliográficas

- 1 - AGUILAR JL, RINCÓN R, DOMINGO V, ESPACHS P, PRECIADO MJ, VIDAL F: Absence of an early pre-emptive effect after thoracic extradural bupivacaine in thoracic surgery. *Br J Anaesth* 1996; 76: 72-6
- 2 - BEILIN B, BESSLER H, MAYBURD E, SMIRNOV G, DEKEL A, YARDENI I, SHAVIT Y: Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology* 2003; 98(1):151-5
- 3 - BRIDGMAN JB, GILLGRASS TG, ZACHARIAS M: The absence of any pre-emptive analgesic effect for non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996; 34: 428-31
- 4 - BUGGY DJ, WALL C, CARTON EG: Preoperative or postoperative diclofenac for laparoscopic tubal ligation. *Br J Anaesth* 1994; 73: 767-70
- 5 - CODERRE TJ, CATZ J, VACCARINO AL, MELZACK R: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: Review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-85
- 6 - COLBERT ST, O'HANLON DM, MCDONNELL C, GIVEN FH, KEANE PW: Analgesia in day case breast biopsy: The value of pre-emptive tenoxicam. *Can J Anaesth* 1998; 45: 217-22
- 7 - DAHL JB, KEHLET H: The value of pre-emptive analgesia in the treatment

- of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1993; 70: 434–9
- 8 - DAHL JB, HANSEN BL, HJORTSØ; NC, ERICSEN CJ, MØINICHE S, KEHLET H: Influence of timing on the effect of continuous extradural analgesia with bupivacaine and morphine after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1992; 69: 4–8
 - 9 - DAHL JB, DAUGAARD JJ, RASMUSSEN B, EGEBO K, CARLSSON P, KEHLET H: Immediate and prolonged effects of pre- versus postoperative epidural analgesia with bupivacaine and morphine on pain at rest and during mobilisation after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 557–61
 - 10 - FASSOULAKI A, SARANTOPOULOS C, ZOTOU M, PAPOULIA D: Preemptive opioid analgesia does not influence pain after hysterectomy. *Can J Anaesth* 1995; 42: 109–13
 - 11 - FERREIRA ABH: *Novo Dicionário da Língua Portuguesa*. 2ª. ed. Rio de Janeiro. Ed. Nova Fronteira. 1986
 - 12 - FLISBERG P, TÖRNEBRANDT K, WALTHER B, LUNDBERG J: A comparison of the effects on postoperative pain relief of epidural analgesia started before or after surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 627–33
 - 13 - HALBERT J, CROTTY M, CAMERON ID.: Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain: a systematic review. *Clin J Pain*. 2002;18(2):84-92
 - 14 - HOGAN Q. No Preemptive Analgesia: Is That So Bad ? *Anesthesiology* 2002; 96: 526-527
 - 15 - HOLTHUSEN H, BACKHAUS P, BOEMINGHAUS F, BREULMANN M, LIPFERT P: Preemptive analgesia: no relevant advantage of preoperative compared with postoperative intravenous administration of morphine, ketamine, and clonidine in patients undergoing transperitoneal tumor nephrectomy. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27(3): 249-53
 - 16 - GOTTSCHALK A, SMITH DS, JOBES DR, KENNEDY SK, LALLY SE, NOBLE VE, GRUGAN KF, SEIFER HA, CHEUNG A, MALKOWITCZ B, GUTSCHE BB, WEIN AJ: Preemptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy: A randomised controlled trial. *JAMA* 1998; 279: 1076–82
 - 17 - KELLY DJ, AHMAD M, BRULL S: Preemptive Analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anesth* 2001; 48: 1000-1010
 - 18 - KOKKI H, SALONEN A.: Comparison of pre- and postoperative administration of ketoprofen for analgesia after tonsillectomy in children. *Paediatr Anaesth*. 2002; 12(2):162-7.

- 19 - KISSIN I: Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1138–43
- 20 - MANSFIELD M, MEIKLE R, MILLAR C: A trial of pre-emptive analgesia. Influence of timing of preoperative alfentanil on postoperative pain and analgesic requirements. *Anaesthesia* 1994; 49: 1091–3
- 21 - MANSFIELD MD, JAMES KS, KINSELLA J: Influence of dose and timing of administration of morphine on postoperative pain and analgesic requirements. *Br J Anaesth* 1996; 76: 358–61
- 22 - MCQUAY HJ: Pre-emptive analgesia: A systematic review of clinical studies. *Ann Med* 1995; 27: 249–56
- 23 - MOINICHE S, KEHLET H E DAHL JB - A Qualitative and Quantitative Systematic Review of Preemptive Analgesia for Postoperative Pain Relief: The Role of Timing of Analgesia. *Anesthesiology* 2002;96(3):725-741
- 24 - MOINICHE S, KEHLET H E DAHL J: Preemptive Analgesia: What Do We Do Know? *Anesthesiology* 2003; 98: 281
- 25 - MURPHY DF, MEDLEY C: Preoperative indomethacin for pain relief after thoracotomy: Comparison with postoperative indomethacin. *Br J Anaesth* 1993; 70: 298–300
- 26 - NAKAMURA T, YOKOO H, HAMAKAWA T, TAKASAKI M: Preemptive analgesia produced with epidural analgesia administered prior to surgery. *Masui* 1994; 43: 1024–8
- 27 - NELSON WE, HENDERSON RC, ALMEKINDERS LC, DEMASI RA, TAFT TN: An evaluation of pre-and postoperative nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients undergoing knee arthroscopy: A prospective, randomized, double-blind study. *Am J Sport Med* 1993; 21: 510–6
- 28 - NEUSTEIN SM, KREITZER JM, KRELLENSTEIN D, REICH DL, RAPAPORT E, COHEN E.: Preemptive epidural analgesia for thoracic surgery. *Mt Sinai J Med.* 2002 ;69(1-2): 101-4
- 29 - OBATA H, SAITO S, FUJITA N, FUSE Y, ISHIZAKI K, GOTO F: Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long-term post-thoracotomy pain. *Can J Anaesth* 1999; 46: 1127–32
- 30 - OZTEKIN S, HEPAGUSLAR H, KAR AA, OZZEYBEK D, ARTIKASLAN O, ELAR Z: Preemptive diclofenac reduces morphine use after remifentanil-based anaesthesia for tonsillectomy. *Paediatr Anaesth.* 2002;12(8): 694-9
- 31 - REUBEN SS, BHOPATKAR S, MACIOLEK H, JOSHI W, SKLAR J.: The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg.* 2002; 94(1): 55-9

- 32 - RICHMOND CE, BROMLEY LM, WOOLF CJ: Preoperative morphine pre-emptive postoperative pain. *Lancet* 1993; 342: 73-5
- 33 - SANDIN R, STERNLO JE, STAM H, BRODD B, BJÖRKMAN R: Diclofenac for pain relief after arthroscopy: A comparison of early and delayed treatment. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 747-50
- 34 - SISK AL, GROVER BJ: A comparison of preoperative and postoperative naproxen sodium for suppression of postoperative pain. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 674-8
- 35 - SUBRAMANIAM B, SUBRAMANIAM K, PAWAR DK, SENNARAJ B.: Preoperative epidural ketamine in combination with morphine does not have a clinically relevant intra- and postoperative opioid-sparing effect. *Anesth Analg*. 2001; 93(5):1321-6.
- 36 - TRAMÈR MR, WILLIAMS JE, CARROL D, WIFFEN PJ, MOORE RA, MCQUAY HJ: Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: A qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 71-9
- 37 - WOOLF CJ: Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 308: 386-8
- 38 - WOOLF CJ, CHONG M-S: Preemptive analgesia: Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitisation. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79
- 39 - WONG CS, LU CC, CHERNG CH, HO ST: Pre-emptive analgesia with ketamine, morphine and epidural lidocaine prior to total knee replacement. *Can J Anaesth* 1997; 44: 31-7

Condutas Analgésicas

Cirurgia Ambulatorial

Durval Campos Kraychete, TSA/SBA*
Paula Márcia Coelho Gomes do Amaral**

Nos últimos anos, apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas que minimizam o trauma e, conseqüentemente, a reação inflamatória, a incidência de dor moderada a intensa após cirurgia ambulatorial está entre 25 e 35%. Também, a maior incidência de dor intensa imediatamente após a cirurgia (16%) e durante a estada residencial (11%) ocorre após os procedimentos ortopédicos. A dor persistente constitui uma das causas mais comuns de readmissão do paciente ambulatorial e pode alterar a evolução pós-operatória de procedimentos simples, como os ortopédicos e os ginecológicos, dificultando a recuperação do paciente e a capacidade de exercer as atividades da vida diária. O controle adequado da dor pós-operatória, em cirurgia ambulatorial, continua sendo um desafio

* Prof. Assistente Anestesiologia
Coordenador Ambulatório de Dor - Universidade Federal da Bahia
Doutorando em Medicina e Saúde

**Médica Anestesiologista do Hospital São Rafael
Supervisora do Ambulatório de Dor da Universidade Federal da Bahia

para o anestesiológista, mesmo com o desenvolvimento de técnicas de analgesia e da descoberta de novas drogas. O paciente ambulatorial requer uma técnica analgésica efetiva, de fácil aplicação, segura e que lhe acarrete efeitos mínimos, na unidade de internação e em domicílio. Isso, para evitar um maior tempo de permanência no hospital ou a readmissão do paciente após a alta. Não existe, entretanto, um consenso na literatura acerca de qual seria a melhor técnica para o manuseio da dor pós-operatória, no paciente ambulatorial. Apesar disso, entendendo que não há método que seja isento de riscos ou efeitos colaterais, a tendência é pela utilização de técnicas multimodais, incluindo analgésicos sistêmicos (opióides e antiinflamatórios não hormonais), bloqueios regionais e periféricos e técnicas não farmacológicas, como acupuntura e eletroterapia.

Agentes Sistêmicos

Os antiinflamatórios não hormonais

Os antiinflamatórios não hormonais produzem analgesia por intermédio de ação periférica, a partir da inibição da ciclooxigenase (COX) que catalisa a conversão do ácido araquidônico em endoperóxidos cíclicos intermediários instáveis (prostaglandinas, prostaciclina) envolvidos no processo inflamatório e na sensibilização das vias dolorosas periféricas e centrais. A COX-1 é uma enzima essencial, encontrada na maioria dos tecidos e responsável pela manutenção de diversas funções orgânicas, e a COX-2 é constitutiva em alguns tecidos (rim, cérebro) e induzida pelo processo inflamatório. Assim, durante a inflamação, a atividade da COX-1 aumenta em 3 campos e a da COX-2 eleva-se em 20 campos. Houve, então, nos últimos anos, uma tendência para a utilização de inibidores da COX-2, como agentes que supostamente seriam mais específicos para o tratamento da inflamação. Desse modo, também reduzir-se-iam os efeitos colaterais graves, como sangramento gastrointestinal e disfunção plaquetária, mais relacionados ao uso dos bloqueadores de COX-1. Por outro lado, a maioria dos estudos que compararam os antiinflamatórios não hormonais com placebo demonstrou uma redução significativa da dor ou na requisição pós-operatória de analgésicos. O NNT (number-needed-to-treat), que é

útil para comparar a eficácia relativa de drogas, varia entre 2 (ibuprofeno) e 4 (paracetamol). Isso significa que, em cada 2 pacientes que receberam a droga, 1 (50%) irá obter alívio. Existe pouca diferença na eficácia dos antiinflamatórios, na população geral, e os efeitos colaterais variam de paciente para paciente. O importante é conhecer a farmacologia do agente escolhido. A maioria dos antiinflamatórios, com exceção aos derivados de fenóis (paracetamol), são ácidos orgânicos fracos ($p_k a$ entre 3 e 5,5) que não se ionizam em pH baixo. Desse modo, são facilmente absorvidos no estômago e intestino. A velocidade de absorção está aumentada com o uso de comprimidos que se dissolvem rapidamente (tamponados ou efervescentes). Os antiinflamatórios se ligam extensivamente à albumina plasmática (95 -99%); possuem volume de distribuição alto (10 a 15 litros), *clearance* total corporal baixo (0,01 a 0,05 l/kg), meia vida que varia entre 1 a 60 horas e são extensivamente metabolizados no fígado e excretados no rim. As propriedades farmacocinéticas refletem as diferenças na meia-vida e influenciam no intervalo entre as doses utilizadas e o acúmulo do fármaco no organismo. Alguns agentes serão efetivos por um tempo maior que a meia vida, sugerindo que pode haver uma retenção dos antiinflamatórios nos tecidos em que atuam. Não há evidências de que uma droga antiinflamatória administrada por via retal ou parenteral possua melhor eficácia que o administrada por via oral. Assim, a via oral deve ser administrada sempre que o paciente puder deglutir. A via intramuscular deve ser evitada, além de ser traumática, proporciona uma grande variação na concentração plasmática mínima eficaz, devido às diferenças no fluxo sanguíneo local. Ao utilizar a via venosa, a melhor opção é diluir o agente em 100ml de solução salina a 0,9%, isso para evitar irritação de vasos sanguíneos e efeitos colaterais. Deve-se evitar o emprego desses agentes em pacientes com história de dispepsia e úlcera péptica, sangramento, insuficiência renal e cardíaca, cirrose hepática e em pacientes com idade maior que 60 anos. Os efeitos colaterais mais descritos na literatura são: sangramento gastrointestinal (perfuração gástrica), sangramento (disfunção plaquetária), insuficiência renal e hepática, broncoespasmo e alterações do sistema nervoso central. O emprego em analgesia pré-emptiva não foi demonstrado, e a literatura ainda

não estabeleceu se o melhor momento para a aplicação do antiinflamatório é antes, durante ou imediatamente após o término da cirurgia. Para a via oral ou retal, em cirurgias ambulatoriais, pensando no tempo para o pico sérico da droga, recomenda-se o uso de 15 a 45 minutos antes da cirurgia. Serão discutidos, a seguir, alguns agentes:

Paracetamol

A necessidade de analgesia complementar com opióides é reduzida em 20-30%, quando se utiliza paracetamol por via oral ou retal, no pós-operatório. O paracetamol atravessa facilmente a barreira sangue-cérebro, fato que facilita a ação central dessa droga. Estudos com crianças indicam que o paracetamol tem boa propriedade analgésica, quando níveis séricos de 10-20mg/l são alcançados. A dose ideal, por via oral, deve estar em torno de 25 mg/kg e a por via retal, entre 40 e 60 mg/kg. Alguns autores sugerem que doses maiores que 60 mg/kg são bem toleradas e não produzem efeitos colaterais. A administração de paracetamol, por via retal, possui um início de ação mais retardado que a por via oral (quase duas horas depois), um efeito dose dependente e uma grande variação de eficácia. Isso deve ser levado em consideração, quando se utiliza supositório no tratamento da dor aguda pós-operatória. No adulto, a dose por via retal deve ser acrescida em 50% a mais que a dose oral.

Recentemente, foi desenvolvido um precursor intravenoso do paracetamol, o proparacetamol. Um grama do precursor produz 0,5g de paracetamol. O proparacetamol tem se mostrado eficaz na analgesia pós-operatória, em cirurgias ortopédicas, quando houve uma redução de até 46% da requisição de opióides.

Os efeitos colaterais do paracetamol aumentam, se utilizado em associação com outro antiinflamatório, quando pode ocorrer toxicidade renal ou do material genético celular. A janela terapêutica do paracetamol é baixa, e mesmo o uso de pequenas quantidades, além das doses recomendadas, pode resultar em lesão hepática. Em crianças saudáveis e sem fatores de risco, se a dose diária de paracetamol não excede 90mg/kg de peso, a toxicidade hepática parece ser muito baixa. Apesar de resultados conflitantes, alguns investigadores constataram que o paracetamol tem

eficácia semelhante aos outros antiinflamatórios, como o diclofenaco e o cetoloraco. Entretanto, parece que o refocoxib é mais eficaz no pós-operatório de cirurgias ortopédicas, dentais e otorrinolaringológicas. Também, a combinação efetiva de paracetamol com outros antiinflamatórios ou opióides, visto que possuem diferentes locais de ação, parece, em alguns trabalhos, ser mais efetiva que essa droga isolada. Por outro lado, é provável que o paracetamol contribua muito mais com o grau de satisfação do paciente, a qualidade de analgesia e com a alta mais precoce do paciente ambulatorial, do que com o tratamento da dor aguda das primeiras horas da admissão na recuperação pós-anestésica.

Agentes não seletivos

O piroxicam e o tenoxicam produzem efeitos gastrintestinais em 40% das vezes e podem ser graves o bastante para implicar a suspensão da droga. O meloxicam, apesar de ser um inibidor seletivo da COX-2, com alguma atividade sobre a COX-1, não reduz a incidência de efeitos colaterais gastrintestinais e renais.

A dipirona (metamizol) apresenta elevada potência analgésica e baixa frequência de efeitos colaterais (erupções cutâneas, náusea), e a incidência de agranulocitose é muito baixa (1:1000000 de usuários). A dipirona, por muitas décadas, tem se mostrado segura e eficaz em diferentes países, no tratamento da dor pós-operatória, principalmente a de origem visceral.

O diclofenaco tem uma baixa biodisponibilidade quando administrado por via oral (50-60%) e pode ocasionar hepatopatia, contudo, é um potente analgésico para o uso no pós-operatório.

A nimesulida é um agente inibidor seletivo COX-2, pois exerce fraca inibição da COX-1. Também inibe a peroxidação de radicais livres, o fator de necrose tumoral e o fator de ativação plaquetária, e pode reduzir as complicações gastrintestinais, de forma semelhante aos coxibs. Essa droga é bem aceita na dose 5mg/kg, duas vezes ao dia, no pós-operatório de crianças. O cetoprofeno é utilizado como analgésico, tanto por via oral como venosa; é ligeiramente menos potente que o diclofenaco, tem o potencial para interagir mais facil-

mente com outras substâncias. Entretanto, são freqüente as complicações gastrintestinais. O naproxeno e o ibuprofeno são mais bem tolerados e utilizados no tratamento da dor pós-operatória. Contudo, já foi descrito broncoespasmo em cirurgia ginecológica.

O cetorolaco é um analgésico bastante utilizado nos Estados Unidos e 800 vezes mais potente que a aspirina, em modelos experimentais. Possui ação central, interferindo na síntese de opióides endógenos e de óxido nítrico. A analgesia é, de início, tardia, mas perdura mais tempo que a proporcionada pelos opióides. Pode causar repercussões hematológicas e gastrintestinais graves.

Os inibidores de COX seletivos e altamente seletivos

Os agentes inibidores altamente seletivos da COX-2 (celecoxib, rofecoxib, etorocoxib, valdecoxib, parecoxib) podem reduzir o risco de complicações gastrintestinais, insuficiência renal aguda e sangramento excessivo intra ou pós-operatório. Se o paciente puder deglutir, qualquer um desses agentes poderá ser utilizado, 15 minutos a 1 hora antes do procedimento, e ser bem tolerado. O rofecoxib possui um efeito mais prolongado que o ibuprofeno ou o naproxeno, e produz analgesia de qualidade superior ao celecoxib (não foi mais efetiva que o placebo em cirurgias otolaringológicas) e ao acetaminofen, no pós-operatório de cirurgias dentárias, ortopédicas e otorrinolaringológicas. O refocoxib pode reduzir em até 50% a dose total de opióides, em 24 horas, e facilitar a alta do paciente ambulatorial, contudo, não se mostrou efetivo no alívio da dor de pós-operatório de cirurgias em próstata. O refocoxib parece ser mais seguro que o celecoxib, quanto à proteção gastrintestinal, isso se comparado com o diclofenaco e o ibuprofeno, em uso prolongado. Por outro lado, pode estar associado ao infarto do miocárdio, ao acidente vascular cerebral e à morte súbita. Isso pode ser devido à redução da produção de prostaciclina, com trombose vascular. Também pode ocorrer a excreção urinária de sódio, com edema e hipertensão arterial. Esses efeitos colaterais descritos trazem novos questionamentos quanto à segurança e eficácia clínica dessas drogas. O parecoxib é a pró-droga

do valdecoxib, pode ser utilizada por via venosa e possui potência semelhante a 30 mg de cetorolaco e a 6 a 12 mg de morfina, por via intramuscular, em cirurgias ginecológicas, ortopédicas e na cavidade oral. Nos Estados Unidos, tem sido uma opção mais segura para substituir o cetocolaraco, que é a única droga, naquele, para o uso injetável.

A tabela abaixo relaciona a dose dos principais agentes.

Droga	Dose diária em mg
Cetorolaco	120-150
Diclofenaco	150
Ibuprofeno	200
Cetoprofen	50-100
Meloxicam	7,5-15
Tenoxicam	20
Piroxicam	20
Celecoxib	200-400
Refecoxib	25-50
Nimesulida	200
Valdecoxib	40
Eterecoxib	60-120
Dipirona	500-2000

Opióides

Os opióides são drogas potentes no tratamento da dor aguda moderada a intensa. Entretanto, esses compostos aumentam a incidência de náusea e vômitos no pós-operatório, o que contribui para um adiamento da alta após as cirurgias ambulatoriais. Por conseguinte, os estudos sobre opióides, em pacientes submetidos a cirurgias ambulatoriais, foram direcionados na pesquisa de um agente que levaria a uma menor incidência de efeitos gastrintestinais e no momento ideal para a administração do fármaco. Existem autores que compararam a morfina e o fentanil para o alívio da dor pós-operatória em

cirurgias ambulatoriais. A administração foi titulada para manter a EAV (escala analógica visual) abaixo de 4. Esses pesquisadores observaram que a morfina por via venosa foi mais eficaz que o fentanil. A incidência de náusea e vômitos na recuperação pós-anestésica e na unidade de cirurgia ambulatorial e no momento da alta hospitalar não foram diferentes entre os dois grupos; contudo, foi significativamente mais alta para o grupo da morfina, no primeiro dia do pós-operatório. Assim, deve-se evitar o emprego desses agentes, na recuperação pós-anestésica, ou utilizar doses baixas e fracionadas até encontrar a ideal para analgesia. Os agonistas parciais também não são recomendados. A buprenorfina está associada à incidência de vômitos, hipotensão arterial e depressão respiratória. Existem, no entanto, agonistas fracos dos receptores opióides, como tramadol e a codeína, que podem ser utilizados por via oral, em nível domiciliar; têm a vantagem de proporcionar efeito analgésico com mínima sedação, depressão respiratória e estase gastrointestinal. O tramadol também possui efeitos no sistema nervoso central, por meio das vias noradrenérgicas e serotoninérgicas. Quando administrado por via parenteral, o tramadol produz analgesia equivalente a da morfina, exceto na dor pós-operatória intensa, sendo equipotente à meperidina.

Anestesia regional

Os bloqueios espinhais

A anestesia por via subaracnóidea é uma das técnicas sugeridas pela literatura, para anestesia ambulatorial. É um método seguro e de fácil aplicação; parece ser mais eficaz que o bloqueio peridural, que não oferece maior vantagem sobre a anestesia geral, em reduzir o tempo de permanência hospitalar do paciente ambulatorial. Isso, se for utilizado uma dose adequada, ou seja, suficientemente baixa para não prolongar o bloqueio e que promova anestesia satisfatória. Também, esses pacientes podem apresentar escores de dor mais inferiores e consumir menos analgésicos do que aqueles submetidos à anestesia geral, no período da internação. Em nível domiciliar, contudo, esses pacientes deverão utilizar a via oral, para analgesia.

Alguns estudos sugerem o emprego de anestésico local (lidocaína) discretamente hipobárico associado ao fentanil, em doses baixas, principalmente em cirurgias ortopédicas, de forma a promover anestesia de melhor qualidade, de baixo custo, de menor tempo de ocupação da unidade hospitalar e que resulta em analgesia prolongada no pós-operatório. Apesar de o emprego de fentanil, por essa via, se associe a prurido, em 25% a 65% dos pacientes, este é relativamente leve e não requer tratamento. A clonidina também pode intensificar o bloqueio anestésico sem prolongar a alta hospitalar e sem os riscos de depressão respiratória ou prurido, contudo, produz sedação e hipotensão arterial.

O bloqueio subaracnóideo se assemelha à anestesia geral, em termos do grau de satisfação do paciente, e pode ser menos dispendioso, quando se consideram os custos das drogas e o tempo de permanência na recuperação pós-anestésica. Por outro lado, o risco de sintomas neurológicos transitórios estará aumentado, com dor persistente durante vários dias. Outros autores constataram a redução da incidência dessa síndrome, em dez vezes, quando se diminui a dose de 50 para 20 mg, contudo, esse método ainda não está estabelecido na literatura. Outra possibilidade seria a raquianestesia em sela, com bupivacaína hiperbárica. Isso reduziria a dose do anestésico local e concentraria o bloqueio anestésico na área da intervenção cirúrgica, facilitando a recuperação do bloqueio motor e a alta hospitalar.

A técnica peridural, em cirurgia ambulatorial, apresenta como desvantagens a necessidade de volumes elevados de anestésico local, para anestesia, e um tempo prolongado para recuperação do bloqueio motor. Alguns autores sugerem o emprego da cloroprocaína como a droga ideal para pacientes ambulatoriais. Essa droga permite alta hospitalar mais precoce que após o uso da lidocaína. A associação com opióide hidrossolúvel, apesar de prolongar a analgesia pós-operatória, pode provocar prurido, retenção urinária e depressão respiratória tardia. O emprego de cateteres para analgesia regional contínua ou intermitente, além da dificuldade e riscos de manuseio do cateter pelo paciente, também pode se associar a bloqueio simpático e

motor, toxicidade dos anestésicos locais e infecção do sistema nervoso central; não sendo, então, recomendada. O uso da cetamina, por via peridural ou subaracnóidea, para alívio da dor pós-operatória, é controverso, e há relatos de muitos efeitos colaterais indesejáveis ao sistema nervoso central. De outro modo, o uso de droga antagonista com maior afinidade e especificidade pelo receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) poderia reduzir as propriedades alucinógenas desse agente. O dextrometafano, contudo, não diminuiu, de forma significativa, o consumo de opióides, no período pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia ambulatorial.

Os bloqueios periféricos

Apesar de a maioria dos pacientes ambulatoriais responder adequadamente a analgésicos por via oral, aqueles que se submetem a cirurgias ortopédicas em joelho, ombro, membro superior, íliaco, face e hálux; à cirurgia para prótese de mama, hérnia inguinal e varicocele experimentam dor moderada a intensa no pós-operatório (30%) e podem necessitar de bloqueios regionais. Uma das grandes vantagens dos bloqueios nervosos periféricos mais distais consiste no fato de que, em 90% das vezes, o paciente não necessita de recuperação pós-anestésica e pode ser encaminhado diretamente para a unidade de internação do serviço ambulatorial. Por outro lado, 35% dos pacientes que realizaram anestesia regional intravenosa e 100% dos que se submeteram à anestesia geral necessitam das duas unidades supracitadas. Em algumas instituições, o custo dos primeiros 90 minutos na recuperação pós-anestésica é maior que US\$ 400.00. Isso significa que os bloqueios periféricos podem reduzir, em muito, os custos hospitalares. Também, os pacientes que se submetem à anestesia geral consomem mais anti-inflamatórios e morfina no pós-operatório, sugerindo que ocorre uma qualidade de analgesia superior, quando se aplica técnica regional. Assim, o bloqueio periférico, além de promover o controle adequado da dor, melhora o grau de satisfação do paciente, diminui a resposta cirúrgica ao estresse, reduz a incidência de náusea e vômito, melhora a reabilitação (fisioterapia) e os custos

hospitalares. É importante lembrar que os efeitos colaterais dos opióides, como náusea, vômito e depressão respiratória, é uma das principais causas de retardo da alta ou readmissão hospitalar do paciente ambulatorial. Um dos mais recentes desenvolvimentos na área de bloqueios periféricos é o emprego de cateteres para infusão contínua de anestésicos locais e adjuvantes. Esse método pode ser utilizado em nível domiciliar e utilizado em bloqueios do plexo braquial, do compartimento do psoas, do nervo femoral e bloqueios paravertebrais e intraarticulares.

A infusão contínua de anestésico local, em dose de demanda fixa, é um método simples e seguro para o paciente em domicílio, contudo, essa técnica não permite tratar a dor incidental. Por outro lado, o emprego apenas de dose de demanda, quando necessário, tem a inconveniência de acordar o paciente durante o sono, interferindo na qualidade da analgesia. Assim, a maioria dos autores utiliza a infusão contínua associada à dose de demanda, quando necessário, e esse método implicaria menor dose diária de anestésico local. Alguns grupos utilizam bombas de infusão elastoméricas com um clamp que permite uma auto-aplicação pelo paciente, em domicílio, por até 3 dias. Esse dispositivo contém bupivacaína ou ropivacaína a 0,125% e o paciente pode se automedicar com 10 ml da solução, toda vez que sentir dor. Isso promove a redução acentuada da intensidade da dor e não há evidência de complicação relacionada à toxicidade do anestésico local. Outra bomba de infusão mais sofisticada permite o uso de uma infusão basal associada à dose de demanda, semelhante às bombas utilizadas para analgesia autocontrolada (ACP) por via sistêmica ou peridural. O sucesso e a segurança do emprego de cateteres, em nervos periféricos, em nível domiciliar, dependem dos seguintes fatores:

1. Orientação verbal e escrita de como lidar com a técnica e isso deve ser compreendido. Ou seja, é necessário que a função cognitiva do paciente esteja preservada.
2. Antes da alta hospitalar, o cateter deve ser testado para afastar a possibilidade de injeção intravascular.

3. A solução anestésica deve ser a que promova analgesia, com menor bloqueio motor e toxicidade cardiovascular. A droga mais próxima à ideal é a ropivacaína ou a levobupivacaína. A bupivacaína, contudo, em baixas concentrações, pode ser utilizada.
4. Deve haver um médico disponível 24 horas para esclarecer dúvidas ou resolver intercorrências
5. O médico deverá avaliar o paciente todos os dias, podendo ser por telefone (alguns serviços têm demonstrado que é seguro e eficaz).

As bombas de infusão para uso domiciliar devem possuir um reservatório para 400 ml de solução, uma taxa de infusão constante e que não altere por variações na temperatura, na altura ou na pressão. Deve ser leve, portátil, barata e simples de manusear.

Adjuvantes em bloqueios periféricos

O emprego de adjuvantes associados ao anestésico local em bloqueios regionais visa promover um início de ação mais rápido da anestesia, uma melhor qualidade do bloqueio, uma analgesia prolongada e uma redução da dose total dos anestésicos locais, sem as desvantagens dos efeitos colaterais sistêmicos ou bloqueio motor persistente.

Opióides

O fato de vários investigadores terem demonstrado a presença de receptores para opióides, no sistema nervoso periférico e na sinóvia das articulações, incentivou o emprego de vários opióides (morfina, fentanil, alfentanil, sufentanil e buprenorfina) associados ao anestésico local, em bloqueios periféricos e no local da agressão (principalmente, nas cirurgias de joelho). Os estudos, na literatura, contudo, são inconclusivos. Alguns autores relatam aumento do tempo de analgesia; outros, todavia, não demonstraram qual-

quer efeito. As razões para as discrepâncias, na literatura, podem estar relacionadas à técnica anestésica, à presença de inflamação prévia, à adição de adrenalina, ao volume e à concentração da solução (inclusive para os bloqueios intra-articulares), ou ao tempo para a liberação do garrote, em cirurgias ortopédicas. Por outro lado, o tramadol é um analgésico opióide com mecanismo de ação semelhante ao anestésico local e a clonidina. Apesar de existirem poucos estudos na literatura, é provável que essa droga reduza, de forma significativa, o início de ação e prolongue a analgesia, quando associada ao anestésico local, em bloqueios do plexo braquial, sem provocar efeitos colaterais significativos. É importante que novas pesquisas validem e justifiquem essa associação, visto que os efeitos da absorção sistêmica dos opióides podem ser um fator limitante em anestesia ambulatorial.

Alfa2-agonistas

O mecanismo de ação da clonidina, nas fibras nervosas, é desconhecido. É possível que haja uma redução dos impulsos aferentes nervosos, principalmente, de fibras C, aumentando o efeito do anestésico local. Ou pode ocorrer uma vasoconstrição no local da injeção, via receptores adrenérgicos pós-sinápticos, promovendo uma redução na absorção do anestésico local. Outros investigadores propõem que a ação periférica da clonidina seja decorrente da liberação de substâncias semelhantes à encefalina. Há relatos da ação analgésica da clonidina, em associação ao anestésico local ou como agente isolado, em bloqueio de plexo braquial ou injeção intraarticular. Esse efeito foi superior que a aplicação da clonidina por via subcutânea ou intramuscular. Outros estudos, entretanto, não evidenciaram aumento do tempo de analgesia com essa droga. É provável que essa ação dependa do tipo de anestésico local utilizado e para ropivacaína, a clonidina parece não prolongar o tempo de bloqueio. A clonidina também está associada a efeitos adversos graves, como hipotensão arterial, bradicardia e sedação, fato que limita seu uso em anestesia ambulatorial.

Cetamina

Os estudos com cetamina são poucos e em bloqueio de plexo braquial. Em associação com ropivacaína, não melhora o início ou a duração de ação do bloqueio sensorial ou motor, entretanto, na dose de 30 mg provocou alucinação, distorção da imagem corporal, sonolência, ansiedade, náusea e sensações desagradáveis. A cetamina-S é 3 a 4 vezes mais potente que a cetamina e possui ação antagonista em receptor NMDA (N-metil-D-aptato), agonista opióide, além de interferir nos canais de sódio voltagem dependente. O fato de alguns investigadores detectarem a presença de receptores NMDA, em nervos periféricos, pode ser uma nova possibilidade para o emprego de drogas que possuam maior afinidade pelo sítio competitivo (cetamina-S), ou outras que promovam o bloqueio não competitivo desse receptor, reduzindo, assim, os efeitos colaterais relacionados ao sistema nervoso central.

Neostigmine

Estudos têm demonstrado a presença de receptores colinérgicos, nos nervos periféricos, e trabalhos *in vitro* têm sugerido que o efeito da neostigmine é causado pela hiperpolarização neuronal e modulação das vias de óxido nítrico, aumentando o GMP cíclico. Apesar de alguns autores constatarem analgesia após injeção intraarticular de neostigmine, outros demonstraram que sua aplicação no plexo braquial não melhora o bloqueio sensorial ou motor e aumenta a incidência de alterações gastrintestinais no pós-operatório. Por outro lado, existe a possibilidade de que a ação analgésica dessas drogas, assim como descrito para opióides, somente ocorra em nervos inflamados, quando os receptores para opióides e acetilcolina migram do corpo celular para a periferia dos nervos. Os trabalhos clínicos e experimentais, em modelos em que há inflamação de nervos, também são controversos, necessitando, então, de mais investigação clínica.

Antiinflamatórios

É importante enfatizar que a injeção intra-articular de antiinflamatórios não-hormonais (a maioria dos estudos com ceterolaco ou tenoxicam) expõe a cartilagem e a sinóvia a altas concentrações dessas drogas. Os antiinflamatórios possuem a capacidade de alterar o metabolismo dos condrócitos e inibir a síntese de proteoglicanos, dependendo do tipo, da duração da exposição e da concentração do agente. Dos estudos controlados para injeção intraarticular de antiinflamatórios, apenas dois mostraram superioridade em relação ao placebo. Também, poucos autores utilizaram dose menor que a sistêmica. Isso enfraquece a hipótese do efeito periférico da droga e não efetiva a técnica como segura.

A técnica regional IV

A anestesia regional intravenosa ideal deve oferecer um início rápido de ação, reduzir a dose de anestésico local, diminuir a dor do torniquete e uma analgesia pós-operatória prolongada. Apesar dessa técnica estar associada a uma melhor qualidade de analgesia e menor incidência de vômitos no pós-operatório do que a anestesia geral, ainda é um método que se limita a um tempo de analgesia de curta duração. Vários autores têm associado anestésicos locais a coadjuvantes para prolongar a analgesia, incluindo opióides, antiinflamatórios, clonidina e neostigmine. É provável que o efeito dos adjuvantes seja maior no bloqueio regional intravenoso do que no periférico. Isso por que esses agentes são aplicados bem próximos ao nervo periférico e o torniquete causa isquemia e distorce a anatomia do nervo, facilitando a penetração desses agentes por estresse oxidativo ou pela ruptura da barreira vascular. Outros estudos, entretanto, são necessários para validação dessa técnica.

Complicações

Os efeitos adversos, provenientes da anestesia regional, continuam sendo relatados e estão relacionados ao grau de complexidade

da técnica, qualidade técnica do anesthesiologista e da toxicidade inerente à droga injetada. É importante o reconhecimento dos efeitos adversos para cada técnica utilizada, e a intervenção imediata para o tratamento do sintoma. No bloqueio do plexo braquial, para 2000 casos descritos na literatura, apenas 4 evoluíram com lesão neurológica permanente. Outros sintomas, como pneumotórax, paralisia de nervo frênico, bloqueio espinhal total não são freqüentes. Os bloqueios mais distais em membro superior e os de membro inferior dificilmente provocam efeitos adversos. Assim, o emprego do bloqueio regional pode ser seguro e eficaz, quando bem indicado.

Bloqueios regionais no paciente pediátrico

A anestesia regional é útil em uma variedade de procedimentos cirúrgicos pediátricos, em nível ambulatorial (herniorrafia, orquidopexia, correção de hipospádia e postectomia). O bloqueio caudal é uma técnica segura e eficaz e a injeção inadvertente intravascular ou intratecal ocorre em uma pequena percentagem de pacientes. A ropivacaína a 0,2% tem sido utilizada pela maioria dos autores. Isso devido a sua menor cardiotoxicidade e parece promover menor bloqueio motor que a bupivacaína ou a levobupivacaína. A concentração anestésica mínima para ropivacaína, em bloqueio caudal, é de 0,11%; o pico plasmático é com 53 minutos e a concentração da droga no plasma aumenta com a dose utilizada. Os bloqueios caudais têm eficácia equivalente à infiltração local ou a bloqueios de nervos periféricos. Em relação aos adjuvantes, alguns estudos não demonstraram uma ação positiva da clonidina, em prolongar a analgesia ou reduzir a dor de pós-operatório, em bloqueios caudais, quando associada à bupivacaína ou ao sufentanil. Por outro lado, o uso de clonidina 1 a 2 mcg/Kg, com baixas concentrações de ropivacaína (0,1%) ou bupivacaína (0,125%), promove melhor qualidade de analgesia do que o emprego isolado do anestésico local. Assim, o emprego de clonidina, em bloqueios caudais, pode ser útil para reduzir a concentração de anestésico local e diminuir a incidência de bloqueio motor. Em prematuros, entretanto, a clonidina pode levar a apnéia.

Diversos autores têm demonstrado que a cetamina -S (na dose de 1mg/kg) também pode prolongar a analgesia ou reduzir a dor de pós-operatório, em bloqueios caudais, quando associada à bupivacaína, à clonidina ou à ropivacaína. Outros trabalhos, todavia, não relataram esse efeito. Seriam necessários, assim, mais estudos para validação da técnica.

A infiltração de anestésico local na loja amigdalina pode se associar a complicações como abscesso, paralisia bulbar, obstrução das vias aéreas e isquemia de tronco cerebral. Vários estudos não evidenciaram também alívio significativo da dor, para justificativa do método.

Conclusão

Número crescente de procedimentos dolorosos e extensos têm sido adicionado ao cotidiano da cirurgia ambulatorial (ex; colecistectomia videolaparoscópica, laminectomia, reconstrução de joelho, histerectomias). Por outro lado, o advento da anestesia venosa total, muito bem indicada nas cirurgias ambulatoriais, trouxe uma pronta recuperação do paciente, após o término dos procedimentos cirúrgicos, porém, na maioria destituída de analgesia residual. Assim, promover alívio adequado da dor aguda pós-operatória, através de métodos simples, prontamente disponíveis ao paciente de alta, após uma cirurgia ambulatorial, é um dos maiores desafios das equipes de hospital-dia. O controle da dor aguda pós-operatória, na cirurgia ambulatorial, deve englobar técnicas farmacológicas e não farmacológicas, devidamente padronizadas pelo serviço de anestesiologia.

Referências Bibliográficas

- 1 - MULROY MF. Advances in regional anesthesia for outpatients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002; 15 (6): 641-645.
- 2 - KLEIN SM, NIELSEN KC. Brachial plexus blocks: infusion and other mechanisms to provide prolonged analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003; 16 (4): 393-399.
- 3 - RAWAL N. Postoperative pain management in day surgery. *Anaesthesia*

- 1998; 53 (2): 50-52.
- 4 - KLEIN SM, GREENGRASS RA, GLEASON DH, et al. Major ambulatory surgery with continuous regional anesthesia and a disposable infusion pump. *Anesthesiology* 1999; 91 (2): 563-565.
 - 5 - EVERETT LL. Pain Management for pediatric ambulatory anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002; 15 (6): 609-613.
 - 6 - RAWAL N, HYLANDER J, NYDAHL PA, et al. Survey of postoperative analgesia following ambulatory Surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41(8): 1017-1022.
 - 7 - WILLIAMS BA, KENTOR ML, VOGT MT, et al. Femoral-sciatic nerve blocks for complex outpatient knee surgery are associated with less postoperative pain before same-day discharge: a review of 1200 consecutive cases from the period 1996-1999. *Anesthesiology* 2003; 98 (5): 1206-1213.
 - 8 - DAHL V, RAEDER, JC. Non opioid postoperative analgesia[Review Article]. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:1191-1203
 - 9 - MANTSZKE US, BRAMBRINK AM. Paracetamol in childhood. Current state of knowledge and indications for a rational approach to postoperative analgesia.[review][88ref]. *Anaesthesist* 2002; 51(9): 735-46.
 - 10 - MANZO S, TSUEDA K, LANSING PS, et al. Small- dose cetamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesth Analg* 1999; 89(1):98-103.
 - 11 - JOSHI GP. Postoperative pain management. *Anesth Clinics*1994; 32(3):113-26.
 - 12 - ISSIOUI T, KLEIN KW, WHITE PF, et al. The efficacy of premedication with celecoxib and acetaminophen in preventing pain after otoryngologic surgery. *Anesth Analg* 2002; 94(5):1188-1193.
 - 13 - CROFFORD LJ. Rational use of analgesic and antiinflammatory drugs. *NEJM* 2001; 345(25):1844-1846
 - 14 - JIMENEZ M, CATALÀ E, CASAS JI, et al. Analgesia of postoperative pain in ambulatory surgery. *Revista Espanola de Anest Y Rean* 1995;42(4):125-31.
 - 15 - MOOTE C. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain[review] *Drugs*1992; 44 (15):14-30.
 - 16 - KOKINSKY E, THORNBERG E, OSTLUND AL, et al. Postoperative comfort in paediatric outpatient surgery. *Paediatric Anaesthesia* 1999; 9(3):243-51.
 - 17 - MUNRO HM, MALVIYA S, LAUDER GR, et al. Pain relief in children following outpatient surgery. *J Clin Anesth* 1999 ;11(3):187-91

- 18 - GARRET A FITZGERALD, PATRONO C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase -2; NEJM 2001; 345(6):433-442.
- 19 - ROSEMBLUM M, WELLER RS, CONARD PL, FALVEY EA, GROSS JB. Ibuprofen provides longer lasting analgesia than fentanyl after laparoscopic surgery. Anesth Analg 1991; 73 (3): 255-9.
- 20 - KRAYCHETE DC. Antinflamatórios não hormonais. In: Silva P. Farmacologia, 8ª ed., São Paulo, Guanabara Koogan, 2002: 556-65.
- 21 - KRAYCHETE DC. Opióides. In: Silva P. Farmacologia, 8ª ed., São Paulo, Guanabara Koogan, 2002: 456-69.

Conduitas Analgésicas

Cirurgias Urológicas

Marcos Henrique Manzoni, TSA/SBA*

As cirurgias urológicas têm como vias preferenciais de acesso as regiões lombar e abdominal, tratando-se de cirurgias a céu aberto e a via endouretral ou transuretral, nos acessos endoscópicos. Avanços nas técnicas cirúrgicas vêm permitindo a realização de cirurgias extensas, como os procedimentos para câncer urológico, reconstruções de bexiga, plásticas uretero-pielocaliciais e transplantes. As cistoscopias transuretrais são os procedimentos urológicos mais comuns, indicadas principalmente para hematúria, infecções urinárias recorrentes, obstruções das vias urinárias, biópsias de bexiga, extração de cálculos renais e colocação ou manipulação de cateteres ureterais.

As cirurgias que ocorrem na loja renal costumam causar dor intensa em 70 a 85% dos procedimentos, e as pélvi-perineais, em 15 a 75% dos procedimentos.

* Chefe da Clínica de Dor do Hospital dos Servidores do Estado (HSE);
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do HSE

A dor pós-operatória costuma estar presente, variando a sua intensidade de acordo com o tipo de procedimento realizado, o tempo de cirurgia, o posicionamento do paciente na mesa cirúrgica, a idade, a presença ou não de doenças degenerativas osteomioarticulares pré-existentes, de patologias sistêmicas pré-existentes e de patologias residuais pós-cirúrgicas (tumores irresecáveis, etc).

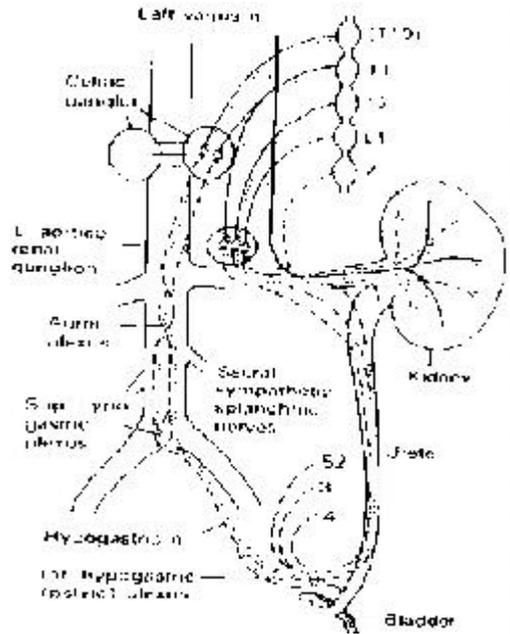
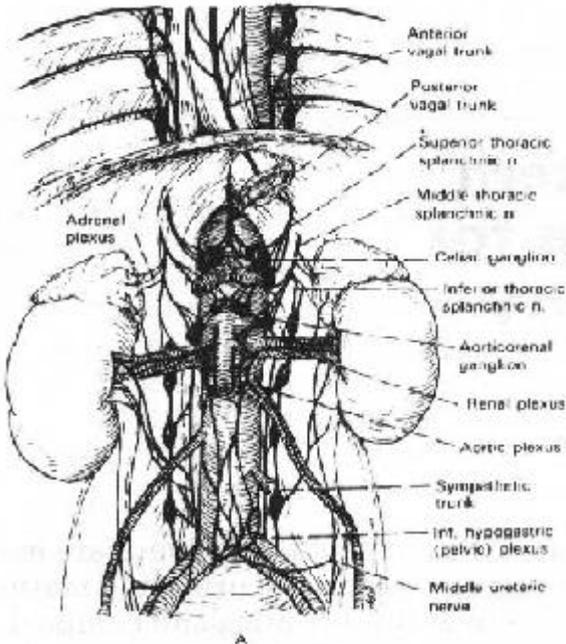
Considera-se a dor como um fator de aumento na morbimortalidade pós-operatória, cuja resposta endócrino-metabólica concorre para o aumento nos níveis tencionais e piora a resposta aos tratamentos e o controle da hipertensão arterial, podendo causar dano renal. O controle da dor pós-operatória se faz necessário, na medida em que, previne as respostas orgânicas indesejáveis, geradas pelo trauma cirúrgico; sendo um facilitador do tratamento clínico e da recuperação precoce dos doentes, além de proporcionar conforto e bem estar no período pós-operatório.

1 - Anatomia e Fisiologia

A projeção nociceptiva dos rins e ureteres para a medula espinhal é feita via fibras simpáticas de T_{10} a L_1 e parassimpáticas S_{2-4} , no terço inferior do ureter. Esses seguimentos espinhais também dão origem à inervação somática da região lombar, dos flancos, região íleo-inguinal, escroto e lábios vaginais; portanto, as dores viscerais dos rins e ureteres podem ser referidas nessas áreas.

A bexiga recebe sua inervação simpática através de nervos que se originam a partir de T_{11} a L_2 e parassimpática de nervos, cuja origem provém de S_2 a S_4 , que também são as responsáveis pela maior parte da inervação motora.

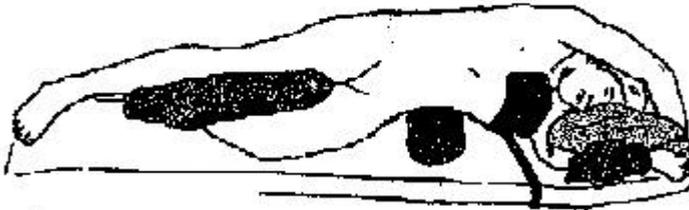
A próstata, uretra e o pênis também recebem as fibras simpáticas e parassimpáticas, dos seguimentos T_{11} - L_2 e S_{2-4} , respectivamente.



2 - Dor pós-operatória nas cirurgias com acesso por via lombar e abdominal

As grandes cirurgias urológicas são realizadas, preferencialmente, por via lombar, em decúbito lateral, com elevação do pilé renal, ou por via abdominal, em decúbito dorsal. São cirurgias extensas que envolvem um tempo cirúrgico prolongado e a presença de afastadores cirúrgicos, comprimindo grandes grupos musculares e que implicam, em sua maioria, o posicionamento de drenos e de sondas urinárias.

O acesso lombar, utilizado nas lombotomias, requer um posicionamento que pode causar estiramento e contratura muscular lombar, tanto do lado da exploração cirúrgica, quanto contralateral, podendo contribuir para o aumento da dor pós-operatória, conforme a ilustração a seguir:



2.1 - Analgesia pós-operatória

Visa controlar a dor cirúrgica, tanto superficial (da pele), subcutânea, quanto a dor somática profunda de músculos, aponeuroses e visceral. Muitos pacientes com dor pós-operatória moderada ou severa necessitarão de analgesia parenteral durante o período de 1 a 6 dias após a cirurgia; até que o paciente seja liberado para a ingestão oral de medicamentos e tenha havido importante diminuição da intensidade da dor. A analgesia visa também reduzir as complicações pós-operatórias, facilitando a manipulação no leito, a fisioterapia respiratória, a deambulação precoce e diminuindo a resposta endócrino-metabólica ao trauma.

O controle da dor pós-operatória implica 2 tipos principais de analgesia: a analgesia venosa e a analgesia regional, considerando-se, em ambas, a possibilidade do uso preemptivo, isto é, a possibilidade de sua instalação antes do trauma cirúrgico e o envolvimento de fármacos, tais como: antiinflamatórios, opióides, anestésicos locais, quetamina e clonidina.

Deve-se conhecer o status renal dos pacientes e correlacionar as substâncias analgésicas com a possibilidade de lesão renal ou com alguma lesão renal pré-existente. Os antiinflamatórios são sabidamente nefrotóxicos e os opióides sofrem eliminação renal, podendo ter seu tempo de ação dependente do clearance renal.

2.1.1 - Analgesia venosa

Deve-se considerar a farmacocinética dos medicamentos, devido a ação rápida e a maior possibilidade de depressão respiratória e cardiovascular.

O uso de fármacos de forma intermitente leva frequentemente a sub-doses e dor ou a super-doses e depressão respiratória, enquanto que a infusão contínua tende ao acúmulo da droga e também à depressão respiratória, requerendo monitorização constante da respiração, em unidades de recuperação pós-anestésicas ou de cuidados intensivos, utilizando-se, em casos de depressão severa, o antagonista naloxona, muitas vezes sendo necessária a infusão contínua dessa droga, devido a sua meia-vida mais curta, em relação a outros opióides.

O avanço da tecnologia tem permitido o desenvolvimento de bombas infusoras de medicamentos e da técnica de analgesia controlada pelo paciente (PCA), na qual o mesmo é capaz da auto-administração de doses precisas e pré-estabelecidas de opióides, conforme a sua necessidade, possibilitando menor risco de depressão respiratória, analgesia superior e maior satisfação quanto ao controle da dor; devendo, de toda maneira, ser observado dentro de protocolos pré-estabelecidos, em unidades equipadas e com pessoal treinado no uso e no tratamento de complicações.

As cirurgias urológicas abordadas por vias lombar e abdominal, pelo seu caráter extenso, causam dor intensa pós-operatória, requerendo, na maioria das vezes, o uso de analgésicos opióides de forte potência, tais como morfina, petidina e fentanil, que podem ser utilizados conforme a tabela:

Opióides	Bolus	Taxa de infusão
Morfina	1 - 3mg	0 - 1 mg/h
Fentanil	15 - 25 mcg	0 - 50 mcg/h
Petidina	5 - 30 mg	0 - 10 mg/h

O uso de antiinflamatórios não esteroidais, por via venosa, como analgésico pós-operatório, em cirurgias urológicas, por via lombar e abdominal, nos parece de pouca eficiência, se utilizados isoladamente, devendo-se considerar também a possibilidade de lesão gastrointestinal, de disfunção plaquetária e disfunções hepáticas com distúrbios da coagulação.

2.1.2 - Analgesia regional

Peridural e espinal são as técnicas de bloqueio que parecem ser mais adequadas, quanto ao controle da dor, segurança e manuseio; podendo-se utilizar drogas isoladas ou combinadas, para a manutenção da analgesia. A analgesia peridural pode ter ação seguitar, dependendo do volume de droga injetado, devendo-se posicionar a ponta do cateter o mais próximo possível do(s) seguimento(s) a ser(em) bloqueado(s), principalmente quando utilizam-se anestésicos locais.

2.1.2.1 - Opióides

A morfina intratecal promove excelente analgesia, que pode variar de 4 a 24 horas, em doses de 0,2 a 0,4 mg. Considera-se, entretanto, a maior incidência de depressão respiratória desta, em relação à morfina peridural, que é, da mesma forma, efetiva e mais comumente

utilizada, em doses que variam de 2 a 4 mg. Muitos casos de depressão respiratória associada ao uso de opióides regionais ocorrem devido à administração conjunta de sedativos ou tranqüilizantes. O uso de morfina peridural, um agente hidrofílico, produz analgesia com doses menores do que o fentanil, agente lipofílico. Pacientes idosos requerem menos opiáceos e são mais propensos à depressão respiratória. A morfina peridural pode ser utilizada em doses, de forma intermitente, contínua e controlada pelo paciente (PCA), conforme a tabela:

Opióide	Dose	Início (mins).	Pico (mins.)	Duração (horas)	Taxa de Infusão
Morfina	2-5mg	15-30	60-90	4-24	0.3-0.9mg/h.
Fentanil	50-100mcg	5-10	10-20	1-3	25-50mcg/h
Petidina	25-75mg	5-10	15-30	4-6	50-20mg/h

Sobre a possibilidade de efeito prolongado dessas drogas, nos pacientes com comprometimento renal e clearance baixo e da ação do metabólito da morfina, devemos lembrar que, após sofrer metabolização hepática, resulta em morfina-6-glicoronida, mais potente do que a morfina, e eliminada pelos rins, e do metabólito da meperidina, que é a normeperidina, causadora de neurotoxicidade, e também eliminada por via renal.

2.1.2.2 - Mistura de anestésicos locais e opióides

Muito embora os opióides isolados sejam suficientes agentes analgésicos, muitos pacientes experimentam efeitos colaterais importantes e o uso peridural pode requerer doses que produzem um nível plasmático similar ao uso venoso, com grande possibilidade de depressão respiratória. A utilização de anestésico local com o opióide acarreta sinergismo quanto ao efeito analgésico, com menores efeitos colaterais e adversos. Pode-se utilizar a bupivacaína ou ropivacaína de 0,125% a 0,25% e a lidocaína de 0,5% a 1%,

com a associação de opióides em doses menores, monitorando-se, além dos parâmetros respiratórios, a pressão arterial e a frequência cardíaca.

2.1.2.3 - Anestésicos locais

Podem ser utilizados isoladamente na analgesia pós-operatória, preferencialmente nos bloqueios dos nervos intercostais, feitos isoladamente, utilizando-se 3ml de bupivacaína 0,25% ou lidocaína 0,5% com adrenalina 1:200.000, o mais posteriormente possível em cada seguimento intercostal, que mantém analgesia de aproximadamente 6 a 8 horas, efetuando-se bloqueios entre T₆ e T₁₂, podendo aumentar o seu tempo de analgesia, com a associação de outros analgésicos sistêmicos, sendo útil em lombotomias pouco extensas e em procedimentos menores.

2.1.2.4 - Quetamina

Possui propriedades analgésicas importantes, através do antagonismo não competitivo do receptor NMDA (N-metil D-aspartato), sítio de ação de aminoácidos e neuropeptídeos excitatórios; o isômero S é mais potente e possui menos efeitos colaterais do que o isômero R. Pode ser administrada por via peridural e subaracnóide; costuma proporcionar analgesia em doses baixas, que variam de 0,15 a 1mg/Kg, podendo-se efetuar infusão peridural contínua, com doses variáveis de 3 a 4mg/kg/h. Proporciona aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, mas a respiração não é deprimida, mesmo em doses anestésicas, é uma droga que causa movimentos involuntários e alucinações.

2.1.2.5 - Clonidina

É um agonista do receptor α -2-adrenérgico, que produz analgesia, a partir da ativação dos receptores pré e pós sinápticos na medula espinal, podendo bloquear a transmissão da dor por inibição da síntese do neurotransmissor, substância P e da redução da atividade dos neurônios

do corno dorsal da medula. São utilizadas preferencialmente por via epidural e subaracnóide, podendo ser observada sedação, bradicardia e hipotensão, dose-dependente. Pode ser utilizada por via peridural, em *bolus* de 30 a 150 mcg e infusão contínua de 0,2 a 0,8mcg/Kg/h e por via espinhal de 15 a 150mcg, com duração de 3 a 4h.

2.1.3 - Outras vias de administração

As vias subcutâneas e intramusculares, além de mais dolorosas, produzem níveis sangüíneos imprevisíveis, sendo comum produzir analgesia de baixa eficácia e mau controle da dor pós operatória, nas grandes cirurgias urológicas; pode-se considerar, entretanto, a utilização de morfina 0,1mg/Kg e petidina 1,0mg/Kg por essas vias.

As preparações transdérmicas de opióides são eficazes no controle da dor de forte intensidade pós-operatória e proporcionam um amplo tempo de analgesia, em torno de 48h, podendo durar até 72h, devido a liberação lenta; tendo-se disponível o fentanil transdérmico, recomendando-se a utilização de 25mcg a 100mcg/h, que deverá ser utilizado somente em unidades de estreito controle médico, devido a alta incidência de depressão respiratória.

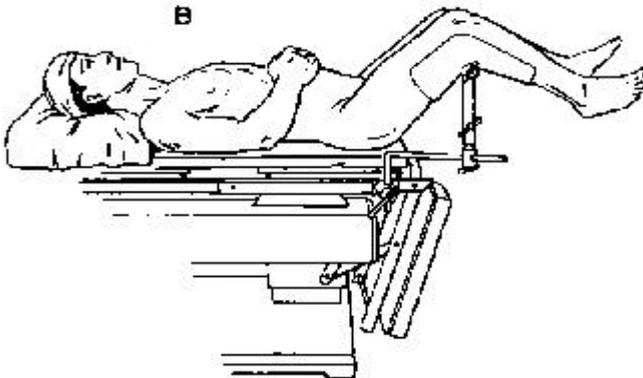
3 - Dor pós-operatória nas cirurgias trans-uretrais e perineais

As hipertrofias benignas da próstata são as responsáveis pelo maior número de obstruções sintomáticas do trânsito urinário e pelo maior número de procedimentos transuretrais, em homens acima de 60 anos de idade. O tecido prostático pode ser ressecado, em casos de hipertrofia, hiperplasia ou câncer por vias suprapúbica ou transvesical, perineal, retropúbica ou transuretral, sendo esta última via a preferencial, na maioria dos casos. Os pacientes selecionados para esse tipo de cirurgia devem ser avaliados cuidadosamente, sob os aspectos cardiopulmonar e renal, devido a alta prevalência, entre 30 e 60% de doenças cardiovasculares e pulmonares e o procedimento estar relacionado a uma taxa de mortalidade que varia de 0,5 à 6%, incluindo infarto agudo do miocárdio, edema pulmonar e insuficiência renal.

Os procedimentos endourológicos mais comuns são:

- 1 - cistoureteroscopia;
- 2 - uretrotomia interna;
- 3 - ureteroscopia;
- 4 - colocação de “stent” ureteral;
- 5 - manipulação de cálculo distal, com ou sem laser litotripsia;
- 6 - ressecção transuretral de próstata;
- 7 - incisão transuretral de próstata;
- 8 - dilatação com balão da uretra prostática;
- 9 - ressecção transuretral de tumores de bexiga;
- 10 - litotripsia com onda de choque;
- 11 - nefrostomia, nefroscopia e nefrolitotomia percutânea

A posição cirúrgica desses procedimentos, posição de litotomia, pode agravar o sintoma da dor pós operatória, considerando-se a idade avançada de muitos desses pacientes e a possibilidade de doenças degenerativas osteoarticulares na coluna vertebral e no quadril, principalmente se o doente estiver mantido mal posicionado, com flexão da coxa sobre o abdome (litotomia forçada) ou abdução da coxa (perneiras muito afastadas). A posição correta encontra-se na ilustração abaixo:



3.1 - Analgesia pós-operatória

Deve-se buscar o controle da dor, utilizando-se um tratamento eficaz, considerando-se que o alívio insuficiente não se torna apenas uma experiência negativa para o paciente, resulta também em utilização adicional de cuidados médicos após a alta do centro cirúrgico, e sabe-se que os estímulos nociceptivos podem inibir a atividade do trato urinário, causando hipomotilidade ureteral e vesical, com comprometimento da micção.

A analgesia pode ser obtida de forma pré-emptiva, através dos bloqueios anestésicos (anestesia peridural ou raquianestesia); associando-se o anestésico local aos opiáceos, nos bloqueios lombares, em cirurgias perineais, pélvicas e abdominais inferiores, pode-se obter analgesia que varia em torno de 10 a 25 horas, quando se utiliza a morfina, associada ao anestésico local. Deve-se considerar também a associação do anestésico local com quetamina ou clonidina. Outras formas de analgesia podem ser as realizadas no final do procedimento cirúrgico

3.1.1 - *Opiáceos na raquianestesia*

Costuma-se associar 0,1-0,2mg de morfina ao anestésico local, na raquianestesia, durante o bloqueio, nas médias e grandes cirurgias urológicas endoscópicas, que frequentemente proporciona analgesia por um tempo superior a 8 horas, podendo alcançar 24 horas. Deve-se, obrigatoriamente, monitorar a respiração desses pacientes, principalmente nos casos de obesidade, de idade avançada e de comprometimento do estado físico.

3.1.2 - *Opiáceos na anestesia peridural*

A morfina utilizada em doses de 1 a 2mg tem se demonstrado efetiva, nas cirurgias endoscópicas médias e grandes, utilizada em *bolus* no início da cirurgia e mantendo analgesia prolongada, nos casos necessários, permitindo infusões suplementares, pós operatóri-

as e contínuas, por via cateter, assim como o fentanil, que costuma-se utilizar em doses iniciais (*bolus*) de 50 a 100 mcg. Pacientes idosos e com comprometimento sistêmico necessitarão de doses menores e absoluto controle da função respiratória.

3.1.3 - *Analgesia sistêmica, no final da cirurgia*

A administração de analgésicos deve ser realizada regularmente e não apenas quando necessária; a prescrição deve incluir o uso de analgésicos suplementares, se houver recorrência da dor antes do tempo estabelecido ou do horário do uso do analgésico regular. À medida que a dor torna-se controlada, pode-se fazer a substituição do esquema de horários pelo regime de demanda, isto é, quando o paciente refere dor, pois haverá redução dos riscos de efeitos adversos dos medicamentos. A eficácia e a segurança do tratamento dependerá sempre da avaliação da dor a intervalos regulares e dos efeitos colaterais e eventos adversos que permitirão ajustar as doses e administrar doses suplementares.

A analgesia venosa e peridural contínua não são necessárias, rotineiramente, para os procedimentos endoscópicos urológicos de médio e de pequeno porte, uma vez que a dor costuma ter característica de fraca ou de moderada intensidade.

3.1.3.1 - Uso de antiinflamatórios não esteroidais

São indicados para o tratamento da dor de pequena ou média intensidade; são seguros e encurtam o período de recuperação pós-operatória, sendo isentos dos efeitos colaterais dos opióides, tais como depressão respiratória, constipação intestinal, náuseas e vômitos.

Essas drogas apresentam efeito “teto”, isto é, doses acima da dose máxima recomendada não resultam em melhora da eficácia analgésica, porém possibilitam o aumento de complicações. Podem ser utilizadas por via oral, via retal, intra-muscular, endo-venosa, sublingual e tópica ou transdérmica (adesivos que atuam por meio de iontoforese).

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINE) atuam nos tecidos e órgãos que têm caracteristicamente um pH baixo: rins, estômago e lesões inflamatórias; são metabolizados no fígado e excretados pela urina ou fezes; a excreção urinária é maior, quando se utilizam substâncias alcalinizantes; são drogas que podem inibir a síntese de prostaglandina vascular e renal, e, dentre as complicações renais e urinárias que podem ser causadas por essas substâncias, encontram-se: a necrose tubular, nefrite intersticial e síndrome nefrótica. Pode-se ter ainda acidose metabólica com aumento da concentração do cálcio e da creatinina plasmática, em níveis que variam, desde a lesão mínima renal até a insuficiência renal com retenção hídrica, edema periférico e hipertensão arterial, possibilitando o aparecimento de insuficiência cardíaca. A excreção dos AINE é lenta em idosos e nos doentes com comprometimento da função renal e do tempo circulatório, devendo-se optar pela redução das doses e por avaliações sistemáticas.

Os AINE são importantes analgésicos, podendo ser usados isoladamente ou combinados com opiáceos fracos, no controle da dor pós-operatória endoscópica das vias urinárias, a saber:

- dipirona: 500-1000mg (10-15mg/Kg), de 6 em 6h ou 4 em 4h, VO/VR/IV/IM.
- acetaminofeno: 500-1000mg (6-12mg/Kg), de 6 em 6h ou 4 em 4h, VO.
- meloxicam: 7,5-15mg, uma ou de 12 em 12h, VO/IM.
- tenoxicam: 20-40mg, uma vez ao dia, VO/IM/IV.
- piroxicam: 20-40 mg, uma vez ao dia, VO/SL.
- diclofenaco: 50-100 mg (2-4mg/Kg), de 8 em 8h, VO/IM/VR.
- cetoprofeno: 5-100mg (1mg/Kg), de 8 em 8h, VO/IM/VR.
- indometacina: 25-50mg, de 6 em 6h, VO/VR.
- naproxeno: 250-500mg, de 8 em 8h, 6 em 6h ou 4 em 4h, VO.
- viminol: 70-140mg, de 8 em 8h ou 6 em 6h, VO.

O novo grupo de antiinflamatórios, inibidores seletivos da COX2 (coxibs), parece ter eficácia satisfatória na dor pós-operatória de pe-

quena e média intensidade, principalmente o valdecoxib 40mg, VO, diários ou de 12 em 12h e o etoricoxib, em doses de 60mg a 120mg, VO, diários; necessitando ainda de maiores estudos clínicos de eficácia do seu uso na dor pós-operatória. Essas drogas, muito embora tenham demonstrado ação preferencial sobre a inibição da ciclooxigenase 2, inflamatória, podem também atuar nos rins, com apresentação de quadro de albuminúria, edema periférico, hipertensão e piora da hipertensão, aumento dos níveis séricos de uréia e creatinina.

3.1.3.2 - Uso de opiáceos

A dor de fraca ou moderada intensidade, causada pelos procedimentos endoscópicos, costuma ser bem controlada com o uso de opióides fracos, a saber:

- codeína: 30-60 mg de 4 em 4h, VO/IM/SC, “teto” de 400mg/dia.
- tramadol: 50-100mg de 6 em 6h ou de 8 em 8h, VO/IM/SC/ EV, “teto” de 400mg/dia.
- propoxifeno: 70mg de 4 em 4h ou de 6 em 6h, VO, “teto” de 500mg/dia.

4 - Dor pós-operatória nas cirurgias urológicas pediátricas

Inúmeros são os procedimentos urológicos em pediatria, variando desde as cirurgias rotineiras de postectomia, de orquidopexia, às cirurgias de ressecções de tumores abdominais e pélvicos; devendo-se, obrigatoriamente, traçar-se uma estratégia analgésica eficaz para analgesia pós-operatória, que vise à redução da resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico, ao conforto e ao bem estar da criança, à alta hospitalar precoce com a possibilidade do convívio no lar junto aos familiares e à rápida recuperação.

4.1 - Analgesia pós-operatória

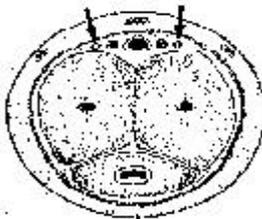
A analgesia proporcionada pela anestesia regional costuma demonstrar-se eficiente na maioria dos casos e, quando necessário, pode-

se optar por analgesia regional com cateter e por analgesia sistêmica. Podemos assim estabelecer os principais tipos de analgesia para os procedimentos pediátricos urológicos:

- Grandes cirurgias – analgesia peridural com cateter, por via sacra ou lombar, após a indução da anestesia geral (preemptiva). Utiliza-se bupivacaína 0,125% à 0,25% com adrenalina, a 1:200.000; podendo-se associar morfina ou outros opióides, causando analgesia que pode variar de 8 a 18 horas e podendo-se manter o cateter por um período necessário de permanência. A tabela do volume a ser injetado encontra-se abaixo:

dose (mL) = 0,056 x Peso (Kg) x número de segmentos vertebrais a serem anestesiados

- Cirurgias de médio porte – proceder como nas cirurgias de grande porte e não utilizar opióides por via peridural, se o procedimento for ambulatorial, pode-se utilizar, quando necessário, o acetaminofeno de 15 a 20mg/Kg, por via oral ou retal, de 4/4h ou 6/6h, e a codeína, na dose de 0,5 a 1mg/Kg, por via oral, de 4/4h.
- Cirurgias de pequeno porte e postectomias – utilizar o acetaminofeno e/ou codeína; conforme nas cirurgias de médio porte, pode-se efetuar o bloqueio dos nervos penianos com anestésico local. Nas cirurgias de circuncisão, para o alívio da dor pós-operatória, que demonstrou-se igualmente eficaz ao bloqueio caudal em estudos comparativos, sem o inconveniente do bloqueio motor associado.



Corte transversal do pênis. O par de nervos penianos dorsais (setas) localiza-se na posição de 1 e 11 horas.

5 - Dor nos procedimentos de litotripsia extra-corpórea

Esses procedimentos visam o bombardeio por meio de ondas de choque do cálculo renal e podem causar danos nos tecidos adjacentes: pulmão, pâncreas e trato gastrointestinal. São acompanhados freqüentemente de hiperreatividade dolorosa, por trânsito de fragmentos e resíduos do cálculo e freqüente dor na região dos flancos, além de dores musculares e excepcionalmente nervosa, por hiperextensão braqueal, secundária ao posicionamento para o procedimento. São procedimentos realizados, de uma maneira geral, de forma rápida e ambulatorial, em que podem ser utilizados opióides fracos e antiinflamatórios não hormonais, suficientes para a analgesia pós-operatória. Pode-se também realizar anestesia regional, por meio de bloqueio intercostal, com associação de anestésico local e adrenalina 1:200.000, entre T₆ e T₁₂, que possibilitará analgesia prolongada pós-operatória.

Referências Bibliográficas

- 1 - JACOBSEN M, FIGUEIRÓ JA. Dor, Epidemiologia, Fisiopatologia, Avaliação, Síndromes Dolorosas e Tratamento 2001; 30:351-375
- 2 - Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics 2001; 14:346; 27:715.
- 3 - BARASH PG, CULLEN BF, STOELTING RK. Handbook of Clinical Anesthesia 2001; 36:519-541.
- 4 - MORGAN, JR GE, MIKHAIL MS. Clinical Anesthesiology 1992; 33:601-610.
- 5 - LIN YC, KRANE EJ, Clínicas de Anestesiologia da América do Norte 1996; 767-779.

Conduitas Analgésicas

Cirurgia Ortopédica

João Batista S. Garcia, TSA/SBA*

Os pacientes submetidos a procedimentos ortopédicos podem referir dor de intensidade bem variável, uma vez que as operações realizadas nessa especialidade alternam de uma redução simples de fratura até uma artrodese de coluna. Historicamente, esses pacientes estão entre os que mais recebem esquemas analgésicos insuficientes e experimentam alívio inadequado de dor. Em um estudo de 10.000 pacientes operados em regime ambulatorial, os ortopédicos foram os que apresentaram maior incidência de dor de forte intensidade¹.

O local, a extensão e a duração das operações podem influenciar, de forma direta, a intensidade da dor pós-operatória e as necessidades de analgésicos. Dentre as operações ortopédicas de maior intensidade dolorosa, podemos citar as colocações de próteses totais de joelho, as realizadas sobre os ombros, tornozelo, cotovelo e as fixa-

* Certificado de Área de Atuação em Dor pela SBA/AMB
Professor Doutor da Disciplina de Anestesiologia da Universidade Federal do Maranhão, Responsável pelo Ambulatório de Dor do HUUFMA.

ções de coluna. Mesmo nos procedimentos com menores escores de dor, os pacientes podem experimentar, durante a movimentação, uma exacerbação do quadro doloroso e extremo desconforto, com a presença de grandes espasmos musculares².

Com exceção dos traumas e dos defeitos congênitos, a maioria dos pacientes ortopédicos estão em uma faixa etária mais avançada, são mais familiarizados com hospitais, cirurgias e dor, além da associação com determinadas comorbidades, como osteoartrose e artrite reumatóide³.

A partir da demonstração de que a movimentação passiva contínua traz benefícios como a regeneração de condroblastos, cicatrização de tecido articular e prevenção de aderências e rigidez articulares, os especialistas buscam cada vez mais as reabilitações precoces, que são concretizadas desde que os pacientes estejam colaborativos, alerta e sem dor⁴.

Em um estudo recente, os autores chamam a atenção para a população geriátrica submetida a operações de quadril, demonstrando que o alívio inadequado da dor resulta não somente em sofrimento, mas também em maior permanência hospitalar, retardo na deambulação e disfunção duradoura⁵. Um outro aspecto a ser ressaltado nesses pacientes é a incidência de disfunção do sistema nervoso central, principalmente delírio no pós-operatório, que pode atrasar a reabilitação e está associado a vários fatores, entre os quais analgesia insuficiente⁶.

A partir desses dados, fica claro que o alívio da dor é uma grande prioridade para o paciente submetido a cirurgia ortopédica e que o anestesiológista não deve medir esforços para planejar a técnica anestésica, facilitando o controle analgésico no pós-operatório.

Para facilitar a discussão das várias técnicas de analgesia abordadas neste capítulo, será utilizada a seguinte divisão didática: condutas nas operações de membros superiores, de membros inferiores e de coluna.

Membros Superiores

Entre as operações realizadas nos membros superiores, a reconstrução ligamentar de ombro pela via artroscópica ou tradicional cons-

titui um grupo especial pela grande intensidade da dor (principalmente nas primeiras 48 horas) e pela frequência cada vez maior dessa operação em nosso meio¹.

Os bloqueios regionais constituem uma técnica que facilita a transição para a analgesia pós-operatória, de forma suave, e são extremamente populares. O bloqueio do plexo braquial pela via interescalênica é uma abordagem adequada para as operações de ombro, entretanto, injeções únicas de anestésicos locais, mesmo os de longa duração, produzirão analgesia efetiva apenas por algumas horas, deixando descoberto um grande período de dor. Para superar essa deficiência, tem sido introduzida em nossa prática a técnica contínua de bloqueios regionais com o uso de cateteres perineurais deixados no pós-operatório para infusão de anestésicos locais. Vários autores chamam a atenção para a superioridade dessa técnica ao uso sistêmico de opióides, além de considerável diminuição de efeitos indesejáveis como vômito e sedação. Os anestésicos locais devem ser utilizados em baixas concentrações, como a bupivacaína ou a levobupivacaína a 0,125% ou 0,25% e a ropivacaína a 0,2%. Pode-se usar infusão contínua ou doses em *bolus*. Alguns serviços permitem que pacientes selecionados sejam enviados para casa com o cateter e retornem ao hospital para submeterem-se a fisioterapia agressiva, principalmente aqueles operados de capsulite adesiva crônica refratária^{7,8,9}.

Para as operações realizadas no braço e antebraço, prefere-se o bloqueio de plexo braquial pela via axilar, com a instalação de cateter para infusão, da mesma forma que na via interescalênica¹⁰.

Fármacos adjuvantes são empregados nos bloqueios de plexo braquial com o intuito de prolongar o efeito analgésico dos anestésicos locais e diminuir o bloqueio motor, sem efeitos sistêmicos. Esses fármacos incluem os opióides, como morfina, fentanil, sufentanil, alfentanil, tramadol e outros como a clonidina e a neostigmina. Em revisão sistemática realizada recentemente, com um total de 796 pacientes, os autores concluem que há muito pouco benefício com o uso de opióides no plexo braquial em relação à via sistêmica, no que diz respeito à analgesia e redução de efeitos adversos, permanecendo ainda

controversa e discutível sua utilização e, portanto, não é possível recomendá-los como técnica de rotina. No entanto, a clonidina mostrou-se um potencial analgésico maior, com poucos efeitos colaterais, que são mais comuns em doses superiores a 150µg (sedação, bradicardia, hipotensão). Quanto ao uso de neostigmina, os dados existentes na literatura não permitem ainda uma conclusão do seu emprego por essa via¹¹.

Outra técnica comumente utilizada nas operações ortopédicas de membros superiores é a anestesia venosa regional. Caracteristicamente, de curta duração, é capaz de imprimir escores de dor elevados após o seu término, o que gera uma preocupação quanto a analgesia pós-operatória, que também poderia, a exemplo dos bloqueios de plexo, ser melhorada com o uso de adjuvantes aos anestésicos locais. Uma revisão sistemática do tema, realizada com estudos identificados de 1966 a 2001, perfazendo um total de 1217 pacientes, mostrou que opióides, antiinflamatórios não-esteróides e clonidina têm sido utilizados. Os resultados com os antiinflamatórios foram promissores, especialmente com o ceterolaco, na dose de 20mg (doses maiores não são adequadas), que promoveu menor intensidade de dor na primeira hora do pós-operatório e diminuiu de forma consistente o consumo de analgésicos tanto na unidade de recuperação pós-anestésica, como nas 24 horas subseqüentes. Embora o tenoxicam tenha também mostrado vantagens, não há ainda estudos definindo uma dose ideal. Quanto aos opióides, os resultados foram desapontadores, apenas a meperidina, na dose de 30mg, mostrou um pequeno efeito, às custas de náusea, vômito e tontura, após a deflação do garrote. A clonidina, na dose de 1mk/kg, pareceu potencializar o alívio da dor sem efeitos colaterais significativos¹².

O bloqueio de nervos periféricos isolados como complemento à analgesia pós-operatória é uma técnica que deve ser realizada sempre que possível, principalmente quando houver falha de bloqueio de territórios nervosos específicos, nos pacientes submetidos a anestesia geral ou quando o bloqueio de plexo não foi realizado¹³.

As infiltrações de anestésicos locais no campo cirúrgico são simples de executar, seguras e capazes de promover analgesia que pode

durar algumas horas e pode ser contínua se ministradas através de cateteres localizados nos leitos musculares, cápsula articular ou tecido celular subcutâneo sob a pele da incisão. Essa modalidade é descrita por alguns autores, em operações superficiais e procedimentos artroscópicos, sendo mais adequado utilizar bupivacaína, levobupivacaína ou ropivacaína em baixas concentrações¹⁴.

Como analgesia suplementar aos bloqueios e infiltrações, medicações como tramadol (um opióide fraco) e antiinflamatórios podem ser administradas, constituindo uma abordagem multimodal, na qual uma combinação de várias modalidades analgésicas resulta em melhor qualidade da analgesia e redução de efeitos colaterais.

Alguns ortopedistas evitam o uso de antiinflamatórios por causa de um possível efeito negativo desses fármacos no crescimento ósseo e consolidação de fraturas. Esse efeito parece estar associado a uma utilização mais prolongada dos antiinflamatórios, apesar de que alguns autores questionam sua administração, mesmo em breves períodos. Com o advento dos novos antiinflamatórios inibidores específicos da COX-2 essas questões estão em aberto, pois não há estudos prospectivos em humanos que evidenciem tal ação deletéria^{15,16}.

Nos pacientes submetidos a anestesia geral, que cursam na unidade de recuperação, com dor de forte intensidade, está indicada a analgesia multimodal e o uso de opióides potentes, como a morfina, tanto pela via venosa como subcutânea. A via intramuscular deve ser evitada, pois, além de dolorosa, está relacionada a uma absorção imprevisível, prejudicando a qualidade da analgesia. Apesar de não ser imprescindível para que se consiga um alívio adequado da dor, a analgesia controlada pelo paciente, através de bomba, é uma excelente opção nesses casos. O opióide mais usado pela via endovenosa é a morfina, geralmente na concentração de 1mg/ml, com doses de *bolus* variando de 0,5 a 1,5 mg e intervalo de tempo entre as doses em torno de 8 a 10 minutos^{17,18}.

Uma opção mais econômica, fácil e também efetiva da utilização de morfina nesses pacientes é a via subcutânea, que pode ser iniciada desde a sala de recuperação e mantida em todo o pós-operatório. Com o implante de um *scalp* 21 ou 23 em membros ou tórax (trocado a

cada 72 horas) e um curativo transparente, a medicação administrada a cada 4 ou 6 horas está relacionada a conforto e segurança^{18,19}.

Membros Inferiores

São inúmeros os procedimentos cirúrgicos ortopédicos sobre os membros inferiores, destacando-se pela maior intensidade algica as osteossínteses de fêmur, artroplastias com colocação de próteses nos quadris e joelhos. Nesses casos, metade dos pacientes refere a dor como insuportável ao repouso e muito mais intensa ainda aos movimentos².

A analgesia pela via espinal é a técnica mais utilizada nesses procedimentos, principalmente através do espaço peridural e está associada a excelentes resultados, inclusive com diminuição do risco de tromboembolismo. Entretanto, não é desprovida de efeitos indesejáveis e problemas técnicos²⁰.

O sucesso da analgesia espinal está ligado ao emprego de opióides por essa via, seja peridural ou subaracnóideo. Podem ser utilizados opióides lipossolúveis, como o fentanil e hidrossolúveis, como a morfina. A forma de administração varia, de *bolus* em dose única, *bolus* intermitentes, infusões contínuas, e controlada pelo paciente¹³.

O uso de único *bolus* de morfina no espaço raquidiano ou peridural está relacionado a um início de ação em torno de 30 a 60 minutos, com pico de efeito entre 90 a 120 minutos e duração em torno de 12 a 24 horas. Embora simples, fácil de executar e capaz de promover analgesia de qualidade, doses únicas e maiores em *bolus* associam-se a concentrações liquóricas elevadas, dispersão rostral e maior incidência de efeitos colaterais, com maiores índices de depressão respiratória. Um *bolus* isolado de fentanil, apesar de ter início de ação mais rápido, atingir concentrações liquóricas menores com reduzido potencial de depressão respiratória, promove analgesia de curta duração em torno de 4 a 6 horas^{13,21}.

Quando associados a anestésico local em concentração e volume baixos, os opióides podem ter sua dose diminuída e ser administrados

através de *bolus* intermitentes, pelo espaço peridural, por um cateter deixado em espaço lombar¹³. Essa forma de administração tem sido empregada em muitos serviços no Brasil, pela exequibilidade e pelo baixo custo, principalmente quando há participação ativa de um corpo de enfermagem treinado. Pode-se usar a bupivacaína ou levobupivacaína a 0,125 ou 0,25% ou ropivacaína a 0,2% associada a fentanil(30 a 50mg) ou morfina(1mg) em doses fixas, de horário, respeitando sua farmacocinética.

As infusões de doses menores de opióides pelo espaço peridural associadas ou não aos anestésicos locais reduzem a migração rostral e a depressão respiratória tardia, a contaminação das soluções empregadas e erros de administração de medicamentos, porém podem estar relacionadas a dor incisional, hipotensão(menos freqüente), retenção urinária, etc^{13,22}.

A analgesia peridural controlada pelo paciente mostra-se como uma técnica mais próxima da ideal, pois proporciona níveis de analgesia uniformes e menor potencial de toxicidade com o uso de pequenas doses por injeção. Em comparação com a analgesia controlada pela via venosa, vários autores mostram a superioridade da técnica regional em relação à qualidade de analgesia, além de melhor preservação do estado mental, em pacientes idosos^{3,23,24}. Esse tipo de analgesia pode ser feito, empregando-se, na maioria das vezes, morfina ou fentanil associados a anestésico local, ambos em pequenas concentrações. A preferência pelo opióide lipossolúvel ou hidrossolúvel varia de acordo com o serviço e o tema continua controverso, uma vez que alguns autores acreditam que a ação do fentanil seja sistêmica e não espinhal^{25,26,27,28}.

Quanto à infusão contínua de analgésicos pelo espaço subaracnóideo no período pós-operatório, a pouca experiência, um pequeno contingente de estudos controlados e dificuldade com adequação de cateteres limitaram o uso da técnica, apesar da referência positiva de alguns autores²⁹.

Outros métodos podem ser utilizados para proporcionar analgesia nas operações de membros inferiores, como os bloqueios do plexo lombar e do nervo ciático³⁰. O plexo lombar é formado

pelas raízes nervosas de L1-L4, com participação de T12 em 50% dos casos, enquanto o nervo ciático é formado pelas raízes de L4, L5, S1-S3 .

O acesso ao plexo lombar pode ser pela via posterior ou anterior. A via posterior que é alcançada através do bloqueio compartimental do psoas é uma abordagem pouco usada, tecnicamente mais difícil e com reduzido número de estudos mostrando seus resultados³¹. Entretanto, o bloqueio pela via anterior, apesar de ser usado com baixa frequência pelos anestesiológicos, é bem mais conhecido e mais fácil de ser executado. Chama-se paravascular inguinal (“3 em 1”) e atinge o território dos nervos femoral, cutâneo lateral da coxa e obturador. A área de analgesia inclui a parte anterior, medial e lateral da coxa, o periósteo do fêmur e do joelho, e é utilizado nas intervenções de joelho e fraturas de fêmur. É feito através da injeção de anestésico local imediatamente abaixo do ligamento inguinal, em dose única ou de forma contínua. Quando em injeção única, dificilmente há bloqueio dos três nervos, com falha geralmente do obturador, já a utilização de cateteres e infusões contínuas estão associadas a um maior sucesso do bloqueio. Há um baixo índice de complicações, sendo as punções vasculares as mais comuns. Colonização bacteriana durante o uso do cateter é freqüente, porém com pequeno risco de complicações infecciosas. Não está associado a retenção urinária, instabilidade hemodinâmica ou depressão respiratória. Bupivacaína 0,25%, na dose de 40ml, em dose única, ou bupivacaína 0,125%, com taxa de infusão em torno de 6ml/h, parecem eficazes^{30,32,33,34}.

O nervo ciático geralmente é bloqueado na região parassacral ou na fossa poplíteia e as técnicas de infusão contínua também são usadas nesse tipo de bloqueio. Está indicado para analgesia de operações nas pernas, tornozelos e pés e pode ser obtido com doses isoladas de 15 a 20ml de anestésico local ou infusões de 5ml/h^{30,35}.

A exemplo dos membros superiores, os bloqueios de nervos periféricos, as infiltrações do campo cirúrgico e os analgésicos sistêmicos podem ser utilizados da mesma forma.

Em operações do joelho, principalmente as mais dolorosas (como as que envolvem reconstrução do ligamento cruzado anterior), uma

outra alternativa bem descrita na literatura é a utilização de analgésicos pela via intrarticular. A morfina associada aos anestésicos locais parece promover resposta satisfatória, porém o assunto é controverso. Em uma revisão sistemática do uso de anestésico local por essa via, os autores mostraram que, somente em 12 de 20 estudos incluídos, esses fármacos foram superiores ao placebo, com analgesia pós-operatória de apenas 1 a 4 horas³⁶. Em outro importante estudo de revisão, a morfina intrarticular foi avaliada, com inclusão de 25 trabalhos, com doses variando de 1 a 10mg³⁷. Os resultados indicaram que a dose de 5mg foi mais efetiva, produziu alívio por mais de 24h e sem relatos consistentes de efeitos adversos. O estudo, entretanto, não foi conclusivo em relação à utilização dessa dose em procedimentos ambulatoriais. Ainda em relação às intervenções no joelho, vale ressaltar o emprego da crioterapia, de forma sistemática, no período pós-operatório, que tem sido citada como um método adjuvante capaz de proporcionar alívio da dor e faz parte da rotina de vários serviços^{38,39}.

Coluna

As operações sobre a coluna geralmente levam a trauma cirúrgico de grande magnitude, como as fixações, artrodeses, fusões, laminectomias, etc, constituindo-se em um grupo que requer analgesia especial e bem planejada. No entanto, de forma surpreendente, não há na literatura um vasto acervo abordando o tema em comparação ao que se dispõe sobre o controle da dor pós-operatória em outras modalidades cirúrgicas.

A técnica relatada mais freqüentemente nessas circunstâncias é a analgesia controlada pelo paciente, com morfina endovenosa, em preparação, concentração e administração semelhantes ao que se usa rotineiramente na maioria dos serviços em outras intervenções cirúrgicas⁴⁰. Entretanto, a forma ideal de analgesia nas operações de coluna permanece ainda indefinida.

A utilização da administração de opióides pela via peridural tem sido investigada mais recentemente, apesar do receio de mascarar

potenciais complicações cirúrgicas neurológicas e maior custo. Alguns autores demonstraram que o cateter peridural, nas cirurgias de coluna, é seguro, mas os resultados comparando essa via com a endovenosa ainda são controversos, exigindo-se mais estudos nesse sentido^{41,42}. A colocação do cateter tem sido feita tanto pelo anestesiológico, antes da incisão, como pelo cirurgião, sob visão direta, mas não há dados para concluir qual seja a melhor opção⁴³.

O uso de morfina intratecal também é descrito, em dose única, geralmente em torno de 0,3mg, sem complicações graves, apesar da advertência de alguns autores para o potencial de depressão respiratória nessas doses^{44,45}. A analgesia é intensa, porém não ultrapassa 24h, o que limita seu emprego. Uma outra forma de administrar a morfina, nesses casos, é pela via subcutânea, como já anteriormente citado no texto.

As infiltrações de anestésico local por planos associadas a opióides fracos e a analgésicos não-opióides, pela via endovenosa, podem ser utilizadas como uma abordagem multimodal de analgesia.

Conclusão

As respostas fisiopatológicas, incluindo a dor, são proporcionais à extensão do trauma cirúrgico e estão relacionadas a um aumento da morbidade. Entretanto, apesar dos esforços realizados nos últimos anos para um melhor controle da dor pós-operatória, a analgesia nas cirurgias ortopédicas, como nas outras especialidades, continua subtratada.

Esquemas analgésicos incluindo infusões de opióides, analgesia controlada pelo paciente, bloqueios regionais e outros, geram alívio da dor e satisfação dos pacientes, melhoram o desempenho funcional e diminuem o tempo de recuperação e de permanência hospitalar.

Novas investigações são necessárias no sentido de comparar a eficácia analgésica, benefícios, custos e riscos associados com cada tipo de terapia, o que certamente irá engrandecer o conhecimento e a experiência daqueles que se dedicam ao tratamento da dor.

Referências Bibliográficas

- 1 - CHUNG F, RITCHIE E, SU J - Postoperative pain in ambulatory surgery. *Anesth Analg*, 1997; 85:808-816.
- 2 - BONICA JJ - Postoperative pain. Em Bonica JJ - *The Management of Pain*, 2nd ed, Philadelphia:Lea and Febiger,1990;461-480.
- 3 - BORGHEAT A, EKATODRAMIS G - Orthopedic surgery in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2003;17:235-244.
- 4 - SALTER RB - History of rest and motion and the scientific basis for early continuous passive motion. *Hand Clinic*, 1996;12:1-11.
- 5 - MORRISON RS, MAGAZINER J, MCLAUGHLIN MA et al - The impact of postoperative pain on outcomes following hip fracture. *Pain*, 2003;103:303-311.
- 6 - LYNCH EP, LAZOR MA, GELLIS JE et al - The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg*, 1998;86:781-785.
- 7 - BORGHEAT A, SCHAPPI B, BIASCA N et al - Patient-controlled analgesia after major shoulder surgery: Patient-controlled interscalene analgesia versus patient-controlled analgesia. *Anesthesiology*, 1997;87:1343-1347.
- 8 - BROWN AR, WEISS R, GREENBERG C et al - Interscalene block for shoulder arthroscopy:comparison with general anesthesia. *Arthroscopy*, 1993;9:295-300.
- 9 - TUOMINEN M, HASSIO J, HEKALI R et al - Continuous interscalene brachial plexus block: clinical efficacy, technical problems and bupivacaine plasma concentration. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1989;33:84-88.
- 10 - SELTZER JL - Is regional anesthesia preferable to general anesthesia for outpatient surgical procedures on an upper extremity[editorial]? *Mayo Clinic Proc*, 1991;66:544-547.
- 11 - MURPHY DB, MCCARTNEY CJL, CHAN VWS - Novel analgesic adjuncts for brachial plexus block: a systematic review. *Anesth Analg*, 2000;90:1122-1128.
- 12 - CHOYCE A & PENG P - A systematic review of adjuncts for intravenous regional anesthesia for surgical procedures. *Can J Anesth*, 2002;49:32-45.
- 13 - SINATRA RS, TORRES J, BUSTOS AM - Pain management after orthopaedic surgery:current strategies and new concepts. *J Am Acad Orthop Surg*, 2002;10:117-129.

- 14 - BRULL SJ, LIEPONIS JV, MURPHY MJ et al – Acute and long-term benefits of iliac crest donor site perfusion with local anesthetics. *Anesth Analg*, 1992;74:145-147.
- 15 - MAXY R, GLASSMAN S – The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osteogenesis and spinal fusion. *Reg Anesth Pain Med*, 2001;26:156-8.
- 16 - GAJRAJ NM – Cyclooxygenase-2 inhibitors. *Anesth Analg*, 2003;96:1720-1738.
- 17 - MCQUAY HJ, CARROLL D, MOORE RA – Injected morphine in postoperative pain: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage*, 1999;17:164-174.
- 18 - AUBRUN F, MONSEL S, LANGERON O et al – Postoperative titration of intravenous morphine. *Eur J Anaesth*, 2001;18:159-165.
- 19 - AUBRUN F, BUNGE D, LANGERON O et al – Postoperative morphine consumption in the elderly patient. *Anesthesiology*, 2003;99:160-165.
- 20 - SORENSON RM, PACE NL – Anesthetic techniques during surgical repair of femoral neck fractures. A meta-analysis. *Anesthesiology*, 1992;77:1095-1104.
- 21 - DE LEON-CASASOLA OA, LEMA MJ - Postoperative epidural opioid analgesia: what are the choices? *Anesth Analg*, 1996;83:867-75.
- 22 - DAHL JB, ROSENBERG J, HANSEN BL et al – Differential analgesic effects of low-dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at rest and during mobilization after major abdominal surgery. *Anesth Analg*, 1992;74:362-365.
- 23 - WULF H, BISCOPIN J, BELAND B et al – Ropivacaine epidural anesthesia and analgesia versus general anesthesia and intravenous patient-controlled analgesia with morphine in the perioperative management of hip replacement. *Anesth Analg*, 1999;89:111-116.
- 24 - MANN C, POUZERRATE Y, BOCCARA G et al – Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology*, 2000;92:433-441.
- 25 - LOPER KA, READY LB, DOWNEY M et al – Epidural and intravenous fentanyl infusions are clinically equivalent after knee surgery. *Anesth Analg*, 1990;70:72-75.
- 26 - COOPER DW, RYALL DM, DESIRA WR. Extradural fentanyl for postoperative analgesia: predominant spinal or systemic action? *Br J Anaesth*, 1995;74:184-187.
- 27 - COOPER DW, SALEH U, TAYLOR M et al – Patient-controlled analgesia:

- epidural fentanyl and i.v morphine compared after cesarean section. *Br J Anaesth*, 1999;82:366-370.
- 28 - WHEATLEY RG, SCHUG SA, WATSON, D – Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth*, 2001;87:47-61.
 - 29 - MICHALOUDIS D, PETROU A, BAKOS P et al – Continuous spinal anaesthesia/analgesia for the perioperative management of high-risk patients. *European J Anaesth*, 2000;17:239-247.
 - 30 - PENG PWH, CHAN VWS – Local and regional block in postoperative pain control. *Surg Clin North Am*, 1999;79:345-370.
 - 31 - CAPDEVILLA X, MACAIRE P, DADURE C et al – Continuous psoas compartment block for postoperative analgesia after total hip arthroplasty: new landmarks, technical guidelines, and clinical evaluation. *Anesth Analg*, 2002;94:1606-1013.
 - 32 - IMBELLONI LE – Bloqueio 3 em 1 com bupivacaína 0,255 para analgesia pós-operatória em cirurgias ortopédicas. *Rev Bras Anesthesiol*, 2000;50:221-224.
 - 33 - IMBELLONI LE, GOUVEIA MA – Analgesia pós-operatória com bloqueio do plexo lombar: comparação entre as técnicas com cateter e com estimulação do nervo femoral. *Rev Bras Anesthesiol*, 2001;51:28-36.
 - 34 - CUVILLON P, RIPART J, LALOURCEY L et al – The continuous femoral nerve block catheter for postoperative analgesia: bacterial colonization, infectious rate and adverse effects. *Anesth Analg*, 2001;93:1045-1049.
 - 35 - BERTINI L, BORGHINI B, GROSSI P et al – Continuous peripheral block in foot surgery. *Minerva Anesthesiol*, 2001;67(9 Suppl 1):103-108.
 - 36 - MOINICHE S, MIKKELSEN S, WETTERSLEY J et al – A systematic review of intra-articular local anesthesia for postoperative pain relief after arthroscopic knee surgery. *Reg Anesth Pain Med*, 1999;24:430-437.
 - 37 - KALSO E, SMITH L, MCQUAY HJ et al – No pain, no gain: clinical excellence and scientific rigour-lessons learned from IA morphine. *Pain*, 2002;98:269-275.
 - 38 - WHITELAW GP, DEMUTH KA, DEMOS HA et al – The use of cryo/cuff versus ice and elastic wrap in the postoperative care of knee arthroscopy patients. *Am J Knee Surg*, 1995;8:28-30.
 - 39 - BARBER FA, MCGUIRE DA, CLICK S. Continuous-flow cold therapy for outpatient anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy*, 1998;14:130-135.
 - 40 - COLWELL CW JR, MORRIS BA – Patient-controlled analgesia compared

- with intramuscular injection of analgesics for the management of pain after an orthopaedic procedure. *J Bone Joint Surg*, 1995;77:726-733.
- 41 - VAN BOERUM DH, SMITH J, CURTIN MJ – A comparison of the effects of patient-controlled analgesia with intravenous opioids versus epidural analgesia on recovery after surgery for idiopathic scoliosis. *Spine*, 2000;25:2355-2357.
- 42 - FISHER CG, BELANGER L, GOFTON EG et al – Prospective randomized clinical trial comparing patient-controlled intravenous analgesia with patient-controlled epidural analgesia after lumbar spinal fusion. *Spine*, 2003;28:739-743.
- 43 - LOWRY KJ, TOBIAS J, KITTLE D et al – Postoperative pain control using epidural catheters after anterior spinal fusion for adolescent scoliosis. *Spine*, 2001;26:1290-1293.
- 44 - BERNARD JM, HOMMERIL JL, LEGENDRE MP et al – Spinal or systemic analgesia after extensive spinal surgery: comparison between intrathecal morphine and intravenous fentanyl plus clonidine. *J Clin Anesth*, 1993;5:231-236.
- 45 - BOEZAART AP, EKSTEEN JA, SPUY GV et al – Intrathecal morphine. Double-blind evaluation of optimal dosage for analgesia after major lumbar spinal surgery. *Spine*, 1999;24:1131-1137.

Condutas Analgésicas

Cirurgia Torácica

Marcus Vinícius M. Maranhão, TSA/SBA*

A dor pós-toracotomia é considerada a mais intensa e de maior duração entre os diferentes procedimentos cirúrgicos, como consequência do trauma tecidual extenso, fratura de costelas, neurite intercostal aguda, lesão do ligamento costovertebral posterior, luxação costochondral, ressecção e compressão do parênquima pulmonar, colocação de drenos, infecção e seroma local, pleurite, depressão e ansiedade. As vantagens de uma adequada analgesia pós-operatória incluem:

- Maior conforto do paciente;
- Melhor expansão pulmonar e da caixa torácica;
- Melhora da ventilação pulmonar;

* Professor de Farmacologia da Universidade de Pernambuco (UPE)
Co-Responsável pelo CET do Hospital da Restauração e Hospital Getúlio Vargas
Membro do Comitê em Anestesia Cardiovascular e Torácica/SBA
Chefe do Serviço de Anestesiologia do Hospital Universitário Osvaldo Cruz

- Melhor mobilização das secreções;
- Reflexo de tosse mais efetivo;
- Redução na incidência de atelectasias;
- Menor frequência de broncopneumonia;
- Redução do trabalho cardíaco e consumo de oxigênio pelo miocárdio;
- Diminuição na incidência de fenômenos tromboembólicos;
- Redução da imunossupressão;
- Redução do catabolismo protéico;
- Diminuição do íleo pós-operatório;
- Diminuição da contração reflexa dos esfíncteres;
- Alta precoce da unidade de terapia intensiva e hospitalar.

A dor pós-operatória altera a mecânica da parede torácica. Apresenta-se como uma doença pulmonar restritiva aguda, levando a um aumento da frequência respiratória, diminuição do volume corrente, diminuição da capacidade vital, redução dos volumes expiratórios forçados, diminuição da capacidade residual funcional que, se abaixo do volume de fechamento, pode levar à atelectasia, à redução da ventilação/perfusão e à hipoxemia.

É importante enfatizar que uma analgesia pós-operatória ineficaz pode contribuir para o desenvolvimento de dor pós-operatória crônica que pode estar presente em até 50% dos pacientes e que persiste por, pelo menos, dois meses até dois anos.

O estímulo nociceptivo decorrente das toracotomias é conduzido ao sistema nervoso central através de quatro vias bem reconhecidas. Os estímulos originados da parede torácica e pleura, da pleura diafragmática, dos pulmões e mediastino e da articulação do ombro são conduzidos respectivamente através dos nervos intercostais, nervo frênico, nervo vago e nervos espinhais C5 – C7.

Embora não esteja ainda bem definido, os nervos simpáticos podem estar relacionados com a condução de estímulo nociceptivo visceral.

Os métodos de analgesia pós-operatória, em cirurgia torácica, podem ser sistêmicos, anestesia regional, crioanalgesia e estimulação elétrica transcutânea.

Métodos Sistêmicos

A analgesia sistêmica pode ser realizada com o uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINH), dipirona, opiáceos e cetamina.

Anti-inflamatórios não-hormonais são representados pelo ceto-profeno, tenoxicam, diclofenaco; e indometacina. A dipirona, embora não apresente atividade anti-inflamatória, para fins didáticos, será abordada dentro dessa classificação.

Indometacina

A indometacina é um derivado do ácido indolacético, com significativa atividade anti-inflamatória e analgésica, devido a sua potente capacidade de inibição da síntese de prostaglandinas, entretanto, seu emprego é também associado à alta incidência de queixas gástricas, alérgicas e discrasias sangüíneas.

A indometacina, por via retal, tem sido utilizada no pós-operatório de cirurgia torácica. Na dose 200 mg, ao término da cirurgia, e 100 mg, duas vezes ao dia, por 48 h, a indometacina proporcionou uma redução no escore de dor, através da escala analógica visual, de até 60%, e uma diminuição no consumo de opióides, de aproximadamente 30%, quando comparado com grupo placebo.

Quando associada à crioanalgesia, a indometacina, retal, na dose de 100 mg, três vezes ao dia, durante 72 horas, mostrou redução na necessidade de opióides e baixos escores de dor, em repouso e movimento.

Tenoxicam

O tenoxicam mostrou-se eficaz em analgesia pós-operatória, nas toracotomias.

Quando empregado em dose única de 20 mg, venoso, comparado com grupo placebo, evidenciou uma menor necessidade de opióides administrados via ACP (analgesia controlada pelo paciente)

entre 0 e 12 h de pós operatório, porém este resultado não foi encontrado após 12 h. Não houve diferenças nos escores de dor entre os grupos.

Piroxicam

Utilizado no controle da dor pós-cirurgia torácica, o piroxicam, na dose de 40 mg, por via retal, 12 e 1 hora antes e 20 mg após 24 horas da cirurgia, não melhorou a qualidade da analgesia produzida pela associação de bupivacaína e morfina, no espaço peridural torácico.

Diclofenaco

A infusão contínua de diclofenaco ($2\text{mg}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot 24\text{h}^{-1}$), associado ao bloqueio intercostal realizado antes do fechamento da parede torácica, por dois dias após cirurgia torácica, quando comparado com grupo controle, reduziu o consumo de morfina via ACP, venoso, em 60%, com redução significativa dos escores de dor. Não foram observados efeitos na perda sangüínea, adesividade e contagem plaquetária. Embora não fosse encontrada diferença significativa entre os grupos, no que se refere aos níveis séricos de creatinina, o grupo diclofenaco apresentou uma diminuição significativa do débito urinário, no primeiro dia de pós-operatório.

No Brasil, não dispomos do diclofenaco para uso venoso. O uso da droga por via intramuscular está associado à ocorrência de abscesso e necrose tecidual.

Cetoprofeno

O cetoprofeno é um antiinflamatório não hormonal potente, derivado do ácido propiônico disponível para uso muscular e venoso. A dose habitualmente utilizada é de 100 mg, em 12/12 ou 8/8 horas. Por via venosa, deve ser diluído em solução salina e administrado lentamente, em 20 a 30 minutos, para minimizar a dor à injeção e a possibilidade de flebite.

Embora não haja relatos na literatura, sobre o uso da droga em analgesia pós-toracotomia, na nossa experiência pessoal, o cetoprofeno apresenta boa indicação nesse tipo de procedimento, quando associado a outras técnicas de analgesia sistêmica ou regional.

Dipirona

A dipirona é um derivado pirazolônico utilizado amplamente no Brasil. A dose utilizada para analgesia pós-operatória varia de 25 a 30 mg/kg, venoso, de 6/6 horas. A dose máxima diária situa-se em torno de 8g/dia. A dipirona, quando associada aos agentes antiinflamatórios, melhora significativamente a qualidade da analgesia observada com o emprego isolado das drogas.

O risco de agranulocitose atribuído à dipirona é extremamente baixo. Entretanto, alguns pacientes são de risco para desenvolvimento dessa complicação, tais como os que apresentam contagem leucocitária total menor que 3000/mm ou contagem granulocitária menor que 600/mm; pacientes submetidos à terapêutica antineoplásica, com quimioterapia, radioterapia e agentes imunossupressores; pacientes com doenças sistêmicas que possam associar-se à neutropenia, como, por exemplo, portadores de lúpus eritematoso sistêmico, mononucleose infecciosa, leucemias e linfomas malignos.

Em resumo, embora os antiinflamatórios não hormonais, quando utilizados isoladamente, sejam pouco efetivos na dor de grande intensidade, como na cirurgia torácica, seu emprego permite uma redução significativa na necessidade pós-operatória de opióides, com conseqüente diminuição dos efeitos adversos associados aos hipnoanalgésicos. Embora possam provocar efeitos adversos tais como inibição da agregação plaquetária, sangramento gastrointestinal e toxicidade renal, quando utilizados por tempo limitado, como na analgesia pós-operatória, sua freqüência é desprezível. Esses efeitos adversos estão relacionados à inibição da ciclooxigenase tipo 1. A maioria dos AINE utilizados para analgesia pós-operatória são inibidores não seletivos da ciclooxigenase, ou seja, atuam tanto so-

bre a ciclooxigenase tipo 1 e 2. A comercialização de inibidores seletivos da ciclooxigenase tipo 2, para uso venoso, pode minimizar a ocorrência desses efeitos colaterais característicos dos AINE não seletivos.

O Quadro I mostra as doses e intervalos de administração dos antiinflamatórios não hormonais utilizados por via venosa, na analgesia pós-operatória, em cirurgia torácica.

Quadro I - Antiinflamatórios não hormonais por via venosa

cetoprofeno	100 mg	8/8 horas
dipirona	30 mg/Kg	6/6 horas
tenoxicam	40 mg	24 horas
	20 mg	12/12 horas

Opióides

A analgesia sistêmica pós-operatória, em cirurgia torácica, é tradicionalmente realizada com o uso de opióides. Entre os opióides agonistas destacam-se a morfina, meperidina, fentanil e tramadol e como agonista-antagonista a nalbufina.

Os opióides agem através de ligação a receptores opióide *mu*, *delta* e *kappa*, inibindo a transmissão da dor na medula espinhal, ativando os mecanismos inibitórios descendentes e alterando a reação emocional à dor.

Embora possam ser utilizados por via intramuscular, o uso por essa via deve ser proscrito. Além de dolorosa, as concentrações plasmáticas obtidas são imprevisíveis com inadequado alívio da dor pós-operatória. Portanto, no pós-operatório imediato pós-cirurgia torácica, a via preferencial é a via venosa, quer seja em injeções intermitentes de horário ou infusão contínua e analgesia controlada pelo paciente. Vias de administração alternativas incluem a via sublingual e a subcutânea.

A utilização de opióides sistêmicos está associada à presença de efeitos adversos tais como náuseas e vômitos, sonolência, prurido, constipação, retenção urinária, tonturas, aumento do tônus do esfíncter das vias biliares e depressão respiratória.

É importante enfatizar que a administração sistêmica de opióides pode inibir o reflexo de tosse, dificultando a eliminação de secreções, podendo levar ao surgimento de atelectasias pós-operatórias.

As doses dos opióides apresentam ampla variabilidade. Doses e intervalos incorretos são freqüentes, levando a controle inadequado da dor.

Normalmente, os opióides são utilizados concomitantemente com os antiinflamatórios não hormonais, para obtenção de analgesia através de diferentes mecanismos. Também se podem associar a bloqueios regionais.

O Quadro II mostra as doses e intervalos de administração dos opióides utilizados na analgesia pós-operatória, em cirurgia torácica.

Quadro II - Opióides por via venosa intermitente

	dose	intervalo
morfina	0.08 – 0.12 mg/Kg	3-3 h / 4-4h
meperidina	0.5 – 1,0 mg/Kg	2-2 h/ 3-3h
fentanil	1.0 – 2,0 µg/Kg	1-1 h/2-2h
tramadol	0.5 – 1,0 mg/Kg	4-4 h
nalbufina	0.1 – 0.3 mg/Kg	3-3 h/4-4 h

Uma alternativa à utilização de opióide venoso intermitente é o uso em infusão contínua. Os resultados desse método, em cirurgia torácica, tem apresentado resultados controversos.

O tramadol, em infusão contínua venosa, foi comparado ao uso de morfina, por via peridural, para analgesia pós-operatória, em cirurgia torácica. Após a aproximação das costelas, os pacientes receberam tramadol em *bolus*, na dose de 150 mg, seguidos de uma infusão venosa contínua de 450 mg/24 horas. Não foram observadas diferenças significativas nos escores de dor (eram baixos em repouso e durante a tosse) e no consumo de morfina de resgate, em ambos os grupos, mostrando que o tramadol, quando utilizado através de infusão contínua, foi tão efetivo quanto a morfina peridural, no controle da dor pós-toracotomia.

Em outro estudo, a morfina, venosa, em infusão contínua, foi comparada à morfina em infusão contínua, via peridural, em pacientes submetidos a toracotomias (lobectomia, bilobectomia ou pneumectomia). A morfina (30 mg) era diluída em 250 ml de cloreto de sódio a 0.9% e administrada em um volume de 5 ml/h. Não houve diferenças no tempo de extubação traqueal, nos grupos estudados. Os escores de dor eram significativamente mais baixos, no grupo morfina peridural, e a frequência de náuseas e vômitos era maior, no grupo morfina infusão contínua, sem diferenças no tempo de hospitalização.

A morfina em infusão contínua, venosa, na dose 1.5 mg/h, foi avaliada em pacientes submetidos a toracotomias, mostrando menor eficácia no controle da dor pós-operatória, quando comparada ao uso isolado ou associado ao anestésico local da morfina peridural.

Em recém-nascidos, a morfina tem sido utilizada em infusão contínua, com uma dose inicial de 0.025-0.075 mg/Kg seguida de infusão de 0.005-0.015 mg/Kg/hora. Em lactentes e crianças maiores, a dose inicial é de 0.05-0.10 mg/Kg seguida de infusão de 0.01-0.03 mg/Kg/hora.

O Quadro III mostra as doses dos opióides utilizados por infusão venosa contínua, na analgesia pós-operatória, em cirurgia torácica.

Quadro III - Opióides em infusão contínua por via venosa

	dose inicial	infusão contínua
morfina	0.08 – 0.12 mg/Kg	0.06 - 0.18 mg/Kg/h
fentanil	1 – 3 µg/Kg	1.8 – 6 µg/Kg/h
tramadol	150 mg	20 mg/h – 6 h iniciais 10 mg/h após 6 horas

Um método cada vez mais utilizado de administração sistêmica de opióides para controle da dor pós-toracotomia é a analgesia controlada pelo paciente (ACP).

A grande limitação dessa técnica decorre da necessidade de bombas de infusão especiais e transfusos de alto custo, o que torna seu uso, em nosso meio, restrito a um reduzido número de hospitais.

A ACP consiste de uma bomba de infusão com dispositivo que permite infusão da droga, quando o paciente aperta um botão, impedindo infusões em intervalos menores que o predeterminado, para evitar efeitos adversos devido a dosagem excessiva. O aparelho é conectado ao cateter venoso provido de uma válvula unidirecional, para evitar o refluxo da droga. Existem diversos tipos de bombas como as que apresentam circuito protetor para impedir sobredose, com monitorização da frequência respiratória e desligamento automático da passagem do opióide, quando da diminuição da frequência respiratória. A ACP minimiza o tempo entre a ocorrência da dor e a administração do opióide. A técnica pode combinar a infusão contínua e a suplementação com doses de demanda ou apenas fornecer as doses requeridas pelo paciente. A ACP tem se mostrado efetiva e segura, contudo, o risco de efeitos adversos dos opióides deve sempre ser levado em consideração.

A morfina e o tramadol foram estudados comparativamente através de ACP venoso, em pacientes submetidos à toracotomia. O tramadol e a morfina foram liberados em *bolus* de 20 mg, e 2 mg, respectivamente, com intervalo de segurança de 10 minutos. O consumo de morfina foi de 44.47 ± 32.9 mg e o do tramadol, de 524.66 ± 165 mg, sem diferenças estatisticamente significativas na qualidade da anestesia. Dois pacientes, no grupo tramadol, e seis pacientes, no grupo morfina, apresentaram náuseas. Dois pacientes, no grupo morfina, tinham vômitos. Não foi observada depressão respiratória ou cardiovascular, mostrando que o tramadol parece tão eficaz quanto a morfina, na analgesia controlada pelo paciente, com a vantagem de apresentar menor incidência de sonolência, de náuseas e de vômitos.

Em crianças em uso de ACP, a morfina foi utilizada em doses de 0.01-0.03 mg/Kg com intervalo de segurança de 6-10 minutos, com ou sem infusão contínua. Fentanil também tem sido empregado em infusão contínua de 0.0005-0.001 mg/Kg \pm 0.0005-0.001 mg/Kg, para cada dose de ACP.

O Quadro IV mostra as doses e intervalos de segurança dos opióides utilizados na analgesia controlada pelo paciente (ACP), venoso, no controle da dor pós-operatória, em cirurgia torácica.

Quadro IV - Opióides: doses e intervalos de segurança – ACP venoso

	Dose em <i>bolus</i>	intervalo de segurança (min)
Fentanil	0,02 – 1,0 μ	3 – 10
Meperidina	5 – 30 mg	5 – 15
Metadona	0,5 – 3,0 mg	10 – 20
Morfina	0,5 – 3,0 mg	5 – 20
Oximorfina	0,2 – 0,8 mg	5 – 15
Sufentanil	0.003 – 0.015 mg	3 – 10
Nalbufina	1 – 5 mg	5 – 15

São consideradas contra-indicações ao uso da analgesia controlada pelo paciente por via venosa:

- 1 – crianças pequenas (menores de sete anos);
- 2 – deficiência física e ou mental;
- 3 – doença pulmonar obstrutiva crônica grave;
- 4 – adição e alergia aos opióides.

Cetamina

Estudo comparativo entre a cetamina (1 mg/Kg) e a meperidina (1 mg/Kg), por via intramuscular, em pacientes submetidos a toracotomias, mostrou que ambas as drogas são eficazes no tratamento da dor pós-operatória, com menor depressão respiratória com o uso da cetamina. Embora a utilização da cetamina, em baixas doses, por via venosa, não tenha sido estudada no controle da dor pós-operatória, em cirurgia torácica, acreditamos que o seu emprego deva ser feito com cautela, em virtude de seus conhecidos efeitos adversos, principalmente confusão mental, alucinações e delírio.

Anestesia Regional

É bastante conhecida a superioridade da analgesia produzida pelas técnicas regionais, em relação às técnicas sistêmicas, no controle da dor pós-toracotomia.

Diferentes técnicas têm sido utilizadas tais como os bloqueios epidural, subaracnóideo, intercostal, paravertebral e interpleural.

Bloqueio Peridural

A anestesia peridural torácica é a técnica de escolha para analgesia pós-toracotomia. Apresenta excelente controle da dor pós-operatória, permitindo uma ventilação mais adequada, evidenciada por uma melhora significativa nos valores de gasimetria arterial e testes de função pulmonar, bem como na redução da necessidade de opióide sistêmico de resgate. Diversos estudos mostram que, com a utilização dessa técnica, ocorre grande diminuição nas complicações pulmonares pós-operatórias. Embora a punção epidural possa ser realizada em nível lombar, observa-se que, com a utilização do bloqueio em nível torácico, uma anestesia segmentar pode ser obtida com doses menores de anestésico local. Além disso, existe uma menor necessidade de opióides sistêmicos, uma melhora mais acentuada da função pulmonar e um menor tempo de hospitalização.

A principal causa de morbidade e mortalidade do ponto de vista cardiovascular, em cirurgia torácica, é a presença de arritmias, particularmente a fibrilação atrial, que ocorre em, aproximadamente, 20% dos pacientes após ressecções pulmonares. O emprego da analgesia peridural torácica reduz a frequência dessa complicação.

É importante enfatizar, entretanto, que o uso da analgesia peridural torácica pode estar associado ao risco de lesão medular e que a colocação do cateter neste nível pode ser tecnicamente mais difícil, principalmente em mãos inexperientes nesse tipo de bloqueio.

Em lactentes, o cateter pode ser posicionado a partir do espaço peridural caudal, podendo ser colocado através de uma agulha peridural e avançar 16-18 cm até o espaço peridural torácico. Em crianças maiores, da mesma maneira que os adultos, o cateter epidural deverá ser inserido entre T4 e T8.

As contra-indicações ao bloqueio peridural incluem coagulopatias, infecções sistêmicas, doenças neurológicas e recusa do paciente.

A analgesia epidural torácica pode ser realizada com o emprego de anestésicos locais, opióides ou associações dos dois grupos farmacológicos. Outra alternativa é a utilização de agentes alfa 2 adrenergicos.

A anestesia peridural torácica, com o uso isolado de anestésicos locais, é pouco utilizada na atualidade. A utilização intermitente de bupivacaína, por via peridural torácica, na dose de 25 mg, mostrou boa qualidade de analgesia pós-toracotomia, apresentando, entretanto, alta incidência de hipotensão arterial, retenção urinária e parestesias.

Utilização de concentrações menores de bupivacaína diminui a incidência de efeitos adversos, embora com diminuição da qualidade da analgesia.

A infusão contínua de bupivacaína por via peridural torácica tem sido avaliada em cirurgia torácica, estando associada a uma analgesia inadequada e a instabilidade cardiovascular importante.

Em crianças, diferentes anestésicos locais têm sido utilizados. Lidocaína, em infusão contínua 1 mg/Kg/hora, e bupivacaína 0.2-0.3 mg/Kg/hora foram empregadas em lactentes com menos de três meses de idade. É importante lembrar que a eliminação e a ligação protéica dos anestésicos locais estão reduzidas em recém nascidos e lactentes, podendo haver acúmulo durante a infusão contínua, aumentando a probabilidade de toxicidade dos sistemas nervoso central e cardiovascular.

O uso de opióides por via peridural tem sido empregado amplamente para controle da dor pós-toracotomia. A morfina (5 mg em *bolus*), quando comparada com a administração sistêmica, mostrou uma melhor qualidade de analgesia e da função pulmonar pós-operatória. Embora houvesse uma diminuição na frequência respiratória, não foi evidenciada depressão respiratória.

Sufentanil, por via peridural lombar, em dose única de 30µg, 50µg e 75µg, mostrou rápida e efetiva analgesia pós-operatória, porém de curta duração. O aumento da dose aumentou a incidência de depressão respiratória, sem melhora na qualidade da analgesia.

O uso de fentanil, através da analgesia controlada pelo paciente, por via peridural, quando comparada com a analgesia controlada pelo

paciente, por via venosa, mostrou idêntica efetividade na analgesia pós-operatória, porém o consumo de fentanil por via peridural foi menor.

A buprenorfina, por via peridural através de cateter, na dose de 0,3 mg, em solução salina (5 – 10 ml), foi utilizada em pacientes com múltiplas fraturas de costelas, duas vezes ao dia, nas primeiras 24 horas, e uma vez ao dia, no segundo e terceiro dias. Os resultados mostraram uma analgesia efetiva com melhora significativa da função ventilatória, em repouso, tosse e respiração profunda. Não foram observadas hipotensão arterial, retenção urinária e depressão respiratória. Náuseas, vômitos e leve prurido foram os efeitos adversos encontrados.

A nalbufina foi utilizada, para controle da dor pós-toracotomias, por via peridural lombar, em doses de até 0.30 mg/kg, em dose única comparada com a morfina. Em todos os pacientes, a intensidade da dor e o uso de fentanil venoso, através da analgesia controlada pelo paciente, foram maior no grupo nalbufina. A pouca eficácia da nalbufina foi confirmada em outro estudo, onde foram utilizadas doses únicas de 10 e 20 mg da droga, sendo a analgesia pós-operatória ineficaz.

Os principais efeitos colaterais com o uso de opióides por via peridural são prurido, náusea, vômito, sonolência, retenção urinária e depressão respiratória. Esses efeitos adversos são mais frequentes e intensos com a morfina, quando comparada com os opióides lipossolúveis

A associação de anestésicos locais com opióides, por via peridural, devido a sua ação sinérgica, resulta na diminuição da dose de ambos os grupos farmacológicos, com menor incidência de efeitos adversos. A adição de bupivacaína (0.2%) ao fentanil (50µg/h) resultou em uma melhor qualidade da analgesia pós-operatória. O uso de sufentanil associado a bupivacaína 0.25% mostrou uma melhor analgesia, quando comparado com o uso isolado do opióide.

Em crianças, da mesma maneira que nos adultos, a associação de opióides a anestésicos locais, em infusão contínua, por via peridural

torácica, tem evidenciado excelente qualidade da analgesia pós-toracotomia.

Bupivacaína 0.125% + fentanil 0.0025 mg/ml, em um ritmo de infusão de 0.20 ml/Kg/hora, promoveu adequado controle da dor pós-cirurgia torácica.

O uso de agonistas alfa 2 adrenérgico, isoladamente, por via peridural (clonidina 3µg/Kg) pós-toracotomia, não mostrou resultados satisfatórios. Entretanto, quando associados a anestésicos locais e ou opióide podem melhorar a qualidade da analgesia pós-operatória.

Embora controverso, existem relatos de que o emprego da analgesia peridural torácica, de maneira pré-emptiva, poderia melhorar a qualidade da analgesia pós-operatória nas toracotomias.

Os Quadros V, VI e VII mostram estratégias de utilização de anestésicos locais e opióides isoladamente ou em associação, no controle da dor pós-toracotomia, por via peridural, em doses intermitentes, infusão contínua e analgesia controlada pelo paciente.

Quadro V - Opióides por via peridural (dose intermitente)

	Dose	Intervalo
Morfina	2 – 5 mg (0.03 mg/Kg)	12/12 h
Fentanil	50 -100µg (1-2 µg/Kg)	4/4 – 6/6 h
Sufentanil	25µg	4/4 – 6/6 h
Meperidina	30 – 100 mg (0.5 mg/Kg)	4/4 h

Quadro VI - Opióide associado ao anestésico local em infusão contínua peridural

Sufentanil (50 µg) + 50 ml de bupivacaína 0.125% (4 – 8 ml/h)
Fentanil 4.5µ/ml + bupivacaína 0.125% (4 – 10 ml/h)
Fentanil 4.5µ/ml + ropivacaína 0.2% (4 – 10 ml/h)

Quadro VII - Analgesia controlada pelo paciente via peridural

Bupivacaína 0.5 mg/ml + fentanil 4µg/ml

Ritmo: 8 – 10 ml/h, *Bolus*: 4 ml, Intervalo de segurança; 12 – 15 minutos

Bupivacaína 0.5 mg/ml + morfina 0.04 mg/ml

Ritmo 4-10 ml/h, *Bolus*: 4 ml, Intervalo de segurança; 40 minutos

Ropivacaína 1,0 mg/ml + fentanil 4µg/ml

Ritmo: 6 – 10 ml/h, *Bolus*: 4 ml, Intervalo de segurança; 12 – 15 minutos

Bloqueio Subaracnóideo

Embora seja uma técnica de simples execução, diferentemente da analgesia peridural torácica, o bloqueio subaracnóideo com o uso de opióides, por via lombar, é uma técnica pouco utilizada no controle da dor pós-toracotomia.

Tanto o opióide hidrofílico (morfina) como os lipofílicos (fentanil e sufentanil) têm se mostrado efetivos no tratamento da dor pós-operatória, em cirurgia torácica, embora a duração da analgesia seja mais prolongada com o uso da morfina. A associação de sufentanil mostrou prolongar a duração da analgesia produzida pela morfina. Em que pese a técnica de raquianestesia contínua poder ser empregada, seu uso para analgesia pós-toracotomia não tem sido avaliado.

Os efeitos adversos mais observados, com doses usuais de opióides por via intratecal são: retenção urinária, prurido, náuseas e vômitos, sendo mais freqüentes e intensos quando comparados com a via peridural.

O Quadro VIII mostra os opióides e suas respectivas doses utilizadas por via intratecal para analgesia pós-operatória, em cirurgia torácica.

Quadro VIII - Opióides por via subaracnóidea

Morfina – 0.2 – 0.5 mg (10µg/Kg)

Fentanil – 20 – 30 µg

Sufentanil – 15 - 20µg

Bloqueio Intercostal

O bloqueio intercostal com anestésicos locais de longa duração como a bupivacaína e a ropivacaína é uma técnica simples e segura que tem sido utilizada no tratamento da dor pós-toracotomia.

Diversos estudos têm mostrado que o bloqueio intercostal resulta em diminuição da dor pós-operatória, na necessidade de opióides sistêmico e melhoria na gasimetria arterial e função pulmonar bem como alta mais rápida da UTI e do hospital.

Esse bloqueio tem sido utilizado com sucesso em crianças pequenas (6 meses de idade), crianças mais velhas e adultos. Pode ser utilizado tanto no intraoperatório (durante o fechamento do tórax), sob visão direta, ou no pós-operatório. Durante o procedimento cirúrgico, o bloqueio intercostal pode ser feito através de injeção única (com pequena analgesia pós-operatória) ou através da colocação de cateter, percutaneamente, dentro do espaço extrapleural, para injeções intermitentes ou infusão contínua no pós-operatório, com a vantagem de promover uma analgesia mais eficaz e de longa duração.

O bloqueio intercostal, contudo, não é isento de complicações. A absorção sangüínea do anestésico local é grande, podendo causar importante toxicidade sistêmica. O surgimento de anestésicos locais com menor neurocardiotoxicidade, como a ropivacaína e a levobupivacaína, pode minimizar o risco de toxicidade. Outros efeitos adversos incluem hipotensão arterial, pneumotórax, injeção intravascular acidental e desconforto à injeção. Normalmente, as injeções através do cateter são realizadas a cada 6/8 horas.

Quando comparado com o bloqueio peridural torácico, mostrou efetividade similar, no que se refere à analgesia, contudo, houve necessidade de maiores doses de morfina sistêmica de resgate, no grupo onde

foi realizado o bloqueio intercostal. Efeitos colaterais como náuseas, vômitos, prurido e retenção urinária são inexistentes, quando se emprega o bloqueio intercostal.

Utilizam-se a bupivacaína 0.25 e 0.5%, a lidocaína a 1 e 2% e a ropivacaína 1%, através do cateter, em múltiplas injeções de 4 – 6 ml ou em infusão contínua de 3-6 ml/hora. É recomendável a utilização de vasoconstrictor associado ao anestésico local.

A injeção de ropivacaína a 0.375% e bupivacaína 0.25%, em volume de 40 ml, após o fechamento do tórax, mostrou diminuição da dor pós-operatória, entretanto, a analgesia foi de curta duração. O emprego de clonidina (2 microgramas/Kg) associada à bupivacaína prolongou a duração do bloqueio intercostal, com melhora da função pulmonar.

Em crianças, a injeção de bupivacaína 3 mg/Kg, com vasoconstrictor, injetada pelo cirurgião, sob visão direta, no espaço intercostal, promoveu analgesia de longa duração sem efeitos adversos.

Bloqueio paravertebral

É uma técnica de interesse recente na analgesia pós-toracotomia. Esse tipo de bloqueio, simples e seguro, é realizado com a colocação de um cateter, cirurgicamente, na goteira paravertebral, onde o nervo espinhal emerge a partir do forame intervertebral. Isso resulta em bloqueio sensitivo e simpático em múltiplos e contínuos dermatomos torácicos acima e abaixo do local de injeção. Pode ser realizado com o uso de injeções intermitentes ou infusão contínua. O bloqueio paravertebral contínuo promove melhor alívio da dor quando comparado com o uso de injeções intermitentes

Estudos recentes têm sugerido que a analgesia paravertebral, quando comparada com a analgesia peridural torácica contínua, no controle da dor pós-operatória, em cirurgia torácica, apresenta menores escores de dor pós-operatória, menor consumo de morfina de resgate e melhor preservação da função pulmonar, facilitando a recuperação da mecânica ventilatória, além de reduzir a inci-

dência de neuralgia crônica pós-operatória, podendo ser uma alternativa efetiva a analgesia peridural nesse tipo de procedimento. Além disso, devido ao bloqueio simpático ser unilateral, a incidência de efeitos adversos, como hipotensão arterial e retenção urinária, é pequena.

Quando utilizado em crianças, o bloqueio paravertebral mostrou excelente alívio da dor pós-operatória, com diminuição acentuada no consumo de morfina sistêmica, sem presença de complicações.

A injeção de 15 ml de bupivacaína a 0.5% produz bloqueio sensitivo médio de 5 dermatômos (variação de 1 – 9 dermatômos) e bloqueio simpático médio em 8 dermatômos (variação de 6 – 10 dermatômos).

A lidocaína a 1%, em infusão contínua, na dose de 1 mg/Kg/hora, tem se mostrado efetiva no controle da dor pós-operatória.

As contra-indicações relativas ao bloqueio paravertebral incluem infecção no local da punção, empiema, alergia ao anestésico local, coagulopatias e deformidades torácicas.

Como complicações dessa técnica, observamos punção vascular inadvertida, hipotensão arterial e pneumotórax.

Bloqueio Pleural

O bloqueio pleural, também chamado de interpleural e intra-pleural, nada mais é do que um bloqueio múltiplo de nervos intercostais, através de uma abordagem pleural, ou seja, o anestésico local é injetado entre a pleura parietal e visceral através de um acesso percutâneo ou sob visão direta, durante uma toracotomia, sendo a analgesia obtida através da difusão retrógrada do anestésico local, bloqueando múltiplos nervos intercostais.

A lidocaína e a bupivacaína são os anestésicos locais mais utilizados em doses, concentrações e volumes bastante variáveis. Parece haver consenso que doses de 30 ml de bupivacaína a 0.5% sem ou com adrenalina 1:200000 são seguras, quando administradas a cada 6 horas. O emprego da bupivacaína a 0.25%, em infusão contínua, após uma dose em *bolus*, além de mais segura é mais efetiva, para analgesia pós-operatória, em cirurgia torácica.

Os resultados do emprego do bloqueio pleural para controle da dor, em toracotomia, mostra resultados bastante conflitantes. Alguns estudos mostram bons resultados com o uso dessa técnica, como adequado alívio da dor, melhora da função pulmonar e diminuição no consumo de opióides sistêmicos. Entretanto, outros relatos têm mostrado pobre efeito analgésico.

As principais complicações do bloqueio pleural são toxicidade sistêmica, síndrome de Horner e quebra do cateter.

Bloqueios do nervo frênico e supraescapular

Mesmo aqueles pacientes que recebem adequada analgesia pós-toracotomia podem apresentar severa dor no ombro ipsilateral. A etiologia dessa dor é incerta. A infiltração do nervo frênico, com 10 ml de lidocaína a 1%, tem sido utilizada, pós-ressecções pulmonares, dentro da goteira do nervo frênico em nível do diafragma, com a finalidade de minimizar a dor do ombro. Os resultados mostram que 33% dos pacientes que receberam lidocaína e 85% dos pacientes que receberam solução salina apresentaram dor no ombro, podendo esse tipo de dor ser transmitida via nervo frênico e ser referida no ombro.

O bloqueio do nervo supraescapular, com bupivacaína a 0.5%, para tratar dor no ombro pós-cirurgia torácica, não mostrou diminuição nos escores de dor, quando comparado com grupo controle.

Crioanalgesia

Bloqueio de longa duração de nervos intercostais pode ser obtido pelo congelamento destes, com o uso de nitrogênio líquido a uma temperatura de -60°C , ao final da cirurgia.

A crioanalgesia causa uma degeneração do axônio da fibra nervosa sem causar lesão do neurolema, impedindo, de forma reversível, a atividade neuronal. A crioanalgesia é aplicada sobre o nervo intercostal o mais posteriormente possível, no nível da incisão e dois a três interespaço acima e abaixo desse nível, imediatamente antes do

fechamento do tórax. A função nervosa começa a se recuperar em duas a três semanas com recuperação total em um a três meses. Essa técnica tem, efetivamente, reduzido a necessidade de opióides e promovido melhora da função pulmonar no pós-operatório.

A redução da dor em repouso é mais significativa do que a dor em movimento.

Desde que a crioanalgesia causa lesão temporária do nervo e que a duração dessa lesão excede muito o tempo de dor pós-operatória, essa técnica não deve ser considerada tratamento de rotina para dor pós-toracotomia. A crioanalgesia pode ser o tratamento de escolha, em situações de dor torácica de longa duração (como, por exemplo, dor no trauma torácico), com limitação significativa da função respiratória.

Estimulação Elétrica Transcutânea (TENS)

A estimulação elétrica transcutânea promove analgesia, através da inibição da transmissão da dor no nível do corno dorsal da medula espinal, estimulando seletivamente as fibras aferentes grossas mielinizadas, de acordo com a teoria da comporta. Ocorre ativação de fibras do tipo A-beta com diminuição da transmissão em fibras finas A-delta e C. Além disso, poderiam ativar vias descendentes inibitórias. Mecanismo envolvendo opióides e não opióides endógenos (ex. GABA) pode também estar envolvido na analgesia produzida pela TENS.

Existem duas formas de TENS:

1 – TENS convencional – Mais utilizada em dor aguda. Utiliza alta frequência (100 Hz); provoca parestesia local e seu efeito não é revertido pela naloxana.

2 – TENS de baixa frequência (acupuncture like) – Utiliza baixa frequência (1 a 2 Hz), relaciona-se com a liberação de endorfinas, causa contração muscular e seu benefício pode ser revertido com antagonista dos opióides.

Apesar de a maioria dos pacientes apresentar algum alívio da dor pós-toracotomia, este não é completo e alguns pacientes não mostram nenhuma analgesia. Nos pacientes onde ocorreu redução da dor pós-operatória, essa analgesia variou de uma hora a cinco dias. A TENS, contudo, pode reduzir a necessidade de opióides, contribuindo na melhora da função respiratória, com conseqüente diminuição das complicações pulmonares.

Atualmente, a TENS é utilizada como técnica complementar ao uso de opióides sistêmico, para alívio da dor pós-toracotomia.

Referências Bibliográficas

- 1 - ASHBORN M A, LOVE G, PACE H L – Respiratory- related critical events with intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain*, 1994; 10: 52-56
- 2 - AZAD S C – Preoperative pain management in patients undergoing thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2001; 14(1): 87-91
- 3 - BENUMOF J L – Anesthesia for Thoracic Surgery, Second edition, Philadelphia, W.B Saunders Company, 1995; 756-774
- 4 - BLOCH M B, DYER R A, HEIJKE S A et al – Tramadol infusion for postthoracotomy pain relief: A placebo-controlled comparison with epidural morphine. *Anesth Analg*, 2002;94:523-528.
- 5 - CARVALHO W A – Analgésicos, Antipiréticos e Antiinflamatórios, em: Silva P – Farmacologia, 6ª edição, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 2002; 431-455.
- 6 - CONACHER I D – Post-thoracotomy analgesia. *Anesthesiology Clinics of North America*, 2001; 19 (3): 611-625
- 7 - COOK T M, RIEW R H – Analgesia following thoracotomy: A survey of Australian practice. *Anaesth Intens Care*, 1997; 25: 520-524.
- 8 - DELLA-ROCCA G, COCCIA C, POMPEI L et al – Post – thoracotomy analgesia: epidural vs. intravenous morphine continuous infusion. *Minerva Anesthesiol*, 2002; 68(9): 681-693.
- 8 - DICH-NIELSEN J O, SUENDSEN L B, BERTHELSEN P – Intramuscular low dose ketamine versus pethidine for postoperative pain treatment after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1992;36: 583-587
- 9 - DURAN A, OGUN C O, SARKYLAR G et al – Analgesic, respiratory and haemodynamic effects of spinal morphine in patients undergoing

- thoracic surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2001; 18(suppl 21): 80
- 10 - ENG J, SABNATHAN S – Post-thoracotomy analgesia. *Journal of Royal College of Surgeons of Edinburgh*, 1993; 38: 62-71.
 - 11 - ENOLCAY H, YUCEYAR L, BESIRLI K ET al – Post-thoracotomy pain relief with PCA: tramadol versus morphine. *Eur J Anaesthesiol*, 2000; 17(suppl 19): 189
 - 12 - GOVINDARDJAN R, BOKALOVA T, MICHAEL R et al – Epidural buprenorphine in management of pain in multiple rib fractures. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002;46(6):660-665.
 - 13 - HAMMER G – Pediatric thoracic anesthesia. *Anesth Analg*, 2001; 92(6): 1449-1454
 - 14 - JOSHI G P, WHITE P F – Management of acute and postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2001; 14(4): 417-421.
 - 15 - Katz J, Jackson M B A, Kavanagh B P et al – Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clinical Journal of Pain*, 1996; 12(1):50-55.
 - 16 - KAVANAGH B P, KATZ J, SANDLER A N – Pain control after thoracic surgery. A review current techniques. *Anesthesiology*, 1994; 81:737-759
 - 17 - KEENNAN D J M, CAVE K, LANGDON L et al – Comparative trial of rectal indomethacin and cryoanalgesia for control of early postthoracotomy pain. *Br Med J*, 1983; 287: 1335-1337.
 - 18 - KENZET H – Effect of piroxican in addition to continuous thoracic epidural bupivacaine and morphine on postoperative pain and lung function after thoracotomy. *Acta Anaesthesiol Scand*,1992;36:647-650
 - 19 - LIU N, KUHLMAN G, DALIBON N et al – A randomized, double-blinded comparison of intrathecal morphine, sufentanil and their combination versus I v morphine patient-controlled analgesia for postthoracotomy pain. *Anest Analg*, 2001; 92(1): 31-36.
 - 20 - MARKANTONI S, GEORGOPOULOU G, ASKITOPOULOU H – Pain relief following thoracotomies. Comparison of three analgesia regimens. *Eur J Anaesthesiol*, 2001; 18 (suppl 21): 387-391
 - 21 - MATSOTA P, LIVINIOS S, MARINOPOULOU E – Intercostal nerve block with bupivacaine for post-thoracotomy pain relief in children. *Eur J Pediatr Surg*, 2001; 11(4): 219-222
 - 22 - MATUTE E, ALSINA E, ROSES R et al – Intercostal blockade with ropivacaine vs bupivacaine for videothoracoscopy surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2000; 17(suppl 19): 101-102

- 23 - MERRY A F, WANDALL G J, CAMERON R J et al –Prospective, controlled, double-blind study of i v tenoxicam for analgesia after thoracotomy. *Br J Anaesth*,1992;69:92-94
- 24 - OGUN O, DUNAN A, OKESLI S – Pulmonary function following spinal morphine vs thoracic epidural analgesia in thoracic surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2001; 18(suppl 21): 85.
- 25 - PAVY T, MEDLEY C, MURPHY D F – Effect of indomethacin on pain relief after thoracotomy. *Br. J. Anaesth*, 1990; 65:624-627
- 26 - PERTTUNEN K, KALSO E, HEINONEN J et al – IV diclofenac in post-thoracotomy pain, *Br J Anaesth*, 1992; 68: 474-480
- 27 - PÓSSO I P, OLIVEIRA C K, ESPADA E B et al – Controle da Dor Pós Operatória em Lee J M, Auler Jr J O C em Anestesia para Cirurgia Torácica, 1ª edição, São Paulo, Editora Roca Ltda, 2002; 427-453
- 28 - RÁPAPORT E A, NEUSTEIN S, KREITZER J et al – Preemptive epidural analgesia reduces postoperative pain. *Anest Analg*, 1998; 86 (2 S): 307 S
- 29 - SAKATA R K – TRATAMENTO DA DOR, EM YAMASHITA A M, TAKAOKA F, AULER JR J O C, IWATA N M - Anestesiologia (SAESP). 5ª edição, São Paulo, Editora Atheneu, 2001; 681-693
- 30 - SAVAGE C, MCQUITTY C, WANG D et al – Postthoracotomy pain management. *Chest Surgery Clinics of North America*, 2002; 12(2): 251-263
- 31 - SCAWN N D A, PENNEFATHER S H, SOORAE A et al – Ipsilateral shoulder pain after thoracotomy with epidural analgesia: the influence of phrenic nerve infiltration with lidocaine. *Anest Analg*, 2001; 93(2): 260-264
- 32 - SCHUG S A, TORRIE J J – Safety assessment of postoperative pain management by an acute pain service. *Pain*, 1993; 55:387-391
- 33 - SLINGER P D – Pro: Every postthoracotomy patient deserves thoracic epidural analgesia. *J Cardiothorac & Vasc Anesth*, 1999; 13(3): 350-354
- 34 - SOTO R G, FU E S – Acute pain management for patients undergoing thoracotomy. *Ann Thorac Surg*, 2003; 75:1349-1357
- 35 - SULLIVAN E R, GRANNIS JR F W, FERREL B et Al – Continuous extrapleural intercostals nerve block with continuous infusion of lidocaine after thoracotomy: a descriptive pilot study. *Chest*, 1995; 108(6): 1718-1723
- 36 - SUTTUN B A – Postoperative Analgesia for Thoracic Surgery Patients, in Goldstone J C, Pollard B J - *Hadbook of Clinical Anesthesia*, First Edition, London, Churchill Livingstone, 1996:358-359

- 37 - TAN N, AGNEW N, SCAWN N et al – Suprascapular nerve block for ipsilateral shoulder pain after thoracotomy with thoracic epidural analgesia: a double-blind comparison of 0.5% bupivacaine and 0.9% saline. *Anesth Analg*, 2002; 94(1): 199-202
- 38 - TIPPANA F, NILSSON F, KALSO F – Post – thoracotomy pain after thoracic epidural analgesia. Prospective follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002; 47(4): 433-438
- 39 - TSCHERNKO E M, GRUBER E, JANTSCH-WATZINGER U et al – Pain management for thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998; 42(suppl 112): 150-155
- 40 - TSCHERNKO E M, KLEPETKO H, GRUBER E et al – Clonidine added to the anesthetic solution enhances analgesia and improves oxygenation after intercostal nerve block for thoracotomy. *Anesth Analg*, 1998; 87(1): 107-111
- 41 - VALVERDE FILHO J, RUIZ NETO P, FREIRE R C N C et al – Análise descritiva de serviço de dor aguda pós-operatória em hospital terciário. *Rev Bras Anesthesiol*, 2000; 50(5): 386-390
- 42 - WHITE P F – Use of patient-controlled analgesia for management of acute pain, *JAMA*, 1988; 259:243-247

Conduitas Analgésicas

Cirurgia Obstétrica

Marcelo Luis Abramides Torres, TSA/SBA*
Ricardo Vieira Carlos, TSA/SBA**

Introdução

“A posição da mulher em qualquer civilização é considerado índice de desenvolvimento; essa posição é melhor aferida pelos cuidados dados a ela no momento do nascimento de sua criança”. Esta frase, de autoria do médico H. W. Haggard, data de 1929 e sintetiza a evolução que se iniciou em 19 de janeiro de 1847, quando James Young Simpson utilizou dietil éter para anestésiar uma mulher com deformidade pélvica, para realização de parto¹. Atualmente se faz necessária a extensão desses conceitos ao período pós-operatório, com o intuito de melhorar o conforto das parturientes em todos os estágios da gestação.

* Docente da Faculdade de Medicina da USP
Anestesiologista da Maternidade Pró Matre Paulista
Membro do Conselho Editorial da RBA

** Anestesiologista do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e Maternidade Pró Matre Paulista

Nos Estados Unidos, em 2002, houve 4.019.280 nascimentos, sendo 26,1% deste total, de partos cesárea². No Brasil, em 2001, pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ocorreram 2.400.000 partos, nos quais a cesárea correspondeu a 25%, nos hospitais da rede pública³. Dados não oficiais apontam números ao redor de 70%, nos hospitais da rede privada. Tais números mostram a magnitude desse evento, onde a analgesia pós-operatória tem papel fundamental no bem estar materno e, por consequência, no bem estar do recém-nascido.

Historicamente, o cirurgião tem prescrito as medicações analgésicas pós-operatórias, quando solicita as demais determinações no período pós-operatório. Em 1973, Marks e Sachar notaram que 73% das pacientes experimentaram dor de grande intensidade, apesar do uso de opióides por via intramuscular⁴. Concluíram que a maioria dos médicos prescreveu doses inadequadas de analgésicos em intervalos inadequados. Austin e colaboradores observaram que a duração da concentração analgésica efetiva mínima da meperidina foi somente 35% do intervalo de tempo de 4 horas⁵.

Diante disso, o papel do anestesiólogo, no controle da analgesia pós-operatória, ganha destaque; papel este que se inicia no momento da escolha do tipo de anestesia a ser empregada na gestante e que pode se estender até o momento da alta hospitalar. Este capítulo objetiva revisar as diferentes possibilidades de analgesia pós-operatória para o parto normal e cesárea, além de uma breve revisão sobre a passagem de drogas pelo leite materno.

Particularidades do Parto Vaginal e Cesárea

Mecanismos de dor durante a parturição

Apesar de não estarem definitivamente determinadas, é provável que as causas de dor durante a parturição⁶ devam-se a:

- A) dilatação cervical;
- B) contração e distensão uterina;
- C) distensão de tecidos perineais;
- D) outros fatores.

A) dilatação cervical - durante o primeiro período do trabalho de parto, a dor é devida principalmente à distensão, estiramento e talvez lesões do colo uterino. Essas conjeturas são baseadas nas seguintes observações:

1) Estiramento de qualquer músculo liso é estímulo comum de dor visceral;

2) Existência de estreita correlação entre a intensidade dolorosa do trabalho de parto e o grau de dilatação cervical;

3) Presença de um retardo entre o início da contração uterina e o começo da percepção dolorosa (15 a 30 segundos), que seria o tempo necessário para uma contração efetiva causar a distensão do colo;

4) Sob anestesia local para cesárea, em gestante consciente, o manuseio ou a secção do útero é indolor. Todavia, a palpação do colo ou sua distensão causa desconforto similar àquele do trabalho de parto;

5) Em gestantes conscientes, o colo uterino pode ser pinçado ou ser submetido à eletrocoagulação, sem causar dor. Porém, sua dilatação durante uma curetagem é extremamente dolorosa.

Parece claro atualmente que a etiologia da dor da parturição proposta pelos defensores do “Parto sem Dor”, responsabilizando o chamado círculo vicioso de ansiedade-tensão-dor, determinando hiperatividade do Sistema Nervoso Simpático e como consequência, aumentando a tensão, não está confirmada pelas evidências atuais. Isto porque, sendo o colo composto principalmente por tecido conectivo frouxo e por muito pouco músculo liso e tecido conectivo elástico, seria incompetente para exercer atividade contrátil. Além disso, quanto mais intensa é a percepção dolorosa, menor é a contração cervical.

B) contração e distensão uterina - parecem contribuir muito pouco na dor da parturição. Pensou-se inicialmente que a compressão sobre as terminações nervosas situadas entre a musculatura miometrial, causando isquemia durante a fase de contração uterina, poderia ser estímulo de dor. Pensou-se mesmo que, durante a parturição, a atividade uterina poderia causar algum grau de lesão

inflamatória dos músculos uterinos, provocando dor. Todavia, não foram encontradas evidências concretas dessas hipóteses.

Existe a possibilidade de que a compressão e tensão dos músculos miometriais estimulem nociceptores mecânicos de alto limiar de excitação. Esses receptores apresentam redução de seu limiar de excitação, quando estimulados repetidamente. O mais provável, porém, é que esses receptores sejam responsáveis por boa parte do componente doloroso naquelas parturientes com hiperatividade uterina (polissistolia).

É possível ainda que a contração uterina determine algum grau de lise celular com liberação de substâncias algógenas, as quais, difundindo-se pelo espaço extracelular, estimulariam, tanto receptores mecânicos, como polinodais⁶.

C) distensão e compressão da via perineal - no período expulsivo, a distensão e compressão de terminações sensitivas somáticas das estruturas perineais da via de parto, assim como certo grau de lesão mecânica ou isquêmica provavelmente sejam as causas da dor. O bloqueio dos nervos pudendos que são fundamentalmente somáticos, elimina o fenômeno doloroso.

D) outros fatores - durante a parturição, a estimulação de pressoreceptores sensíveis a estímulos nocivos de fibras A delta e C, localizados nos anexos uterinos, peritônio parietal, bexiga, uretra, reto ou outras estruturas da pelve, são percebidos como dor. Raízes do plexo lombossacro podem também estar envolvidas.

Deve ser lembrado ainda que, durante o fenômeno doloroso, pode ocorrer espasmo da musculatura esquelética e vasoespasma nos tecidos cuja inervação corresponde àqueles segmentos espinais que suprem o útero, o que intensifica a dor.

Muitos adeptos do parto natural acreditam que a dor do parto e a reação endocrinometabólica surgida em resposta a essa dor sejam fundamentais para a adaptação do feto à vida neonatal e para a adequada integração mãe-filho. Embora tal reação seja realmente importante para esse processo adaptativo, pode ser deletéria, quando exagerada, com repercussões sobre o organismo materno, com doenças associa-

das ou sobre a unidade feto-placentária de baixa reserva. O objetivo das técnicas de analgotócia, portanto, é diminuir a intensidade dessa reação endocrinometabólica, eliminando, tanto a agressão à mãe, como os agravantes maternos do estresse fetal.

O maior benefício no parto conduzido sob analgesia adequada é a mãe consciente, calma, cooperativa, em condições ideais para a tão valorizada relação mãe-filho na sala de parto. A analgesia adequada possibilita ainda ao obstetra total controle do parto, além de revisão sistemática da cavidade uterina e do canal de parto, de fundamental importância na profilaxia de complicações puerperais. Temos hoje bem estabelecidas a etiologia da dor obstétrica e as vias da dor relacionadas ao parto (11). Sabemos que a inervação uterina e anexial é autonômica, simpática e parassimpática, sendo que o principal papel é do sistema nervoso simpático, que conduz estímulos dolorosos de características viscerais, com aferências no sistema nervoso central, no nível de T_{10} - T_{11} - T_{12} - L_1 . Com a evolução do parto e progressão da apresentação, a dor assume características somáticas, em decorrência da distensão perineal. O nervo pudendo, formado por fibras de S_2 - S_3 - S_4 , inerva a maior parte da região perineal; entretanto, outros nervos, como o cutâneo posterior da coxa (S_1 - S_3), sacrococcígeo (S_4 - S_5), ilioinguinal (L_1) e ramo genital do nervo genitofemoral (L_1 - L_2), estão também envolvidos (Figuras 1 e 2).

Esses impulsos nociceptivos são conduzidos principalmente por fibras A-delta e C, que penetram na coluna dorsal da medula, fazendo sinapses com neurônios que prosseguirão para centros superiores, mas também com neurônios envolvidos em arcos reflexos em nível medular. Nesse local, sofrem a modulação de impulsos vindos de centros superiores, os quais dependem de fatores afetivos e culturais. A resultante dessa modulação determinará o quadro final de resposta da paciente ao fenômeno doloroso.

Em resposta a esse processo doloroso, principalmente quando intenso, surgem efeitos adversos. Segmentariamente, observa-se vasoconstrição reflexa induzida pela dor, com contração muscular e perpetuação do quadro doloroso, decorrente do espasmo reflexo dos músculos e hipóxia tecidual. Já a resposta supra-segmentar é comple-

Figura 1 - Vias da dor envolvidas no primeiro (T_{10} - L_1) e segundo estágios (L_1 - S_2 - S_3 - S_4) do trabalho de parto

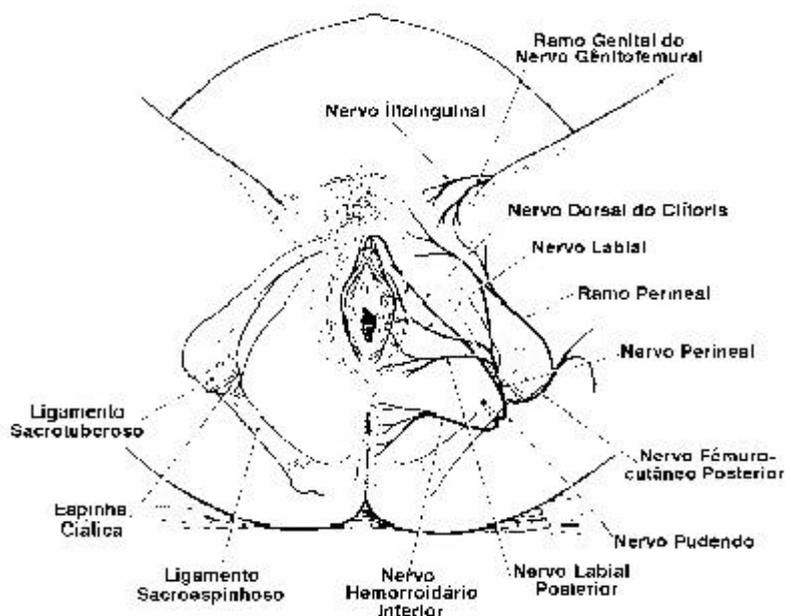
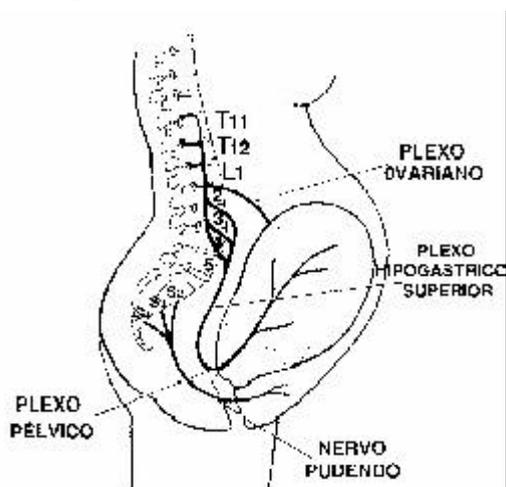


Figura 2 - Inervação perineal



xa, caracterizando-se por ampla resposta endócrino-metabólica, com efeitos deletérios sobre diferentes órgãos e sistemas maternos, que repercutem direta ou indiretamente no bem-estar fetal. Exemplo claro da complexidade dessa resposta está na modificação dos opióides endógenos associados à gestação. Embora não se conheça exatamente o papel dos opióides endógenos no parto, parte de suas funções muito provavelmente está relacionada ao preparo da parturiente para o fenômeno doloroso. A concentração plasmática de β -endorfina é significativamente maior na gestante de termo, quando comparada com a paciente não grávida⁷, e se eleva ainda mais durante o trabalho de parto; a analgesia peridural, instalada durante o parto, reduz significativamente a concentração desses opióides no sangue materno.

Melhor qualidade do período pós-operatório

Os efeitos analgésicos prolongados dos anestésicos locais e principalmente dos opióides, nas anestésias regionais, permitem maior conforto materno nesse período. Esta analgesia, permitindo um deambular precoce, colabora na redução de complicações pós-operatórias, como fenômenos tromboembólicos, íleo paralítico e problemas respiratórios.

A prática da anestesia subaracnóidea, peridural ou combinada, entretanto, prevê a convivência com problemas, não necessariamente complicações, cuja profilaxia e terapêutica devem ser baseadas nos conhecimentos fisiopatológicos da anestesia espinal, que constituem as bases dessas técnicas.

Técnicas Sistêmicas

ADMINISTRAÇÃO DE OPIÓIDES (tabela 1)

Intramuscular e administração subcutânea

A via intramuscular e subcutânea de administração geralmente não oferece a flexibilidade necessária para atender à variada necessi-

Tabela 1 - Opióides Para Analgesia Pós-operatória Em Parto Cesárea

Droga	Dose Peridural	Dose Subaracnóide	Início (min)	Duração (h)	Comentários
Morfina	2-5 mg	0,1-0,25 mg	30-60	12-24	Início lento mas longa duração
Fentanil	50-100 ig	10-25 ig	5	2-3	Início rápido, curta duração, ações sistêmicas proeminentes com a administração peridural
Sufentanil	50-100 ig	2,5-5 ig	5	2-3	Muito similar ao fentanil
Meperidina	25-50 mg	—	15-20	4-6	Início rápido, duração intermediária, pode diminuir tremor

dade de opióides de todas as pacientes, no período pós-operatório. Como vantagem do uso dessas vias de administração, cita-se a facilidade de administração e o baixo custo, porém, a analgesia pode ser insuficiente, em razão da falha em se atingirem e manterem concentrações adequadas da droga no receptor opióide. Além disso, alguns pacientes apresentam níveis de tolerância maior à dor do que outros, o que pode levar a respostas não uniformes em relação à droga.

Administração intravenosa

Em 1963, Roe demonstrou que pequenas doses intravenosas de opióides eram mais efetivas para o alívio da dor que a administração pela via intramuscular de grandes doses. Entretanto, esse alívio mostrou-se de tempo limitado, além de observar que o incremento das doses intravenosas levou ao aumento dos efeitos colaterais⁸. **Infusão**

intravenosa contínua: É inegável a melhoria da analgesia com a utilização desse método comprovado ao longo do tempo por inúmeros trabalhos, porém o ponto central é a ausência de uma dose que pudesse promover analgesia adequada sem a necessidade de complementação com doses adicionais e com efeitos colaterais mínimos. **Analgesia controlada pelo paciente (ACP):** A evolução da administração intravenosa de opióides resultou na “analgesia em demanda” que consiste na administração de opióides conforme a necessidade do paciente. Entretanto, esse método mostrou-se inaplicável na prática clínica, em razão da sobrecarga da equipe de enfermagem e do volume cirúrgico desse tipo de procedimento como já foi citado no início deste capítulo. A analgesia intravenosa controlada pelo paciente (ACPI) mostra-se o método muito eficaz para controle da dor, porém a disponibilização de sistemas de infusão para todas as pacientes inviabiliza o uso dessa técnica de rotina. Além disso, a presença do dispositivo para ACPI pode levar a restrições de movimentação por parte da mãe, acarretando desconforto para ela, e com repercussões no cuidado ao recém-nascido.

Administração oral

Opióides por via oral apresentam limitações durante o período pós-operatório imediato. A sua absorção é imprevisível durante esse período, devido a mudanças no esvaziamento gástrico, que podem ocorrer em qualquer cirurgia abdominal (inclusive no parto cesárea), além de que a parturiente pode apresentar retardo no esvaziamento gástrico

Administração espinal

A utilização de opióides no espaço peridural ou subaracnóideo é, atualmente, prática comum entre os anesthesiologistas que atuam na área obstétrica, com o objetivo de não só aumentar a anestesia intraoperatória, mas também otimizar a analgesia pós-operatória. Nos

Estados Unidos, mais de 90% desses profissionais fazem uso desses fármacos no neuro-eixo⁹.

Opióides lipofílicos

Fentanil

Fentanil é o opióide lipofílico mais utilizado em anestesia obstétrica, em razão de sua alta eficácia analgésica e excelente perfil de segurança. Há preparações comerciais sem conservantes que podem ser usadas tanto por via espinhal como por via intravenosa. Por ser um opióide lipofílico, não há grande dispersão rostral no neuro-eixo, o que confere a ele um perfil de analgésico segmentar^{10,11}. Seu efeito ocorre através da modulação da nocicepção, pelo estímulo de receptores opióides na região tóraco-lombar da medula espinhal¹⁰.

A utilização de fentanil em doses de 10 a 25 µg no espaço subaracnóide tem-se mostrado inadequada para analgesia pós-operatória. Esse fato pode tornar-se evidente durante a permanência na sala de recuperação pós-anestésica ou logo após a alta dessa sala. A principal vantagem desse fármaco é a melhora da analgesia intraoperatória.

A administração por via peridural sofre influências do volume de solução diluente, em razão de sua natureza lipofílica. Birnbach e colaboradores, em 1988, observaram que grandes volumes de solução diluente aceleram o início e prolongam a duração da analgesia pela via peridural. Pacientes que receberam 50 µg de fentanil, em volumes de 1 a 2 ml, falharam em desenvolver analgesia completa. Em contrapartida, volumes de diluição de 10 ml ou mais foram associados com maior duração de analgesia¹².

O uso peridural de fentanil resulta em significativa absorção sistêmica da droga, o que levou alguns pesquisadores a questionarem a especificidade neuroaxial da analgesia do fentanil peridural^{13,14}. Entretanto, em razão do seu rápido início de ação e curta duração, a analgesia peridural controlada pelo paciente de fentanil se mostra de grande utilidade devido a um nível uniforme de analgesia, com me-

nores efeitos colaterais que os observados com morfina peridural^{13,15,16,17}.

Sufentanil

Sufentanil é outro opióide lipossolúvel com uso em grande escala para analgesia em obstetrícia. Apresenta potência parenteral 5 a 10 vezes maior que o fentanil. A sua administração intratecal tem ganhado maior popularidade. Courtney e colaboradores, em 1992, analisaram doses de sufentanil para parto cesárea. Doses de 10, 15 e 20 µg foram administradas com bupivacaína hiperbárica e todas resultaram em analgesia média de 3 horas¹⁸. Mais de 90% dos pacientes apresentaram prurido, mas somente um necessitou de tratamento. Dahlgren e colaboradores, em 1997, demonstraram segurança e eficácia de pequenas doses de sufentanil (2,5 e 5 µg), fentanil 10 µg, e placebo, quando administrados com bupivacaína hiperbárica 12,5 mg, para parto cesárea. Observou-se que a duração completa da analgesia, em pacientes recebendo opióides intratecais, aumentou aproximadamente de 1,5 horas, no grupo placebo, para 2,54 a 3,5 horas, nos três grupos de tratamento. Sufentanil 5 µg apresentou a maior duração de analgesia, porém foi associado com alta incidência de prurido, com 9 (45%) de 20 pacientes necessitando de tratamento. Sufentanil intratecal, mas não o fentanil, reduziu a necessidade de antieméticos no intraoperatório e morfina intravenosa no pós-operatório¹⁹.

A administração peridural promove efetivo alívio da dor, com início rápido, entretanto, as doses requeridas são altas e a duração da analgesia é relativamente curta. Após parto cesárea, a taxa de potência analgésica do sufentanil peridural, em relação ao fentanil, é de aproximadamente 5:1. Após administração de doses equianalgésicas de sufentanil ou fentanil, não há diferenças no início, qualidade ou duração da analgesia²⁰. A utilização de dose de 25 µg de sufentanil em *bolus* produz menos de 2 horas de analgesia, ao passo que 50 µg promovem de 3 a 4 horas de alívio da dor^{16,21-22}. Rosen e colaboradores, em 1988, constataram que a duração da analgesia, entre pacien-

tes que receberam 30 e 60 µg de sufentanil, foi de 3,9 e 5,6 horas respectivamente, enquanto pacientes que receberam 5 mg de morfina peridural apresentaram média de 26,4 horas. O autor concluiu que o sufentanil pode ser superior à morfina, para analgesia peridural, quando rápido início de ação é necessário¹⁶.

Esse perfil de rápido início de ação e curta duração faz desse opióide um fármaco adequado para infusões contínuas via peridural, além de ser útil em analgesias de pacientes com dor de grande intensidade²³. Em concordância, o sufentanil facilita a transição entre a regressão da anestesia peridural e o início de ação de outros fármacos, para o controle da dor no pós-operatório.

Opióides hidrofílicos

Morfina

A morfina foi o primeiro opióide a receber aprovação do FDA nos Estados Unidos para ser utilizada no neuro-eixo (peridural e intratecal). Apresenta baixa lipossolubilidade, o que leva a retardo na penetração no tecido espinhal. Em decorrência, ocorre acúmulo de morfina no líquido céfalorraquidiano, o qual funciona como depósito aquoso da droga. Isso justifica a latência apresentada pelo fármaco, quando administrado via espinhal²⁴. Doses de 100 a 200 µg pela via subaracnóide têm equivalência analgésica à dose de 3 a 4 mg de morfina por via peridural, o que mostra proporção de 20:1 entre as doses intratecal e peridural²⁵.

Com a popularização da anestesia raquidiana para parto cesárea, a morfina subaracnóidea tornou-se opção atrativa para analgesia pós-operatória. As doses necessárias apresentam grande variação na literatura, variando entre 30 a 250 µg. A sua administração por esta via resulta em início de ação mais rápido que pela peridural, mas essa técnica ainda requer 45 a 60 minutos para atingir seu pico de ação. A duração média de analgesia foi de 18 a 24 horas. Huffnagle e colaboradores, em 1997, observaram que o efeito analgésico da morfina atinge platô com doses entre 125 e 200 µg²⁶. Milner e colaboradores, em 1996, notaram que 100 µg de morfina intratecal produziram

analgésia comparável à dose de 200 µg, porém com menores efeitos colaterais²⁷. Por fim, a utilização de pequenas doses de morfina no espaço subaracnóideo promove analgesia efetiva, para a maioria das pacientes com taxa de risco/benefício aceitável²⁸.

A morfina por via peridural, de acordo com a literatura, apresenta doses que variam de 2 a 7,5 mg²⁹. Palmer e colaboradores, em 1996, concluíram que não há benefícios no incremento de doses de morfina acima de 3,75 mg³⁰. Além disso, o volume de diluente não parece afetar a farmacocinética ou atividade clínica da droga. Em teoria, baixa dose em infusão contínua deveria evitar o pico inicial e subsequente no líquido cefalorraquidiano, levando à analgesia mais consistente, com reduzido número de efeitos colaterais. Leich e colaboradores compararam a administração de 5 mg de morfina em *bolus* com injeção de menores doses seguida de infusão contínua de 0,5 mg por hora. Entre os pacientes que receberam a droga em *bolus*, menos de 50% relataram analgesia excelente e 17% queixaram-se de náusea e vômito. Em contrapartida, pacientes que receberam infusão contínua informaram maior alívio da dor, sem queixas de náuseas ou vômitos³¹.

Nossa Conduta

Em nosso local de atuação, que se constitui de maternidade com atendimento direcionado a pacientes de convênios e particulares, a conduta adotada é a seguinte:

Parto Cesárea

Aplica-se anestesia subaracnóidea com administração de 10 mg de bupivacaína hiperbárica em associação com 10 µg de fentanil e 60 µg de morfina. Com a adição de fentanil na dose supracitada objetiva-se o controle da dor no período em que a morfina ainda não atingiu seu pico de ação. Além disso, faz-se uso de anti-inflamatórios não esteróides durante o período intraoperatório, quando optamos por uma das seguintes drogas: 1) Cetoprofeno 100 mg por via venosa, diluído em pelo menos 100 ml de solução cristalóide ou, 2) Diclofenaco 50 mg por via intramuscular, administrado preferencialmente no

músculo glúteo com a técnica em “Z”, logo após o término da cirurgia. Durante a permanência da paciente na sala de recuperação pós-anestésica, ocorre a administração de dipirona, na dose de 20-30 mg/kg, com dose máxima limitada a 2 gr.

Parto Normal

A técnica anestésica de eleição em nosso serviço é a realização de duplo bloqueio, com o uso de bupivacaína hiperbárica na dose de 2,5 mg, sufentanil 5 µg e morfina 40 µg, pela via subaracnóidea. Quando do uso do cateter de peridural, lança-se mão de solução diluída de bupivacaína na concentração de 0,0625% em bomba de infusão com ritmo de 10 ml/h. Essa infusão deve-se iniciar somente após 15 minutos da administração da medicação no espaço subaracnóideo, para permitir adequada fixação do anestésico local às fibras nervosas, sob risco de ocorrer grande dispersão rostral deste.

A associação do sufentanil e bupivacaína hiperbárica permite a obtenção de uma solução que ainda mantém a característica de ter a sua densidade maior que a do líquido. Isso impede a dispersão cefálica e permite a sua concentração em locais mais baixos da medula espinhal, por onde se transmitem os impulsos dolorosos originários do trabalho de parto. A utilização da morfina na dose de 40 µg se justifica pelo fato de o parto normal se mostrar com intensidade algica muito inferior à demonstrada pelo parto cesárea, com a dor se limitando, freqüentemente, à episiotomia, quando esta é realizada. Além disso, em caso de conversão de parto normal em cesárea, a paciente não estará completamente descoberta do efeito analgésico promovido pela morfina.

É importante ressaltar que não é recomendada a administração desse opióide pela via peridural, no contexto do duplo bloqueio, pois, devido a presença de pertuito nas membranas, há passagem deste fármaco para o espaço subaracnóide de maneira errática e imprevisível. Dessa maneira, a paciente torna-se mais susceptível a sofrer os efeitos colaterais, que podem variar de prurido e retenção urinária à depressão respiratória.

O uso de anti-inflamatórios não esteróides, assim como a dipirona, no parto normal, também é praticado, sendo administrados da mesma maneira que a descrita para o parto cesárea.

Período Pós-Operatório

As condutas estabelecidas para esse período são as mesmas para os dois tipos de parto. Há a manutenção do anti-inflamatório não esteróide em sua posologia adequada, sendo para o cetoprofeno a dose de 100 mg de 8/8 h e para o diclofenaco a dose de 50 mg de 8/8 h. Em adição, ocorre a administração de dipirona na dose de 20-30 mg/kg com dose máxima limitada a 2 g em intervalo de 6/6 h, preferencialmente em horários intercalados ao do anti-inflamatório não esteróide. A mudança que começa a ocorrer nas primeiras 24 horas de pós-operatório é a via de administração, com as medicações inicialmente endovenosas e intramusculares sendo agora administradas por via oral. Essa mudança ocorre baseada na tolerabilidade da paciente em aceitar a dieta sem apresentar intercorrências como náuseas e vômitos.

Analgésicos e Leite Materno

O leite materno é uma suspensão de proteínas e gorduras em solução de carboidratos e minerais, sintetizada pela circulação materna. O leite materno se inicia como colostro por volta da vigésima semana de gestação. O colostro é rico em proteínas e pobre em gorduras quando comparado ao leite materno, e compõe 85% do leite nos 2 a 3 dias após o parto³². Um leite transicional compõe cerca de 85% do leite em torno do terceiro dia. O leite subsequente oscila na sua composição até o dia 14, quando 80% é leite materno propriamente dito, o qual é rico em gordura e com baixo conteúdo de proteína³³.

A excreção de droga pelo leite pode ocorrer quando há ligação às proteínas ou às gorduras do leite. Drogas lipossolúveis são menos propensas a se acumularem no colostro (o qual tem relativamente menor

conteúdo de gordura) do que no leite materno. Dessa maneira, opióides (a maioria deles são bases fracas) têm menor chance de se acumularem no colostro (pH de 7,4) do que no leite materno (pH de 7,0)³⁴.

O ponto crítico pode não ser o conteúdo de droga no leite materno, mas sim o efeito da droga no recém-nascido. O tamanho da absorção sistêmica após administração por via oral, a capacidade da criança em metabolizar e excretar a droga e seus metabólitos deve ser considerada. Se o metabolismo ou excreção é prolongado, a droga que é encontrada em baixas concentrações no leite materno pode se acumular na criança. De maneira geral, pré-termos não toleram drogas, como as crianças de termo, por várias razões: 1) pré-termos têm sistemas orgânicos imaturos, 2) pré-termos têm menos proteínas corporais totais para ligação de drogas, e 3) pré-termos têm menos gordura corporal, o que aumenta a chance de drogas lipossolúveis atingirem o sistema nervoso central³⁵.

O Comitê de Drogas da Academia Americana de Pediatria compilou as drogas que são transferidas pelo leite materno³⁶. Essas drogas são divididas nas seguintes categorias: **categoria 1:** drogas contra-indicadas durante aleitamento materno, **categoria 2:** drogas que necessitam de interrupção temporária do aleitamento, **categoria 3:** drogas compatíveis com o aleitamento materno (Tabela 2).

Os efeitos da medicação materna podem ser minimizados pelo seguimento dos seguintes princípios: 1) evitar administração de drogas com meia-vida plasmática longa, 2) quando possível, re-

Tabela 2 - Analgésicos Sistêmicos e Lactação

Analgésico	Categoria	Relação Plasma:leite	Tolerância no RN
Codeína	3	2,5	Possível acumulação
Fentanil	3	>1	Bem tolerado
Meperidina	3	1,4	Meia-vida prolongada
Morfina	3	0,23-5,07	Possível acumulação
Oxicodona	-	3,4	Sonolência periódica, dificuldade para amamentação
Diclofenaco	3	-	-
Cetoprofeno	3	-	-
Aspirina	3	0,08	Cuidado no RN

tardar a administração da droga para após o ato de aleitamento materno, 3) observar no neonato sinais e sintomas anormais (irritabilidade, alteração do padrão de sono, sonolência, alteração do tono muscular), e 4) quando possível, escolher drogas que tenham o menor potencial para excreção no leite materno e acúmulo no neonato ou aquelas reconhecidamente bem toleradas pelo neonato.

Referências Bibliográficas

- 1 - HAGGARD HW. Devils, Drugs and Doctors: The Theory of the Science of Healing from Medicine Man to Doctor. New York, Harper & Brothers, 1929.
- 2 - CDC/NCHS – Web site de Center for Disease Control and Prevention/ National Center for Health Statistics. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nchs/releases/03news/lowbirth.htm>. Acessado em 01/10/2003.
- 3 - Anuário Estatístico de Saúde do Brasil – 2001 – Introdução Geral. Web site do Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/saude/aplicacoes/anuario2001/index.cfm>. Acessado em 01/10/2003.
- 4 - MARKS RM, SACHAR EJ. Undertreatment of medical inpatients with narcotic analgesics. *Ann Int Med* 1973; 78:173-81.
- 5 - AUSTIN KL, STAPLETON JV, MATHHER LE. Multiple intramuscular injections: A major source of variability in analgesic response to meperidine. *Pain* 1980; 8:47-62.
- 6 - BONICA, J J. Peripheral mechanisms and pathways of parturition pain. *Br. J. Anaesth.*, 1979;51:3S.
- 7 - ABBOUD, T K & cols. Effects of epidural anesthesia during labor on maternal plasma beta-endorphin levels. *Anesthesiology*, 1983; 59:1.
- 8 - ROE BB. Are postoperative narcotics necessary? *Arch Surg* 1963; 87:912-5.
- 9 - CHEN B, KWAN W, LEE C, CANTLEY E. A national survey of obstetric post-anesthesia care in teaching hospitals (abstract). *Anesth Analg* 1993; 76:S43.
- 10 - COUSINS MJ, MATHER LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984; 61:276-310.
- 11 - GOURLAY GK, CHERRY DA, PLUMMER JL, et al. The influence of drug polarity on the absorption of opioid drugs into CSF and subsequent

- cephalad migration following lumbar epidural administration. *Pain* 1987; 31:297-305.
- 12 - BIRNBACH DJ, JOHNSON MD, ARCARIO T, et al. Effect of diluent volume on analgesia produced by epidural fentanyl. *Anesth Analg* 1988, 68:808-19.
- 13 - ROBERTSON K, DOUGLAS MJ, MCMORLAND GH. Epidural fentanyl, with and without epinephrine for postcesarean section analgesia. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32:502-5.
- 14 - GLASS PSA, ESTOK P, GINSBERG B, et al. Use of patient-controlled analgesia to compare the efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration. *Anesth Analg* 1992; 74:345-51.
- 15 - NAULTY JS, DATTA S, OSTHEIMER GW, et al. Epidural fentanyl for postcesarean delivery pain management. *Anesthesiology* 1985; 63:694-8.
- 16 - ROSEN MA, DAILEY PA, HUGHES SC, et al. Epidural sufentanil for postoperative analgesia after cesarean section. *Anesthesiology* 1988; 68:448-52.
- 17 - YOUNGSTROM P, BOYD B, RHOTON F. Complaints of side effects from postcesarean epidural opioid analgesia: Fewer with fentanyl-epinephrine infusion than with morphine bolus (abstract). *Anesthesiology* 1992; 77:A859.
- 18 - COURTNEY MA, HAUCH M, BADER AM, et al. Perioperative analgesia with subarachnoid sufentanil administration. *Reg Anesth* 1992; 74:274-8.
- 19 - DAHLGREN G, HULTSTRAND C, JAKOBSSON J, et al. Intrathecal sufentanil, fentanyl, or placebo added to bupivacaine for cesarean section. *Anesth Analg* 1997;85:1288-93.
- 20 - 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* 1997,85:365-71.
- 21 - NAULTY JS, SEVARINO FB, LEMA MJ, et al. Epidural sufentanil for postcesarean delivery pain management (abstract). *Anesthesiology* 1986;65:A396.
- 22 - TAN S, WHITE PF, COHEN SE. Sufentanil for postcesarean analgesia: Epidural vs. intravenous administration (abstract). *Anesthesiology* 1986;54:A398.
- 23 - SEITMAN DT. Comparison between epidural sufentanil and epidural bupivacaine used for immediate post cesarean section relief in the patient already receiving epidural morphine (abstract). *Anesthesiology* 1990; 73:A989.

- 24 - COUSINS MJ, MATHER LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984;61:276-310.
- 25 - UCHIYAMA A, UEYAMA H, NAKANO S, et al. Low dose intrathecal morphine and pain relief following cesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1994;3:87-91.
- 26 - HUFFNAGLE HJ, NORRIS NC, LEIGHTON BL, et al. A dose-response study of intrathecal morphine for post cesarean section analgesia (abstract) *Anesth Analg* 1997;84:S388.
- 27 - MILNER AR, BOGOD DG, HARWOOD RJ. Intrathecal administration of morphine for elective cesarean section. A comparison between 0,1 mg and 0,2 mg. *Anaesthesia* 1996;87:1-3.
- 28 - PALMER CM, EMERSON S, VOLGOROPOLOUS D, ALVES D. Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology* 1999;90:437-44.
- 29 - FULLER JG, MCMORLAND GH, DOUGLAS MJ, PALMMER L. Epidural morphine for analgesia after cesarean section: A report of 4880 patients. *Can J Anaesth* 1990; 37:636-40.
- 30 - PALMER CM., PETTY JV, NOGAMI WM, et al. What is the optimal dose of epidural morphine for postcesarean analgesia? A dose-response study (abstract). *Anesthesiology* 1996; 85:A909.
- 31 - LEICHT CH, DURKAN WJ, FIANS DH, et al. Postoperative analgesia with epidural morphine: Single bolus vs. Daymate elastomeric continuous infusion technique (abstract). *Anesthesiology* 1990; 73:A931.
- 32 - YAFFE SJ. INTRODUCTION. IN BRIGGS GG, FREEMAN RK, YAFFE SJ, editors. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990:XV.
- 33 - RIORDAN J. Drugs and breast-feeding. In Riordan J, Auerbach K, editors. *Breast-feeding and Human Lactation*. Boston, Jones & Bartlett, 1993:138.
- 34 - FELDMAN S, PICKERING LK. Pharmacokinetics of drugs in humans milk. In Howell RR, Morris FH, Pickering LK, editors. *Human Milk in Infant Nutrition and Health*. Springfield, III, Charles C Thomas, 1986:256-78.
- 35 - LAWRENCE RA. *Breast-feeding: A Guide for the Medical Profession*, 3rd ed. St Louis, Mosby, 1989:263-7.
- 36 - American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994; 93:137-50.

Condutas Analgésicas

Cirurgia Abdominal

Onofre Alves Neto, TSA/SBA*

Introdução

O conhecimento e o tratamento adequados da dor pós-operatória são mais expressivos e mais importantes na cirurgia abdominal, especialmente as do andar superior do abdome (gastrectomia, colecistectomia, hepatectomia, esplenectomia, herniorrafia diafragmática, linfadenectomia retroperitoneal, etc), em função não só do componente doloroso inerente à cirurgia, mas também pelas implicações fisiológicas, como as alterações respiratórias provocadas por essas cirurgias, propiciando o aparecimento de complicações como pneumonias, atelectasias, hipoxemia, etc. Mais importantes ainda são as

* Professor Adjunto de Anestesiologia – Faculdade de Medicina, UFG, Goiânia
Doutor em Medicina – UnB
Responsável pelo CET-SBA do Hospital das Clínicas de Goiânia-GO
Membro do Comitê de Dor da SBA
Diretor Científico da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor – SBED
Certificado de Área de Atuação em Dor pela SBA/AMB

cirurgias em que há abordagem toracoabdominal, como esafogastrectomia, limitando ainda mais o movimento diafragmático.

Várias são as possíveis intervenções cirúrgicas na cavidade abdominal. Podem ser relacionadas ao trato gastrointestinal (gastrectomia, colecistectomia, colectomia, vagotomia, etc); ao trato genito-urinário (cirurgias sobre a bexiga e ureter, prostatectomia a céu aberto, histerectomia, salpingectomia, ooforectomia, etc); sobre os vasos abdominais (aorta abdominal, veia cava inferior, etc), além das cirurgias extra-peritoneais (cirurgias sobre os rins, espaço retro-peritoneal, etc).

Por serem abordadas em outro capítulo deste livro, as intervenções realizadas sob a forma de videolaparoscopia não serão consideradas neste capítulo.

Várias são as formas de analgesia em cirurgia abdominal: a VIA ORAL, geralmente inadequada para a analgesia pós-operatória em cirurgia abdominal. A VIA INTRAMUSCULAR, ainda comum no nosso meio, principalmente em cirurgias pouco invasivas, como a videocolecistectomia. Exatamente por criar o fenômeno de “picos e vales” nos níveis plasmáticos de analgesia, é que esta via tem sido abandonada nos últimos tempos. A VIA VENOSA, seja intermitente ou de maneira contínua, é muito utilizada principalmente para uso de analgésicos simples, como a dipirona e o paracetamol ou os opióides fracos (como o tramadol). A VIA ESPINHAL (subaracnóidea ou peridural), com ou sem a utilização do cateter, provavelmente é a maneira mais eficiente, atualmente disponível, para a analgesia pós-operatória, em cirurgias abdominais, na forma “multimodal” com o uso de anestésicos locais e/ou opióides. Tanto pela via venosa ou pela via espinhal, a analgesia controlada pelo paciente (ACP) vem sendo cada vez mais utilizada nas cirurgias abdominais, como primeira escolha. OS BLOQUEIOS PERIFÉRICOS são outra forma de analgesia pós-operatória, em cirurgia abdominal, principalmente pela aplicação dos bloqueios dos nervos intercostais. A INSTILAÇÃO PERITONEAL de anestésicos locais é citada como uma forma de analgesia pós-operatória, especialmente em cirurgias videoassistidas, entretanto, sua eficácia tem sido questionada. A INFILTRAÇÃO LO-

CAL de anestésicos locais é outra forma de analgesia, quase sempre associada a outras formas de tratamento.

Impactos Fisiológicos da Dor Pós-operatória de Origem Abdominal

Além dos conhecidos aspectos bioquímicos da resposta ao “stress” pela dor pós-operatória, como elevação dos níveis de catecolaminas, hipercoagulabilidade, vasoconstricção coronariana e sistêmica, desvios metabólicos, imunossupressão, são particularmente importantes os impactos da função respiratória no paciente submetido a cirurgia abdominal, especialmente as do andar superior do abdome.

Elevação da frequência respiratória, diminuição dos volumes respiratórios: capacidade vital, volume expiratório forçado (VEF_1) e capacidade residual funcional (CRF) são fenômenos respiratórios freqüentemente observados em cirurgias tóraco-abdominais. O volume corrente é o primeiro parâmetro a se modificar na cirurgia do andar superior do abdômem e é proporcionalmente o mais atingido, dentre as medidas pulmonares. Freqüentemente, diminui de 40 a 60% dos valores pré-operatórios, não voltando ao normal por até 2 semanas no pós-operatório. Igualmente, diminuem o Volume Residual (VR), a CRF e o VEF_1 . Nos pacientes com a recuperação pós-operatória normal, esses parâmetros só retornam a níveis normais, do 7º ao 10º dia pós-operatório.

A mais importante alteração pulmonar pós-operatória parece ser a diminuição da CRF, propiciando o aparecimento de atelectasias e de anormalidades na relação ventilação/perfusão, com a possibilidade de ocorrência de hipoxemia no pós-operatório, principalmente em pacientes debilitados e já acometidos de alterações pulmonares prévias.

Sabidamente, o manuseio adequado da dor pós-operatória, principalmente após cirurgias do abdome superior, é um fator dos mais importantes para o rápido retorno da função respiratória ao normal, assim como para diminuir a morbi-mortalidade de origem pulmonar, nesse grupo de pacientes.

Motilidade Gastrointestinal Pós-operatória

O íleo paralítico é um problema comum que ocorre após cirurgias intra-abdominais e é causado pela falta de motilidade do lado esquerdo do cólon. A presença de íleo tem várias implicações fisiológicas, desde a demora na absorção de nutrientes e drogas, assim como provocando distensão abdominal, desconforto ao paciente e aumentando o tempo de permanência no hospital no pós-operatório.

Vários são os fatores que inibem a motilidade gastrointestinal, destacando-se os reflexos gerados pelo sistema nervoso autônomo simpático e os mediados via receptores agonistas m, óxido nítrico, substância P, peptídios intestinais vasoativos e o fator relacionado à corticotrofina¹. Estudos experimentais, em ratos, mostram que os agonistas dos receptores opióides k revertem a inibição do trânsito gastrointestinal, de maneira dose-dependente². Por outro lado, a administração de metoclopramida, cisaprida³ e eritromicina⁴ não se mostrou efetiva no tratamento do íleo paralítico.

Usados durante a anestesia para cirurgia abdominal, tanto os agentes inalatórios⁵ como os opióides⁶ causam redução na motilidade gastrointestinal. Cada vez mais, nos dias atuais, se dá maior importância ao tipo de analgesia pós-operatória, pós-cirurgia abdominal que possa influenciar no retorno mais rápido da motilidade gastrointestinal^{7,8}. Na anestesia atual, as principais opções para analgesia pós-operatória em cirurgia abdominal são o uso de analgesia peridural e opióides via sistêmica⁹. Em artigo de revisão publicado em 1998, demonstrou-se que o retorno da motilidade gastrointestinal ocorre mais precocemente nos pacientes que recebem a analgesia peridural, quando comparados com os que recebem os opióides via sistêmica¹⁰. Vários parâmetros são levados em conta nessa avaliação, como o tempo de aparecimento dos primeiros ruídos hidroaéreos, tempo da primeira passagem de flatos ou fezes, tempo de trânsito dos marcadores radioopacos e o tempo de trânsito do bário. Também deve-se levar em conta que o retorno da motilidade gastrointestinal é mais tardio nos pacientes que recebem morfina peridural torácica, quando comparados com os pacientes que recebem apenas bupivacaína peridural,

para a analgesia pós-operatória em cirurgia abdominal¹⁰. Acredita-se que a analgesia peridural torácica provoque o bloqueio dos nervos eferentes simpáticos toracolombares inibitórios, em oposição à estimulação da atividade parasimpática, via eferentes craniosacrais. Além disto, há o bloqueio dos impulsos nervosos aferentes nociceptivos, com a diminuição das catecolaminas endógenas circulantes e a conseqüente diminuição da necessidade de se empregar agentes opióides na analgesia.

Na idéia da abordagem multimodal da analgesia pós-operatória, embora haja falta de evidências para a eficácia da analgesia peridural na prevenção do íleo pós-operatório¹¹, parece ser consenso que a analgesia peridural deve ser usada com essa intenção, permitindo o retorno à nutrição oral mais precocemente, assim como a mobilização mais rápida¹². Há a observação de que a cirurgia minimamente invasiva facilita a recuperação pós-operatória e minimiza a morbidade e duração do período de internação do paciente¹³. A experiência moderna da cirurgia laparoscópica, para abordagem intra-abdominal, como descrito em outro capítulo deste livro, mostra que a ocorrência do íleo paralítico pós-operatório, após colectomia, é menor, quando a cirurgia é feita por laparoscopia do que pela cirurgia convencional, via laparotomia¹⁴.

Desde a primeira descrição do aparecimento do íleo paralítico, em 1932¹⁵, o seu tratamento é de suporte, e muito pouco mudou, além da colocação da sonda nasogástrica e sua aspiração. Essa descompressão do estômago, ao lado da hidratação endovenosa e reposição de eletrólitos, permanece como a terapia recomendada para o íleo paralítico^{16,17}. Só mais recentemente¹⁸ se observou que a analgesia peridural pode, significativamente, diminuir o tempo do íleo pós-operatório. Estima-se até que haja um custo aproximado de cerca de \$1.500,00 por paciente ou de até \$750.000.000,00 por ano, devido ao íleo, pela morbidade por ele provocada, aumentando o tempo de hospitalização, nos Estados Unidos¹⁷.

No estudo da fisiopatologia da motilidade gastrointestinal, já há mais de 100 anos demonstrou-se que a abertura da cavidade peritoneal e a manipulação do intestino resultam na inibição da atividade contrátil

gastrointestinal de cachorros¹⁹, igualmente demonstrado em gatos²⁰ e em camundongos²¹.

A estimulação parasimpática aumenta a motilidade gastrointestinal, sendo que existe um predomínio da atividade simpática inibitória, de maneira fisiológica. Assim, o bloqueio dos nervos esplâncnicos ou a raquianestesia resultam no aumento da motilidade ou na inibição do desenvolvimento do íleo paralítico, sendo que a vagotomia tem pouco efeito no aparecimento desse íleo. Embora o controle pelo sistema nervoso autônomo seja o principal mecanismo para a motilidade intestinal, diversos fatores podem influenciar a fisiologia gastrointestinal, tanto em humanos como em animais. A Tabela 1 sumariza alguns destes efeitos.

Tabela 1 - Fatores que Alteram a Motilidade Gastrointestinal

↑ MOTILIDADE	↓ MOTILIDADE
Estimulação parasimpática	Estimulação simpática
Bloqueio nervos esplâncnicos	Dor
Raquianestesia	Opióides
Anestesia epidural	Óxido nitroso
Bloqueio α -adrenérgico	Anestésicos inalatórios
Bloqueio β -adrenérgico	Vasopressina
Agonistas colinérgicos	Administração catecolaminas
Agentes anticolinesterásicos	↑ catecolaminas endógenas
Anestésicos locais	(EV)

Sabe-se que os anestésicos inalatórios diminuem a motilidade gastrointestinal, mas que a recuperação dessa mobilidade ocorre alguns minutos após a cessação da administração dos anestésicos inalatórios²². Portanto, não se acredita que os anestésicos inalatórios sejam os responsáveis pela diminuição da motilidade gastrointestinal, no período pós-operatório.

Por outro lado, o óxido nítrico parece ter efeitos mais duradouros na motilidade gastrointestinal do que os anestésicos inalatórios²³.

A infusão endovenosa de lidocaína diminui a duração do tempo de íleo pós-operatório, em humanos²⁴. Em estudo duplo-cego de pacientes submetidos a colecistectomia, a passagem de contraste radiopaco marcado no cólon foi significativamente mais rápida nos pacientes que receberam lidocaína endovenosa (100 mg, em *bolus*, antes da anestesia, seguido de infusão venosa de 3 mg/min, durante 24 horas), quando comparados com pacientes que receberam soro fisiológico nas mesmas condições. Acredita-se que a lidocaína sistêmica reduza a irritação peritoneal pós-operatória, com a conseqüente supressão dos reflexos gastrointestinais inibitórios. Nesse mesmo trabalho, observou-se que os pacientes que receberam lidocaína também receberam menor dose de opióides no pós-operatório, sendo esta uma outra explicação do retorno mais rápido do íleo paralítico.

Anestesia Peridural – Riscos e Benefícios

A etiologia da deiscência da anastomose, após cirurgia colorretal inclui inúmeros fatores, relacionados diretamente ao paciente, como anemia ou a presença de doenças concomitantes, relacionados diretamente à cirurgia, como o preparo do intestino e a habilidade cirúrgica na confecção das anastomoses, além de fatores relacionados à anestesia e ao controle da dor pós-operatória. Para nós, anesthesiologistas, a importância clínica relevante é a relação que possa existir entre a analgesia pós-operatória e a possibilidade de deiscência da sutura.

Quando se administra atropina + prostigmina, para reversão dos efeitos dos relaxantes musculares, com o paciente tendo recebido anestesia peridural associada à anestesia geral, observa-se significativo aumento na motilidade do intestino, em contraste, quando a mesma reversão com atropina e prostigmina é feita sem que o paciente tenha recebido anestesia peridural associada à anestesia geral²⁵, podendo colocar em risco a anastomose coloretal no pós-operatório imediato²⁵.

Existe publicação de apenas 3 casos^{26,27}, em que houve a ruptura da anastomose do colo durante ou imediatamente após a anestesia

peridural e com o uso de drogas anticolinesterásicas. Nenhum dos 3 casos envolveu o uso de prostigmina. Em apenas um estudo²⁸, demonstrou-se, estatisticamente, elevação do risco de deiscência da anastomose do colo associado ao uso da anestesia peridural. No entanto, as evidências clínicas e experimentais mostram que a anestesia e analgesia por via peridural são seguras para pacientes que se submetem à ressecção do intestino, com posterior anastomose.

Demonstra-se que a anestesia e analgesia peridural, pelo seu efeito de aumentar o fluxo sanguíneo para o cólon, melhora as condições de cicatrização da anastomose²⁹.

Estudos experimentais comprovam a segurança da analgesia, por via peridural, após anastomose do intestino³⁰. Usando 21 porcos, para ressecção coloretal e posterior anastomose, administrou-se solução peridural com bupivacaína, morfina ou salina, durante 48-72h, no período pós-operatório. Analisou-se o tempo de trânsito intestinal, ao nível do colo, avaliado através de marcadores radiopacos e radiografias em série, verificando-se que esse tempo foi acelerado com a bupivacaína (3,9 dias) e a morfina (4 dias), quando comparado com a infusão de solução fisiológica no espaço peridural (6 dias), sem haver, no entanto, diferenças significativas no fluxo sanguíneo e na pressão intralumem, não ocorrendo qualquer tipo de complicação no nível da anastomose do intestino³⁰.

Outro estudo³¹ demonstrou efeitos benéficos da anestesia peridural no íleo, quando se analisou o tempo de recuperação da motilidade gastrointestinal em ratos, após um período de isquemia por 30 minutos. A injeção de lidocaína peridural promoveu rápida resolução do íleo, após esse período de isquemia, quando se comparou com a injeção de soro fisiológico no espaço peridural (60,3% x 30,9%).

Estudo publicado em 1978, na Inglaterra³², analisando prontuários de pacientes submetidos a anastomoses do intestino grosso e que receberam raqui + anestesia geral superficial, anestesia peridural + anestesia geral superficial ou unicamente anestesia geral, quando a analgesia pós-operatória foi feita com narcóticos sistêmicos, observou que o íleo pós-operatório precoce ou tardio (antes ou depois do

4º dia de pós-operatório, respectivamente) ocorreu em 11,6% (precoce) e 11,6% (tardio), nos pacientes do grupo da raqui; em 12,0% e 4,0%, no grupo da anestesia peridural e em 19,2% e 23,1%, no grupo da anestesia geral unicamente. Nesse mesmo estudo, observou-se que houve deiscência da anastomose, em 7,0% dos pacientes do grupo da raqui; em 8,0% do grupo da peridural e em 23,1%, no grupo que recebeu apenas anestesia geral. Embora não se tenha conseguido demonstrar diferença estatisticamente significativa, os autores concluem que tanto a raqui como a peridural devem ter efeitos benéficos nas anastomoses, já que os outros fatores foram iguais, nos três grupos do estudo.

Tabela 2 - Efeitos da Anestesia Epidural Torácica Sobre a Motilidade Gastrointestinal

Bloqueio dos estímulos nociceptivos aferentes
Bloqueio dos nervos simpáticos eferentes toraco-lombares
Redução da necessidade de opióides no pós-operatório
Predomínio da atividade parassimpática
Elevação do fluxo sanguíneo gastrointestinal
Absorção sistêmica dos anestésicos locais

Tem-se, então, conforme visto na Tabela 2, que a anestesia e analgesia por via peridural torácica podem promover vários efeitos desejáveis sobre a motilidade gastrointestinal.

Analgesia por Via Peridural Comparada com a Via Sistêmica

Vários estudos comparam a analgesia peridural com a analgesia via sistêmica, com respeito à recuperação pós-operatória da função gastrointestinal^{33-48, 28}. Na avaliação em que o cateter peridural foi colocado acima de T12, a função gastrointestinal se recupera mais rapidamente com analgesia por via peridural do que quando são usados analgésicos, por via sistêmica. Em nenhum caso, mesmo quando

se coloca o cateter peridural abaixo de T12, a analgesia via sistêmica promoveu maior rapidez da recuperação da motilidade gastrointestinal, evidenciando a superioridade da analgesia por via peridural com essa finalidade.

Mesmo em pacientes com obesidade mórbida, submetidos à gastroplastia, quando se compara os efeitos da morfina peridural torácica(T8) com a morfina IM, administrada S.O.S. (quando requisitada pelos pacientes), a analgesia pós-operatória foi melhor com a morfina peridural, usando-se doses significativamente menores de morfina³⁶. A função intestinal, avaliada pelo aparecimento dos primeiros ruídos hidroaéreos ou fezes, foi recuperada muito mais rapidamente com o uso da morfina, por via peridural, da mesma maneira em que o tempo de internação foi significativamente menor ($7,1 \pm 0,3$ dias) com a morfina peridural do que com a morfina por via intramuscular ($9,0 \pm 0,6$ dias).

Efeitos da Função Gastrointestinal com o uso de Anestésicos Locais ou Opióides, por Via Peridural

Várias publicações avaliaram a função gastrointestinal, no período pós-operatório, comparando o uso de anestésicos locais (AL) por via peridural com agentes opióides, pela mesma via^{48-51, 37, 30, 43}. Nos casos em que o cateter peridural foi posicionado acima de T12, a motilidade gastrointestinal foi mais rápida, com o uso de anestésicos locais, quando se compara com a administração de opióides, ambos por via peridural.

Usando uma técnica de absorção do acetaminofeno, como medida da velocidade do esvaziamento gástrico, em voluntários humanos, após a injeção peridural ao nível de T4 ou de 4 mg de morfina ou de bupivacaína a 0,5%, em dose suficiente para atingir o bloqueio sensitivo ao nível de T6-T10, Thoren e Wattwil⁴⁸ observaram que a analgesia peridural com a morfina retardou significativamente o tempo de esvaziamento gástrico, quando comparado com o uso da bupivacaína, por via peridural, em que a velocidade desse esvaziamento foi igual ao grupo-controle.

Em pacientes submetidas à histerectomia abdominal, a analgesia peridural com bupivacaína promoveu melhor alívio da dor, o aparecimento mais precoce de ruídos hidroaéreos e de fezes, assim como a administração mais precoce de líquidos e comida, por via oral⁵⁰, quando se comparou com a administração da morfina peridural, na dose de 4 mg.

Em contraste, noutro estudo em que se compararam os efeitos da analgesia peridural, com bupivacaína associada à morfina, com a administração única desta, em *bolus*, por via peridural, verificou-se que não houve diferenças na motilidade do cólon, avaliada através do aparecimento dos primeiros ruídos hidroaéreos, da eliminação de fezes e através de marcadores radiopacos⁵¹.

Quanto à Analgesia Sistêmica com Meperidina X Morfina

Existe certa controvérsia em saber qual é o melhor opióide para promover a analgesia pós-operatória e os seus efeitos sobre a possibilidade de deiscência da sutura intestinal.

Estudos publicados em 1978 e em 1989, pelo mesmo autor^{52,53}, em que a morfina e a meperidina foram administradas por via IM, sob demanda (SOS), sugeriram que a incidência de deiscência da anastomose foi mais comum em pacientes que receberam morfina do que os que receberam meperidina. Já a morfina, por via EV ou IM, mostrou o dobro de frequência de contrações do cólon⁵⁴ e elevação da pressão intraluminal, principalmente nos pacientes com doença diverticular⁵⁵. Já a meperidina diminuiu essa pressão intraluminal, no nível do colon⁵⁵.

Estudo de 2000, em que doses equivalentes de morfina ou meperidina, em analgesia controlada pelo paciente (ACP), por via venosa, mostrou que não houve diferença na incidência de deiscência das anastomoses⁵⁶. Uma possível explicação é a de que, nos estudos iniciais, o uso de morfina, por via IM, era associado com níveis plasmáticos mais elevados do que ocorre quando se usa a ACP, que teria menor tendência de formação de anéis de contração, no nível dos intestinos.

Outras Alternativas para Administração de Drogas

Em cirurgia intra-abdominal, a paralisia da função gastrointestinal dificulta e impede a absorção de drogas pela via oral, sendo mandatório se evitar a via oral no pós-operatório imediato de cirurgias maiores, para o alívio da dor pós-operatória, até que haja o retorno da motilidade gastrointestinal, habitualmente avaliada através da presença de ruídos hidroaéreos ou a presença de eliminação de fezes.

Além da sua ineficácia clínica, a administração de várias doses de analgésicos que não são absorvidos pelo trato gastrointestinal paralisado pode levar à absorção maior, quando há recuperação da movimentação intestinal, podendo levar à toxicidade aguda do medicamento⁵⁷. Casos de obstrução intestinal, dor abdominal severa ou a presença de náuseas e/ou vômitos no pós-operatório são exemplos em que outras vias de administração de drogas analgésicas são necessárias. Geralmente, a via endovenosa é a alternativa preferida por muitos.

No entanto, em situações específicas, como procedimentos de curta duração ou condições em que a administração endovenosa pode aumentar o tempo de hospitalização, outras vias de administração podem ser utilizadas.

Cada vez mais, vias alternativas de administração de analgésicos e/ou sedativos são pesquisadas, como as vias intranasal, através da mucosa oral, transdérmica ou a via retal.

A Via Intranasal

Sabemos que a mucosa do nariz tem uma irrigação sangüínea rica, podendo levar à rápida absorção de algumas drogas. Os anestesiológicos são familiarizados com a administração de midazolam, pela mucosa nasal, especialmente em crianças, como medicação pré-anestésica, ocorrendo uma absorção rápida. Estudando pacientes adultos, sem rinite ou obstrução nasal, verificou-se que o tempo para se atingir o pico da concentração arterial do midazolam foi de 14 minutos, após a administração de 0,15 mg/kg através de spray nasal⁵⁸. Há

que se levar em consideração, também, que a administração intranasal de midazolam pode ser desagradável, pelo seu sabor amargo, levando a episódios de espirros e choros⁵⁹.

Os efeitos irritantes, observados com o midazolam, não parecem ocorrer com a administração de opióides, via intranasal⁶⁰. Em pacientes com câncer, a administração de fentanil 20 mg, através de spray, mostrou ser tolerável, promovendo analgesia rápida, em cerca de 10 min⁶¹. Em estudos com voluntários humanos, a administração de fentanil 54 mg, intranasal, produziu uma concentração máxima, em 5 minutos, com biodisponibilidade de 71%, demonstrando a boa absorção por essa via⁶².

Embora não seja uma via de administração convencional, estudos admitem a possibilidade desta ser uma via de administração de drogas, controlada pelo próprio paciente⁶³. Outros opióides, como a oxicodona, têm sido investigados quanto à sua administração por via intranasal⁶⁴, mostrando igualmente rápida absorção, mas com grande variação entre os indivíduos, sugerindo que cuidados devem ser tomados para se evitarem efeitos colaterais importantes, como a depressão respiratória.

A Via Trans-mucosa Oral

Na cavidade oral, a mucosa bucal e a mucosa sublingual são sítios comuns de absorção de drogas. Ambas são não-queratinizadas, mas a mucosa sublingual é mais permeável do que a bucal, sendo relativamente móvel e constantemente lavada pela saliva. A via sublingual seria mais apropriada para a absorção rápida de drogas, enquanto a mucosa oral seria mais indicada para uma absorção contínua⁶⁵.

Das drogas analgésicas administradas pela via mucosa oral, o fentanil é a mais estudada. Por ser um método não-invasivo, tem sido utilizado em analgesia, em crianças submetidas a procedimentos dolorosos⁶⁶, como punção lombar ou aspiração da medula óssea, sob a forma de pirulito, apresentação esta ainda não disponível no Brasil. Observam-se, por esta via de administração do fentanil, pacientes com maiores níveis de sedação do que o grupo placebo,

embora sem maior incidência de vômitos ou desaturação de oxigênio no período pré-operatório⁶⁷. Os efeitos da administração do fentanil, pela via trans-mucosa oral, têm sido avaliados também em adultos^{68,69}.

Também o midazolam, administrado por via sublingual, foi estudado, mostrando níveis de sedação satisfatória em 52%, com uso de 0,5 mg/kg, e de 64%, com a dose de 0,75 mg/kg⁷⁰.

Via Transdérmica

A via transdérmica, para administração de drogas, tem sido avaliada principalmente no manuseio da dor crônica, sendo útil em pacientes com dor de câncer ou com pancreatite crônica⁷¹, em que a presença de náuseas, vômitos e disfagia podem dificultar a administração por via oral. O fentanil tem sido utilizado e avaliado também por esta via.

A velocidade de absorção do fentanil, via transdérmica, é proporcional à área de superfície da pele em que a droga é exposta, sendo que, atualmente, os “*patches*” de fentanil podem liberar a substância na dose de 25, 50, 75 ou 100 mg/h⁻¹. A principal observação é a de que o início de ação do fentanil, por essa via de administração, é prolongado, necessitando-se de 17 a 48 horas para se atingir a concentração plasmática máxima da droga⁷², sendo, por isso mesmo, não indicado para o tratamento da dor aguda.

Mais recentemente, a cetamina transdérmica mostrou ser útil como co-adjuvante no tratamento da dor pós-operatória de cirurgia ginecológica, quando administrada na dose de 25 mg por cada 24 horas, sem a associação com sintomas alucinógenos⁷³.

Via Retal

Tradicionalmente, a via retal é particularmente útil quando a via oral não pode ser utilizada. Supositórios de morfina, administrados a pacientes com câncer, 2 vezes por dia, durante 5 dias, mostraram dar analgesia equivalente à mesma dose, administrada por via oral⁷⁴.

Quando se compara os resultados da administração de morfina por via retal, comparados com a via oral, verifica-se que aquela produz maior biodisponibilidade da droga, com a concentração plasmática máxima após a administração atingida em torno de 4 horas.

A via retal é freqüentemente utilizada por nós, anesthesiologistas, para tratamento da dor, principalmente em crianças, em que o uso de paracetamol mostrou-se seguro, sem evidências de concentrações tóxicas⁷⁵. O paracetamol por via retal, igualmente é útil, em pacientes adultos, para alívio da dor pós-operatória⁷⁶.

O diclofenaco, sob a forma de supositórios, é comumente usado para tratamento da dor aguda e crônica. Estudos em voluntários mostram que a administração de 50 mg de diclofenaco, via retal, tem maior biodisponibilidade quando se compara a mesma dose, por via oral. Uma outra vantagem do diclofenaco, via retal, é que esta concentração plasmática máxima é atingida mais rapidamente do que a via oral (0,62 x 1,58 h)⁷⁷.

Controvérsias

Quando se compara a eficácia analgésica em grandes cirurgias abdominais (colectomia, colecistectomia, colostomia, gastrectomia, esplenectomia), com o uso de antiinflamatórios nãoesteroidais isolados, em conjunto ou com analgesia controlada pelo paciente (ACP), por via intravenosa, ou com a injeção intermitente de morfina, por via peridural, em 358 pacientes tratados num Serviço de Dor Aguda, em Israel, verificou-se que os índices de dor, através da EAV (escala análogo visual), foram muito menores nos pacientes que receberam a morfina peridural. A freqüência de náuseas e/ou vômitos foi a mesma nos 3 grupos estudados, sendo que, no entanto, a freqüência de prurido pós-operatório foi maior no grupo da morfina peridural. A análise do custo hospitalar e da satisfação do paciente, quanto ao manejo da dor pós-operatória, não mostrou diferença estatisticamente significativa, em relação aos 3 grupos estudados⁷⁸.

Outra avaliação da eficácia da analgesia peridural, em 915 pacientes de alto risco, definidos como aqueles em que uma ou mais co-

morbidades estavam presentes, submetidos a grandes cirurgias abdominais, demonstrou não haver diferença nos resultados entre os pacientes que receberam analgesia peridural, comparados com os que receberam opióides via EV. Houve apenas uma pequena redução na duração da ventilação pós-operatória, nos pacientes submetidos à cirurgia da aorta abdominal, no grupo que recebeu a analgesia peridural, comparados com o grupo controle. Os autores concluíram que não houve benefício com a aplicação da analgesia peridural, nos pacientes de alto risco, sem influência na morbidade ou na mortalidade desses pacientes⁷⁹.

Uma outra controvérsia importante é saber qual o nível adequada de bloqueio segmentar, com o uso da anestesia peridural, associada à anestesia geral, para grandes cirurgias abdominais. Analisando 59 pacientes em que, em um grupo, o cateter peridural foi colocado entre T₇-T₈ ou T₈-T₉, para cirurgias do andar superior do abdome; e noutro foi colocado em T₉₋₁₀ ou T₁₀-T₁₁, para cirurgias do andar médio ou inferior do abdome, seguido da anestesia geral com propofol e N₂O, os autores observaram que, em 50% dos pacientes do grupo T₇₋₉ e 29% dos pacientes do grupo T₉₋₁₁, os níveis analgésicos alcançaram C₃ ou acima, e que os níveis de analgesia estavam entre C₃ e S₃, ao final da cirurgia, em 28% do primeiro grupo e em 29% do segundo grupo, no momento do despertar da anestesia⁸⁰. Nesse mesmo estudo, a idade não foi um bom indicador do nível de analgesia a ser considerado. Concluíram que é importante se definir o nível de colocação do cateter peridural em relação ao tipo de cirurgia, assim como a necessidade de grandes doses de anestésicos locais, para se suprimir efetivamente a resposta endócrino-metabólica nas cirurgias do andar superior do abdome.

Numa meta-análise recentemente publicada, avaliando dados de 1966 a 2002, em que nos critérios de inclusão constavam estudos comparando a eficácia da analgesia pós-operatória peridural *versus* opióides por via parenteral, os autores analisaram 1404 publicações, das quais 100 preenchiam os requisitos exigidos, concluindo que a analgesia peridural foi melhor do que os opióides por via parenteral, quando se comparou dia-a-dia do pós-operatório e a incidência de efeitos adversos⁸¹.

Outro estudo sobre a qualidade do alívio da dor pós-operatória, após grandes cirurgias, comparou a analgesia por via peridural com a intravenosa, em 2696 pacientes, durante um período de 5 anos, em que os pacientes foram prospectivamente monitorizados e a dor avaliada com a aplicação da EAV (escala análogo-visual) de 0 a 10, tanto nas condições de repouso como nas de mobilização. Foram analisados ainda a duração do tratamento, presença de depressão respiratória, sedação, alucinações, confusão mental, náuseas e vômitos, prurido, ortostatismo, fraqueza nas pernas e insuficiência do alívio da dor pós-operatória. A analgesia peridural foi utilizada em 1670 pacientes e o uso de morfina, via intravenosa, foi feito em 1026 pacientes. Os pacientes com analgesia peridural tiveram menos dor, tanto em condições de repouso como durante a mobilização. Efeitos adversos como fraqueza nas pernas e prurido foram mais comuns neste grupo, enquanto, depressão respiratória, sedação, alucinações e confusão mental foram mais comuns no grupo tratado por via intravenosa. Concluíram os autores que a via peridural deve ser preferida no tratamento da dor pós-operatória de grandes cirurgias⁸².

Outro estudo, utilizando 5628 pacientes de um grande hospital de ensino, para análise dos resultados da analgesia peridural, determinou a incidência de sucesso, falhas e complicações associadas a essa forma de analgesia pós-operatória. A maioria dos pacientes recebeu infusão de bupivacaína 0,1% com hidromorfina 20 mg/cm³, sendo que pacientes idosos receberam apenas solução de bupivacaína 0,1% ou associada com fentanil na dose de 2 mg/cm³. No pós-operatório, as infusões via peridural foram selecionadas, ajustadas ou terminadas, recebendo as seguintes definições: término da analgesia peridural foi definida como sucesso, se a infusão foi continuada até não haver mais necessidade da analgesia peridural; ou como falha, se a infusão foi descontinuada devido a problemas com o cateter; ou ainda se o tratamento não pôde ser continuado. 22% dos pacientes tiveram o cateter removido prematuramente devido a problemas técnicos com o cateter ou devido a outros problemas com o tratamento como todo, que não puderam ser resolvidos. Quase 70% das falhas

técnicas foram devidas ao deslocamento do cateter. Outros problemas envolveram cerca de 8% dos pacientes, em que o principal deles foi a analgesia insuficiente a despeito dos cateteres estarem bem posicionados; concluindo os autores sobre a importância da manutenção de normas e rotinas de cuidados e de identificação de problemas no pós-operatório, quando se utiliza a via peridural para administração de analgesia ⁸³.

Outros autores publicaram sua experiência de analgesia pós-operatória com o uso espinal de opióides durante 7 anos, também em hospital universitário, nos Estados Unidos, resultando num alto nível de satisfação da qualidade da analgesia pelos pacientes e uma baixa incidência de efeitos colaterais e complicações. Esses efeitos colaterais foram mais pronunciados com o aparecimento de prurido (em 37% dos pacientes), enquanto a depressão respiratória foi detectada em 3%, pela monitorização e pela observação da enfermagem, e sempre revertida com o uso da naloxona. Não encontraram qualquer caso de óbito, lesão nervosa, infecções do sistema nervoso central ou complicações relacionadas ao uso da naloxona. Cefaléia pós-raqui foi vista em 0,54% dos pacientes e a necessidade de tampão sangüíneo, via peridural, foi encontrada em 0,37% ⁸⁴.

Uma questão importante em relação à qualidade da analgesia pós-operatória, assim como na anestesia como um todo, diz respeito ao custo da prática anestésica e analgésica. Se é importante nos países considerados mais ricos, imagine-se sua importância em situações economicamente menos favoráveis. Nesse particular, o uso de drogas opióides é parte integrante na analgesia pós-operatória, mas deve-se ressaltar que o aparecimento dos seus efeitos adversos eleva o custo do tratamento ^{85,86}.

Em estudo da melhor evidência na prática da anestesia, a prevenção da dor pós-operatória com o uso intraoperatório de bloqueios sobre o neuroeixo é a forma mais importante para reduzir algumas complicações pós-operatórias, principalmente relacionadas à incidência de mortalidade, a fenômenos trombo-embólicos, à necessidade de transfusões e à depressão respiratória ⁸⁷.

Conclusões

A cirurgia abdominal pode comprometer a função gastrointestinal, levando à maior morbidade e ao retardo da recuperação do paciente. O tratamento adequado da dor pós-operatória, pós-cirurgia abdominal, assim como a prevenção do refluxo gastroesofágico e da aspiração do conteúdo gástrico, do tratamento das náuseas e/ou vômitos pós-operatórios, do íleo paralítico e da deiscência de anastomoses são medidas importantes para adequar a recuperação do paciente. Vias alternativas à via oral, para administração de analgésicos e de outras substâncias, também são importantes de serem lembradas e analisadas pelos anestesiólogistas, no manuseio da dor pós-operatória.

A analgesia pós-operatória, através da via peridural torácica, tem efeitos benéficos no tratamento da dor pós-operatória, com melhor recuperação da função intestinal após cirurgias abdominais de grande porte, sendo que a via peridural lombar não é constantemente efetiva.

O uso de anestésicos locais associados às drogas opióides parece ser mais efetivo do que usando unicamente agentes opióides, por esta via, com menor incidência de efeitos adversos.

A dose ideal, assim como o modo de sua administração por via peridural (quando iniciar, por quanto tempo continuar, etc), ainda merecem novos estudos para sua determinação final.

Diversos trabalhos mostram a necessidade de se instalar serviços de Dor Aguda, principalmente nos hospitais de maior porte, com a finalidade de organizar, ensinar e praticar a analgesia pós-operatória com mais atenção e cuidados, com a difusão de técnicas multimodais de analgesia e principalmente incentivar técnicas de reabilitação, com o devido alívio da dor pós-operatória⁸⁸⁻⁹⁵.

A utilização de conhecidas drogas analgésicas como a cetamina, dentro de novas formas de administração, através da via peridural ou da via transdérmica, parece ser um capítulo importante no futuro do tratamento da dor pós-operatória⁹⁶.

A necessidade de um modelo animal de dor pós-operatória é motivo de estudos e de preocupação, como forma de mais rapida-

mente se chegar a conclusões que possam melhor servir ao ser humano⁹⁷, já que, até o momento, tem sido, às vezes, difícil de se comprovar a melhoria na qualidade do tratamento desse tipo de dor⁹⁸.

Não há dúvida de que, nos anos recentes, os profissionais da área de saúde têm mudado sua percepção e sua educação no que se refere às necessidades de melhor cuidar da dor pós-operatória⁹⁹, não só com relação aos recentes conhecimentos sobre a fisiopatologia da dor aguda^{100,101}, mas, principalmente, quanto à forma de se organizarem para melhor atender a essa necessidade¹⁰². Até a análise de possíveis fatores preditivos da dor pós-operatória, através de escalas, tem sido sugerida em trabalhos recentes¹⁰³.

Referências Bibliográficas

- 1 - HOLTE K, KEHLET H – Postoperative ileus. *Br J Surg* 2000, 87:1480-1493
- 2 - FRIESE N, CHEVALIER E, ANGEL F, PASCAUD X, JUNIEN JL, DAHL SG, REVIERE PJ – Reversal by kappa-agonists of peritoneal irritation-induced ileus and visceral pain in rats. *Life Sci* 1997, 60:625-634
- 3 - BUNGARD TJ, KALE-PRADHAN PB – Prokinetic agents for the treatment of postoperative ileus in adults: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 1999, 19:416-423
- 4 - SMITH AJ, NISSAN A, LANOUILLE NM, SHI W, GUILLEM JG, WONG WD, THALER H, COHEN AM – Prokinetic effect of erythromycin after colorectal surgery: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Dise Colon Rectum* 2000, 43:333-337
- 5 - OGILVY AJ, SMITH G – The gastrointestinal tract after anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1995, 12:35-42
- 6 - CALI RL, MEADE PG, SWEANSON MS, FREEMAN C – Effect of morphine and incision length on bowel function after colectomy. *Dise Colon Rectum* 2000, 43:163-168
- 7 - STEINBROOK RA – Epidural anesthesia and gastrointestinal motility. *Anesth Analg* 1998, 86:837-844
- 8 - TOYODA Y, ASANO S, KATSUMATA K, KIYAMA S – Combined extensive epidural/light general anesthesia for major abdominal surgery: what is the adequate segmental blockade? *Anesthesiology* 2003, A1067

- 9 - NG A, SMITH G – Anesthesia and the gastrointestinal tract. *J Anesth* 2002, 16:51-64
- 10 - STEINBROOK RA – Epidural anesthesia and gastrointestinal motility. *Anesth Analg* 1998; 86:837-844
- 11 - NEUDECKER J, SCHWENK W, JUNGHANS T, PIETSCH S, BOHM B, MULLER JM – Randomised controlled trial to examine the influence of thoracic epidural analgesia on postoperative ileus after laparoscopic sigmoid resection. *Br J Surg* 1999, 86:1292-1295
- 12 - BRODNER G, VAN AKEN H, HERTLE L, FOBKER M, Von ECKARDSTEIN A, GOETERS C, BUERKLE H, HARKS A, KEHLET H – Multimodal perioperative management – combining thoracic epidural analgesia, forced mobilisation and oral nutrition – reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesth Analg* 2001, 92:1594-1600
- 13 - BASSE L, HJORT JAKOBSEN D, BILLESBOLLE P, WERNER M, KEHLET H – A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection. *Ann Surg* 2000, 121:51-57
- 14 - SCHWENK W, BOHM B, HAASE O, JUNGHANS T, MULLER JM – Laparoscopic versus conventional colorectal resection: a prospective randomised study of postoperative ileus and early postoperative feeding. *Langenbecks Arch Chir* 1998; 383:49-55
- 15 - WANGENSTEEN OH – The early diagnosis of acute intestinal obstruction with comments on pathology and treatment: with a report on successful decompression of three cases of mechanical small bowel obstruction by nasal catheter siphonage. *West J Surg Obstet Gynecol* 1932; 40:1-17
- 16 - HEIMBACH DM, CROUT JR – Treatment of paralytic ileus with adrenergic neuronal blocking drugs. *Surgery* 1971; 69:582-587
- 17 - LIVINGSTON EH, PASSARO EP – Postoperative ileus. *Dig Dis Sci* 1990; 35:121-132
- 18 - LIU S, CARPENTER RL, NEAL JM – Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82:1474-1506
- 19 - CANNON WB, MURPHY FT – The movement of the stomach and intestine in some surgical conditions. *Ann Surg* 1906; 43:512-536
- 20 - CANNON WB, MURPHY FT – Physiologic observations on experimentally produced ileus. *JAMA* 1907; 49:840-843
- 21 - MELTZER SJ, AUER J – Peristaltic movements of the rabbit's cecum

- and their inhibition, with demonstration. *Proc Soc Exp Biol Med* 1907; 4:37-40
- 22 - CONDON E, COWLES V, EKBOM GA et al - Effects of halothane, enflurane and nitrous oxide on colon motility. *Surgery* 1987; 101:81-85
- 23 - SCHEININ B, LINDGREN L, SCHEININ TM - Perioperative nitrous oxide delays bowel function after colonic surgery. *Br J Anaesth* 1990; 64:154-158
- 24 - RIMBACK G, CASSUTO J, TOLLESSON PO - Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *Anesth Analg* 1990; 70:414-419
- 25 - CARLSTEDT A, NORDGREN S, FASTH S et al - Epidural anaesthesia and postoperative colorectal motility: a possible hazard to a colorectal anastomosis. *Int J Colorect Dis* 1989; 4:144-149
- 26 - TREISSMAN D - Rupture of colonic anastomosis associated with epidural anesthesia. *Reg Anesth* 1980; 5:22-23
- 27 - BIGLER D, HJORTSO MC, KEHLET H - Disruption of colonic anastomosis during continuous epidural analgesia: an early postoperative complication. *Anaesthesia* 1985; 40:278-280.
- 28 - BREDTMANN RD, HERDEN HN, TEICHMANN W et al - Epidural analgesia in colonic surgery: results of a randomized prospective study. *Br J Surg* 1990; 77:638-642
- 29 - JOHANSSON K, AHN H, LINDHAGEN J, TRYSELIUS U - Effect of epidural anaesthesia on intestinal blood flow. *Br J Surg* 1988; 75:73-76
- 30 - SCHNITZLER M, KILBRIDE M, SENAGORE A - Effect of epidural analgesia on colorectal anastomotic healing and colonic motility. *Reg Anesth* 1992; 17:143-247
- 31 - UDASSIN R, EIMERL D, SCHIFFMAN J, HASKEL Y - Epidural anesthesia accelerates the recovery of postischemic bowel motility in the rat. *Anesthesiology* 1994; 80:832-836
- 32 - AITKENHEAD AR, WISHART HY, PEEBLES BROWN DA - High spinal nerve block for large bowel anastomosis. *Br J Anaesth* 1978; 50:177-183
- 33 - GELMAN S, FEIGENBERG Z, DINTZMAN M, LEVY E - Electroenterography after cholecystectomy: the role of high epidural analgesia. *Arch Surg* 1977; 112:580-583
- 34 - SEELING W, BRUCKMOOSER K-P, HUFNER C et al - Continuous thoracic epidural analgesia does not diminish postoperative complications after abdominal surgery in patients at risk. *Anaesthesist*

- 1990; 39:33-40
- 35 - JAYR C, THOMAS H, REY A et al – Postoperative pulmonary complications: epidural analgesia using bupivacaine and opioids versus parenteral opioids. *Anesthesiology* 1993; 78:666-676
- 36 - RAWAL N, SJÖSTRAND U, CHRISTOFFERSSON E et al – Comparison of intramuscular and epidural morphine for postoperative analgesia in the grossly obese: influence on postoperative ambulation and pulmonary function. *Anesth Analg* 1984; 63:583-592
- 37 - LIU SS, CARPENTER RL, MACKEY DC et al – Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995; 83:757-765
- 38 - DE LEON-CASASOLA OA, KARABELLA D, LEMA MJ – Bowel function recovery after radical hysterectomies: thoracic epidural bupivacaine-morphine versus intravenous patient-controlled analgesia with morphine – a pilot study. *J Clin Anesth* 1996; 8:87-92
- 39 - WALLIN G, CASUTO J, HOGSTROM S et al – Failure of epidural anesthesia to prevent postoperative paralytic ileus. *Anesthesiology* 1986; 65:292-297
- 40 - WATTWIL M, THOREN T, HENNERDAL S, GARVILL J-E – Epidural analgesia with bupivacaine reduces postoperative paralytic ileus after hysterectomy. *Anesth Analg* 1998; 68:353-358
- 41 - HJORTSO NC, NEUMANN P, FROSIG F et al – A controlled study on the effect of epidural analgesia with local anaesthetics and morphine on morbidity after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29:790-796
- 42 - AHN H, BRONGE A, JOHANSSON K et al – Effect of continuous postoperative epidural analgesia on intestinal motility. *Br J Surg* 1988; 75:1176-1178
- 43 - SCHEININ B, ASANTILA R, ORKO R – The effect of bupivacaine and morphine on pain and bowel function after colonic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31:161-164
- 44 - LEHMAN J, WISEMAN J – The effect of epidural analgesia on the return of peristalsis and the length of stay after elective colonic surgery. *Am Surg* 1995; 61:1009-1012
- 45 - MORIMOTO H, CULLEN JJ, MESSICK JM JR, KELLY KA – Epidural analgesia shortens postoperative ileus after ileal pouch-anal canal anastomosis. *Am J Surg* 1995; 169:79-83
- 46 - KANAZI GE, THOMPSON JS, BOSKOUSKI NA – Effect of epidural

- analgesia on postoperative ileus after ileal pouch-anal anastomosis. *Am Surg* 1996;62:499-502
- 47 - SCOTT AM, STARLING JR, RUSCHER AE et al – Thoracic versus lumbar epidural anesthesia's effect on pain control and ileus resolution after restorative proctocolectomy. *Surgery* 1996; 120:688-697
- 48 - THOREN T, WATTWILL M – Effects on gastric emptying of thoracic epidural analgesia with morphine or bupivacaine. *Anesth Analg* 1988; 67:687-94
- 49 - THORN S-E, WICKBOM G, PHILIPSON L et al – Myoelectric activity in the stomach and duodenum after epidural administration of morphine or bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:773-738
- 50 - THOREN T, SUNDBERG A, WATTWILL M et al – Effects of epidural bupivacaine and epidural morphine on bowel function and pain after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33:181-185
- 51 - BISGAARD C, MOURIDSEN P, DAHL JB – Continuous lumbar epidural bupivacaine plus morphine versus epidural morphine after major abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1990; 7:219-225
- 52 - AITKENHEAD AR, WISHART HY, PEEBLES-BROWN DA – High spinal block for large bowel anastomosis. *Br J Anaesth* 1978; 50:177-183
- 53 - AITKENHEAD AR, ROBINSON S – Influence of morphine and pethidine on the incidence of anastomotic dehiscence after colonic surgery. *Br J Anaesth* 1989; 63:230P-231P
- 54 - PAINTER NS – The effect of morphine in diverticulosis of the colon. *Proc R Soc Med* 1963; 56:800-802
- 55 - PAINTER NS, TRUELOVE SC – The intraluminal pressure patterns in diverticulosis of the colon. Part II> the effect of morphine. *Gut* 1964; 5:201-213
- 56 - ARMORY P, TOOGOOD L, THOMAS M, AITKENHEAD AR, SMITH G – Comparison of morphine and pethidine administered by patient controlled analgesia systems for postoperative pain relief after large bowel anastomosis. *Br J Anaesth* 2000; 280P-281P
- 57 - PINNOCK CA, DERBYSHIRE DR, ACHOLA KJ, SMITH G – Absorption of controlled release morphine sulphate in the immediate postoperative period. *Br J Anaesth* 1986.; 58:868-871
- 58 - BJORKMAN S, RIGEMAR G, IDVALL J – Pharmacokinetics of midazolam given as an intranasal spray to adult surgical patients. *Br J Anaesth* 1997; 79:575-580
- 59 - GRIFFITH N, HOWELL S, MASON DG – Intranasal midazolam for premedication of children undergoing day-cas anaesthesia: comparison

- of two delivery systems with assessment of intra-observer variability. *Br J Anaesth* 1998; 81:865-869
- 60 - ALEXANDER-WILLIAMS JM, ROWBOTHAM DJ – Novel routes of opioid administration. *Br J Anaesth* 1998; 81:3-7
- 61 - SEPPETELLA G – An assessment of the safety, efficacy and acceptability of intranasal fentanyl citrate in the management of cancer-related breakthrough pain: a pilot study. *J Pain Symptom Management* 2000; 20:253-258
- 62 - STRIEBEL HW, KRAMER J, LUHMANN I, ROHIERSE-HOHLER I, RIEGER A – Pharmacokinetics of intranasal fentanyl. *Der Schmerz* 1993; 7:122-125
- 63 - STRIEBEL HW, TOUSSAINT S, RAAB C, KLOCKER N – Non-invasive methods for PCA in pain management. *Acute Pain* 1999; 2:36-40
- 64 - TAKALA A, KAASALAINEN V, SEPPALA T, KALSO E, OLKKOLA KT – Pharmacokinetic comparison of intravenous and intranasal administration of oxycodone. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:309-312
- 65 - SHOJAEI AH – Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review. *J Pharm Pharm Sci* 1998; 1:15-30.
- 66 - SCHECHTER NL, WEISMAN SJ, ROSENBLUM M, BERNSTEIN B, CONARD PL – The use of oral transmucosal fentanyl citrate for painful procedures in children. *Pediatrics* 1995, 95:335-339
- 67 - DSIDA RM, WHEELER M, BIRMINGHAM PK, HENTHORN TK, AVRAM MJ, ENDERS-KLEIN C, MADDALOZZO J, COTE CJ – Premedication of pediatric tonsillectomy patients with oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesth Analg* 1998; 86:66-70
- 68 - EGAN TD, SHARMA A, ASHBURN MA, KIEVIT J, PACE NL, STREISAND JB – Multiple dose pharmacokinetics of oral transmucosal fentanyl citrate in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2000; 92:665-673
- 69 - STREISAND JB, BUSCH MA, EGAN TD, SMITH BG, GAY M, PACE NL – Dose proportionality and pharmacokinetics of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1998; 88:305-309
- 70 - KHALIL S, PHILBROOK L, RABB M, WAGNER K, JENNINGS C, CHUANG AZ, LEMAK NA – Sublingual midazolam premedication in children: a dose response study. *Paediatr Anaesth* 1998; 8:461-465
- 71 - NIEMANN T, MADSEN LG, LARSEN S, THORSGAARD N – Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000; 27:235-240

- 72 - JEAL W, BENFIELD P – Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs* 1997; 53:109-138
- 73 - AZEVEDO VMS, LAURETTI GR, PEREIRA NL, REIS MP – Transdermal ketamine as an adjuvant for postoperative analgesia after abdominal gynaecological surgery using lidocaine epidural blockade. *Anesth Analg* 2000; 91:1479-1482
- 74 - MOOLENAAR F, MEIJLER WJ, FRIJLINK HW, VISSER J, PROOST JH – Clinical efficacy, safety and pharmacokinetics of a newly developed controlled release morphine sulphate suppository in patients with cancer pain. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56:219-223
- 75 - HAHN TW, HENNEBERG SW, HOLM-KNUDSEN RJ, ERIKSEN K, RASMUSSEN SN, RASMUSSEN M – Pharmacokinetics of rectal paracetamol after repeated dosing in children. *Br J Anaesth* 2000; 85:512-519
- 76 - BECK DH, SHENK MR, HAGEMANN K, DOEPFMER UR, KOX WJ – The pharmacokinetics and analgesic efficacy of larger dose rectal acetaminophen (40 mg/kg) in adults: a double-blinded, randomised study. *Anesth Analg* 2000; 90:431-436
- 77 - RAMAKRISHNA S, FADNAVIS NW, DIWAN PV – Comparative pharmacokinetics evaluation of compressed suppositories of diclofenac in humans. *Arzneimittelforschung* 1996; 46:175-177.
- 78 - SHAPIRO A, ZOHAR E, HOPPENSTEIN D, IFRACH N, JEDEIKIN R, FREDMAN B – A comparison of three techniques for acute postoperative pain control following major abdominal surgery. *J Clin Anesth* 2003; 15(5):345-350.
- 79 - PEYTON PJ, MYLES PS, SILBERT BS, RIGG JA, JAMROZIK K, PARSONS R – Perioperative epidural analgesia and outcome after major abdominal surgery in high-risk patients. *Anesth Analg* 2003; 96:548-554
- 80 - TOYODA Y, ASANO S, KATSUMATA K, KIYAMA S – Combined extensive epidural/light general anesthesia for major abdominal surgery: what is the adequate segmental blockade? *Anesthesiology* 2003; A1067
- 81 - BLOCK BM, LIU SS, ROWLINGSON AJ, COWAN AR, COWAN JA JR, WU CL – Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 290(18):2455-2463.
- 82 - FLISBERG P, RUDIN A, LINNER R, LUNDBERG JF – Pain relief and safety after major surgery. A prospective study of epidural and

- intravenous analgesia in 2696 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:457-465.
- 83 - BALLANTYNE JC, MCKENNA JM, RYDER E – Epidural analgesia – experience of 5628 patients in a large teaching hospital derived through audit. *Acute Pain* 2003; 4:89-97.
- 84 - GWIRTZ KH, YOUNG JV, BYERS R, ALLEY C, LEVIN K, WALKER SG, STOELTING RK – The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: seven years' experience with 5969 surgical patients at Indiana University Hospital. *Anesth Analg* 1999; 58:599-604.
- 85 - WATCHA MF, WHITE PF – Economics of anesthetic practice. *Anesthesiology* 1997; 86:1170-1196
- 86 - PHILIP BK, REESE PR, BURCH SP – The economic impact of opioids on postoperative pain management. *J Clin Anesth* 2002; 14:354-364.
- 87 - RODGERS A, WALKER N, SCHMUG S et al – Best evidence in anesthetic practice. Prevention: intraoperative neuraxial blockade reduces some postoperative complications. *Can J Anesth* 2001; 48:10:990-992.
- 88 - WERNER MU, SOHOLM L, ROTBOLL-NIELSEN P, KEHLET H – Does an acute pain service improve postoperative outcome? *Anesth Analg* 2002; 95:1361-1372.
- 89 - DOLIN SJ, CASHMAN JN, BLAND JM – Effectiveness of acute postoperative pain management: I – Evidence from published data. *Br J Anesth* 89: 409-423.
- 90 - SUTHERLAND P, MICHEL M – Acute pain service audit: a national survey to agree an optimal data set. *Acute Pain* 2000; 3(1): 10-14.
- 91 - SARTAIN JB, BARRY JJ – The impact of an acute pain service on postoperative pain management. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27:375-380.
- 92 - HARTMANN T, KREENN CG, PREIS C, FELFERNIG M – Organisation and methods in postoperative pain therapy. *Anaesthesia* 1998; 53:47-49.
- 93 - RAWAL N – Acute pain services revisited – good from far, far from good? Editorial. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27:117-121.
- 94 - RAWAL N – 10 years of acute pain services – Achievements and challenges. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24:68-73.
- 95 - STAMER UM, MPASIOS N, STUBER F, MAIER C – A survey of acute pain services in Germany and a discussion of international survey data. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27:125-131.

- 96 - BROMLEY LM – The treatment of postoperative pain: old drugs, new possibilities? *Acute Pain* 2000; 3(2):94-98.
- 97 - ABRAM SE – Necessity for an animal model of postoperative pain – Editorial. *Anesthesiology* 1997; 86:1015-1017.
- 98 - BREIVIK H – Postoperative pain management: why is it difficult to show that it improves outcome? *Eur J Anaesth* 1998; 15:748-751.
- 99 - GREEN CR, TAIT AR – Attitudes of healthcare professionals regarding different modalities used to manage acute postoperative pain. *Acute Pain* 2002; 4:15-21.
- 100 - RICE ASC – Recent developments in the pathophysiology of acute pain. *Acute Pain* 1998; 1(2): 27-36.
- 101 - SERPELL MG, MAKIN A, HARVEY A – Acute pain physiology and pharmacological targets: the present and future. *Acute Pain* 1998; 1(3): 31-47.
- 102 - LANIGAN C, LUFFINGHAM N – Postoperative pain control – the impact of an acute pain team. *Acute Pain* 1998; 1(3):7-13.
- 103 - KALKMAN CJ, VISSER K, MOEN J, BONSEL GJ, GROBBEE DE, MOONS GM – Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain* 2003; 105(3): 415-423.

Condutas Analgésicas

Cirurgia Videolaparoscópica

Carlos Eduardo Lopes Nunes, TSA/SBA*
Márcio Pinho, TSA/SBA**

A cirurgia videolaparoscópica consagrou-se mundialmente a partir do início da última década do século XX. Foram as grandes responsáveis por esse sucesso as vantagens dessa técnica, tais como retorno mais precoce às atividades habituais do paciente, recuperação mais rápida dos parâmetros respiratórios, menor incidência de complicações tardias na parede abdominal, melhor estética, menor trauma tecidual e menor dor pós-operatória.

Entretanto, apesar da menor agressão tecidual, acrescenta-se um novo mecanismo à fisiopatologia da dor pós-operatória: o pneumoperitônio hipertensivo que, juntamente com a dor proveniente dos sítios operatórios intra-cavitários, são as principais fontes de estímulo algogênico.

* Presidente da SAERJ
Co-Responsável do CET do Andaraí

** Responsável pelo CET do Serviço de Anestesiologia do Hospital da Polícia Militar e Membro do Comitê de Obstetria da SBA

Stanley e cols demonstraram a presença de CO₂ residual nas primeiras 24 horas após laparoscopias ginecológicas, tendo atribuído a esse fator alguma importância na manutenção da dor pós-operatória. Tem sido observado uma maior necessidade de suplementação analgésica, nos pacientes que apresentam pneumoperitônio residual maior, após colecistectomias videolaparoscópicas.

Objetivando minimizar tanto as repercussões intra-operatórias do pneumoperitônio como a dor pós-operatória, a Associação Européia de Endoscopia Cirúrgica recomenda o uso da menor pressão de insuflação possível, assim como a remoção do gás residual.

Essas considerações iniciais reforçam a noção de que, embora menos traumática, a videolaparoscopia não é isenta de dor pós-operatória, cuja eficácia do tratamento dependerá do conhecimento dos tipos de dor envolvidos e da importância relativa de cada fator gerador de estímulo doloroso na intensidade da dor como um todo.

Padrão da dor pós-operatória

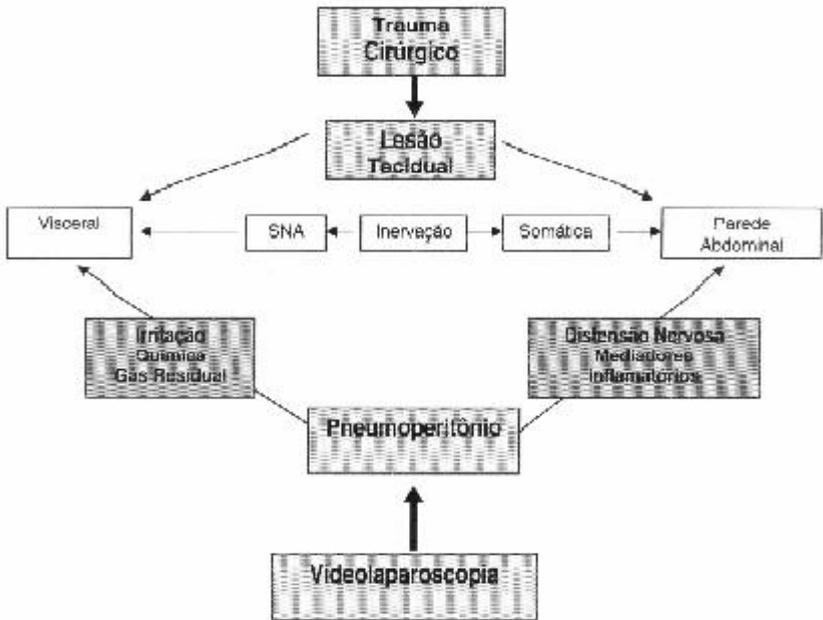
A dor habitualmente é mais intensa na região do abdome, onde ocorreu maior lesão tecidual, ou seja, na região anatômica correspondente ao órgão operado. Por ser uma dor do tipo visceral, é mal localizada. Há, entretanto, duas outras regiões que geralmente são descritas pelos pacientes como dolorosas: uma é o ombro (frequentemente o direito, mas pode ser bilateral ou mesmo somente o esquerdo), com irradiação para o pescoço. Essa dor é classicamente atribuída à irritação do peritônio diafragmático e pode ser de curta duração ou durar três a quatro dias. Quando isto ocorre, não raro verifica-se um caráter crescente dessa dor, nos primeiros três dias. Outra região dolorosa no pós-operatório é a peri-umbilical, onde usualmente é inserido o trocar utilizado para introduzir o sistema óptico da câmera videolaparoscópica. Por ser do tipo somática, é bem localizada.

O quadro doloroso mais frequentemente observado é tipicamente decrescente no curso das primeiras 24 horas, havendo mesmo uma melhora acentuada nas primeiras 6 horas. A dor predominante nessa

fase inicial é do tipo visceral, por vezes de grande intensidade, sendo esse conceito importante no planejamento da analgesia pós-operatória. A dor parietal pode persistir por vários dias.

Mecanismos da dor pós-videolaparoscopia

Quadro I - Fisiopatologia da dor em cirurgia videolaparoscópica



Vários fatores têm sido implicados na gênese da dor que ocorre após a cirurgia videolaparoscópica. Sabe-se que a distensão do peritônio pode estar associada à ruptura de pequenos vasos sanguíneos e nervos, além de liberação de mediadores do processo inflamatório, existindo mesmo uma relação direta entre a extensão da câmara de gás criada durante a cirurgia e os valores atribuídos à dor pelo paciente, em escalas analógicas visuais. A dor verificada no andar superior do abdome após cirurgias pélvicas, por exemplo, pode ser explicada por esse mecanismo. Embora Comyn tenha demonstrado, através de biópsia reali-

zada entre 2 e 3 dias após a laparoscopia, a presença de inflamação peritoneal e micro-rupturas neurais, ainda não está comprovada a participação da lesão da fibra muscular, por distensão do sarcômero, como adjuvante na gênese da dor. Apesar de este autor ter verificado uma relação linear inversa entre a complacência abdominal e a intensidade da dor pós-operatória, não ficou claramente estabelecida a contribuição específica do miócito da parede abdominal para o agravamento da dor.

Por outro lado, a anamnese detalhada sobre a localização e a característica clínica da dor deixa pouca dúvida de que a dor visceral, decorrente da lesão tecidual cirúrgica, seja a principal fonte da dor pós-operatória imediata em videolaparoscopia.

Abordagem terapêutica

No controle analgésico pós-laparoscopia tem sido empregado o conceito de analgesia balanceada multi-modal, que engloba desde as drogas componentes da técnica anestésica em si, como medicações analgésicas administradas no período pós-operatório. Estas se dividem classicamente em dois grupos: opióides e analgésicos anti-inflamatórios não esteróides (AINE). Os anestésicos locais formam, juntamente com AINE e opióides, o tripé em que se baseia a analgesia pós-operatória. Sua efetividade em videolaparoscopia merecerá análise detalhada mais adiante neste capítulo.

Devido ao fato de a dor aguda pós-operatória em videolaparoscopia encontrar-se sempre numa faixa entre moderada e intensa, principalmente no pós-operatório imediato, devemos utilizar sempre os opióides como pedra fundamental do tratamento, de acordo com a sistematização proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para a abordagem da dor em geral.

Opióides

Por não ser o objetivo deste capítulo a discussão da farmacologia dos opióides, faremos apenas considerações genéricas, quanto a droga a escolher.

Ainda de acordo com a OMS, sugere-se utilizar a associação de um opióide fraco, como a codeína ou o tramadol, com um AINE, na dor de intensidade moderada. Já nos quadros de dor intensa, a sugestão é para o uso de um opióide potente, como a morfina, a meperidina, a metadona ou o fentanil.

Como a distribuição temporal da dor em videolaparoscopia é tipicamente decrescente, com dor intensa logo ao despertar da anestesia e posterior redução, justifica-se o uso de opióide potente logo ao despertar. Uma sugestão, baseada em experiência pessoal é, além do uso de fentanil na indução (e mesmo na manutenção, em cirurgias longas), o emprego de meperidina, em doses fracionadas e crescentes de 10 em 10 miligramas, assim que o paciente seja capaz de responder a estímulos verbais simples, ao final da cirurgia. A dose máxima será dada em função da informação obtida do próprio paciente sobre o alívio da dor, ficando, em média, ao redor de 40 a 50 mg, em pacientes adultos. Claro está que a dose de fentanil empregada na indução, o uso de doses suplementares durante a fase de manutenção, assim como o tempo decorrido desde a indução até o final da cirurgia, interferirão na dose de meperidina (ou de qualquer outro opióide) a ser utilizada ao despertar.

Para as horas subseqüentes, como a dor cairá em intensidade, utilizamos a associação de tramadol com cetoprofeno (ou tenoxicam) e dipirona. Será abordada a seguir a justificativa para a associação de 2 AINE, assim como a possibilidade de alteração dessa rotina em função de possibilidades surgidas a partir da atual disponibilidade de novos AINE para uso parenteral.

Analgésicos anti-inflamatórios

Segundo as evidências acumuladas até o momento, que corroboram a diretriz proposta pela OMS, os AINE podem ser úteis na redução das doses de opióides, mas são inadequados isoladamente, na maioria dos pacientes, principalmente logo após o término da anestesia

Devido ao grande intervalo verificado para a obtenção de um efeito analgésico significativo, cujo limite inferior gira em torno de 2 horas,

sugere-se o uso desses fármacos o mais precocemente possível, no período peri-operatório. Note-se que esta recomendação baseia-se na evidência clínica quanto ao tempo necessário para o surgimento de um efeito analgésico significativo, fato relacionado exclusivamente ao perfil farmacológico desse grupo de drogas e que nada tem a ver com o conceito de analgesia “pré-emptiva”, hoje amplamente questionado.

O efeito dos AINE decorre de sua ação sobre o processo de síntese de prostaglandinas a partir do ácido aracdônico, que sofre a ação das ciclooxygenases (COX), cujas isoformas 1, 2 e 3 participam de maneira diferente da síntese das diversas prostaglandinas orgânicas. Podemos agrupar, apenas para nortear a escolha do AINE a ser utilizado, os tipos de prostaglandinas geradas como resultado da ação de cada isoforma de COX, da seguinte maneira:

- COX-1: participa primordialmente da síntese das prostaglandinas ditas “hormonais” ou “protetoras”, existentes no estômago, plaquetas e rins;
- COX-2: responsável pela síntese de prostaglandinas “inflamatórias” presentes nos macrófagos, rins, sistema nervoso central e endotélio;
- COX-3: descrita recentemente, sua especificidade ainda não está claramente definida, porém, por ser aparentemente suscetível à ação do paracetamol e da dipirona, parece estar de alguma maneira envolvida na síntese de prostaglandinas algogênicas.

Os AINE, por sua vez, podem ser agrupados de acordo com o alvo preferencial de sua ação, como nos exemplos a seguir, onde estão listadas apenas drogas disponíveis para uso parenteral:

- Inibição da COX-1 e COX-2: diclofenaco, cetoprofeno e tenoxicam.
- Inibição da COX-2: valdecoxib.
- Inibição da COX-3: dipirona.

A escolha do AINE a ser utilizado deve recair na associação de drogas que inibam preferencialmente a síntese de prostaglandinas inflamatórias, através do bloqueio da COX-2 e da COX-3, minimizando, assim, os efeitos indesejáveis decorrentes da diminuição da atividade da COX-1, como o sangramento digestivo. Como até recentemente não havia disponível nenhum inibidor exclusivo da COX-2 para uso parenteral, nosso arsenal ficava restrito a um inibidor das COX 1 e 2, associado à dipirona. Ressalte-se que essa associação consagrou-se de maneira empírica, a partir da observação meramente clínica de que o efeito final era superior ao uso isolado de uma das drogas. Hoje, a ampliação do conhecimento sobre a COX-3 e sua suscetibilidade à ação do paracetamol e da dipirona parece explicar as impressões clínicas iniciais e justificar a associação.

Atualmente, o único inibidor seletivo da COX-2, disponível para uso parenteral, é o valdecoxib, sob a forma de paracoxib, sua pró-droga. Teoricamente, sua associação à dipirona permitirá a redução exclusivamente da síntese das prostaglandinas envolvidas no fenômeno doloroso, evitando os efeitos indesejáveis decorrentes da inibição da ciclooxigenase 1 e a conseqüente redução das prostaglandinas ditas “hormonais”. Essa associação, entretanto, ainda requer estudos que a transformem em benefício baseado em evidência clínica.

Influência da escolha da técnica anestésica na dor pós operatória

Alguns fatores são importantes para a escolha da técnica anestésica a ser empregada. Consiste num tripé: paciente – cirurgia – cirurgião. Deve ser levado em conta o procedimento cirúrgico, seu grau de complexidade, sua duração e posição necessária para a realização. Embora a anestesia geral seja a técnica de eleição, recentemente tem havido um renovado interesse pela anestesia regional, em procedimentos ambulatoriais de curta duração e de pequena complexidade. Podem ser empregadas diversas técnicas, desde a anestesia local dos pontos de inserção de trocar, bloqueio bilateral da bainha do reto abdominal, bloqueio íleo-inguinal, bloqueio caudal, raquianestesia, peridural ou a associação de ambas. Para procedimentos mais complexos, a asso-

ciação com anestesia geral pode ser vantajosa. Kong recentemente descreveu o uso de analgesia com morfina na dose de 0,2 mg por via subaracnóide, em cirurgia colo-retal. Houve redução significativa do consumo de morfina sistêmica nas primeiras 24 horas e os pacientes apresentaram escala analógica visual de dor inferior a 3.

Escolha de drogas para anestesia geral, visando a analgesia pós-operatória

As drogas anestésicas podem ter influência de forma indireta sobre a dor pós-operatória, sendo importante a prevenção das náuseas e vômitos neste período, devido ao grande aumento do desconforto abdominal com a contração vigorosa da parede abdominal. McCaul relata que a adição de glicose na solução de hidratação aumenta as necessidades analgésicas, a sede, e a náusea após a laparoscopia. O agente hipnótico que apresenta o perfil mais favorável neste aspecto é o propofol, devido às suas propriedades anti-eméticas e ao rápido despertar. Em relação aos bloqueadores neuro-musculares, a succinilcolina tem sido empregada em procedimentos de curta duração. Porém, devido a possibilidade de mialgias no período pós-operatório, não parece ser a melhor opção. Smith relata que a pré-curarização não abole a mialgia, no pós-operatório, sendo que o grupo de pacientes entubados com succinilcolina apresentou dor no pescoço e rigidez muscular no pós-operatório. Como alternativa para procedimentos de curta duração podemos optar pelo mivacúrio, que permite um retorno da ventilação espontânea em tempo inferior a 15 min. Ding mostra que o uso de mivacúrio, em cirurgia vídeolaparoscópica, está associado a uma menor incidência de náuseas e vômitos, quando comparado à succinilcolina, com tempo de recuperação semelhante.

A descurarização com neostigmina pode, por sua vez, aumentar a incidência de náuseas e vômitos. Outros bloqueadores neuro-musculares não despolarizantes podem ser usados com segurança, sem diferença significativa entre eles, respeitadas as condições clínicas de cada paciente e a preferência do anestesiológico.

Uma alternativa que tem sido bastante usada no controle da via aérea, para procedimentos laparoscópicos, é a máscara laríngea (ML), cuja inserção pode ser feita sem relaxamento muscular. Em recente pesquisa no Reino Unido, Simpson e Russell relatam uso de máscara laríngea em 60% dos casos de laparoscopia ginecológica ambulatorial. Maltby relatou o uso da ML em colecistectomias vídeolaparoscópicas, situação em que o cirurgião não foi capaz de distinguir a diferença entre os pacientes que foram entubados e os da ML. Cabe ressaltar que é bastante elevada a possibilidade de regurgitação durante a vídeolaparoscopia, o que pode ser agravado pelo uso de posições extremas de céfalo-declive.

Durante a manutenção da anestesia geral, o uso do N₂O é seguro. Em concentrações de 50%, não aumenta de forma significativa o volume de gás intestinal e não aumenta a incidência de vômitos no período pós-operatório. Recentemente foi descrito por Marana uma atenuação da resposta endócrino-metabólica ao trauma com o uso de sevoflurano, em vídeolaparoscopia ginecológica, sendo este o agente de nossa escolha para a manutenção anestésica. Ainda não está claro se isso se traduz em benefício em relação à analgesia pós-operatória.

Controle da dor em vídeolaparoscopia - opções analgésicas

Anestésicos Locais

Podem ser administrados isoladamente como técnica anestésica principal para alguns procedimentos. Em geral, têm sido empregados associados à anestesia geral, numa terapia multi-modal para o tratamento e prevenção da dor pós-operatória. Os resultados são bastante variáveis, mostrando diferentes taxas de sucesso, ou mesmo mostrando-se ineficazes. Alguns estudos usaram doses elevadas de anestésicos locais, não podendo ser esquecida a absorção sistêmica desses agentes. Hahnenkamp alerta para a crescente evidência de efeitos sistêmicos benéficos dos anestésicos locais, tais como efeitos anti-trombóticos e inibição de PGE₂, TxA₂ e do receptor ácido lisofosfatídico. Este último está relacionado à agregação plaquetária,

inflamação e cicatrização. Devido a absorção relativamente rápida dos anestésicos locais e a sua metabolização, os efeitos benéficos, quando observados, são transitórios e de modesta contribuição para a analgesia pós operatória. Foi descrito o uso de lidocaína, etidocaína, bupivacaína e ropivacaína. A maioria dos trabalhos recentes tem usado estes dois últimos agentes.

São estas as principais vias descritas para analgesia em vídeolaparoscopia:

1 – Infiltração da parede abdominal nos pontos de punção

- Subcutânea
- Subaponeurótica
- Pré-peritonal
- Muscular

Os melhores resultados são obtidos com a infiltração de todos os planos, desde o peritônio parietal. Moiniche, em extensa revisão sistemática, qualitativa e quantitativa, não encontrou evidências para resultados de impacto sobre a dor pós-operatória. A dor visceral pode suplantiar os possíveis efeitos benéficos no alívio da dor de origem parietal proporcionado por essa técnica. Existe controvérsia em relação ao momento da infiltração, com alguns autores apresentando melhores resultados com infiltração pré-incisional, sugerindo um efeito “preemptivo”.

2 – Bloqueio da bainha do reto abdominal

Pode ser realizado com bupivacaína 0,25% - 15ml, através de punção supra-umbilical bilateral.

3 – Instilação na cavidade peritonal

- Intra-operatória, no leito da vesícula biliar
- Injeção intermitente pós operatória por cateter no leito da vesícula biliar

- Espaços sub-frênicos
- Mesosalpinge e trompa de falópio

Há grande variação nos resultados, tendo sido utilizadas lidocaína, etidocaína, bupivacaína e ropivacaína, em diferentes concentrações e massas anestésicas. Doses elevadas de bupivacaína (até 155mg) e ropivacaína (até 300mg) foram relatadas, sem sinais de toxicidade sistêmica. São necessários estudos que diferenciem os efeitos sistêmicos decorrentes da absorção dessas drogas dos possíveis efeitos locais intra-peritoniais. Bisgaard, utilizando a combinação da instilação intra-peritoneal de ropivacaína com a infiltração parietal, obteve uma redução da dor incisional, porém sem que houvesse resultado favorável em relação à dor do tipo visceral. Labaille, comparando a instilação peritoneal de ropivacaína a 0,25% e a 0,75%, concluiu não haver diferença clínica importante entre os dois regimes, indicando o uso da menor concentração. Ressalta ainda que, embora a instilação de ropivacaína diminua a dor pós-operatória, isto não evitou um elevado consumo de morfina nas primeiras 24 horas (cerca de 20mg). Apesar de essa técnica promover a redução da dor, esse efeito não parece ser clinicamente significativo.

Os resultados mais consistentes são obtidos na cirurgia para a laqueadura tubária, onde o anestésico local pode ser infiltrado no mesosalpinge, instilado sobre a trompa ou embebido no grampo de laqueadura. O resultado é de curta duração, podendo haver analgesia por até 2 horas. Deve-se prestar atenção para a necessidade de analgesia suplementar, em pacientes ambulatoriais, devido ao risco de readmissão por dor, após a alta hospitalar.

4 – Bloqueio inter-pleural

Não apresenta vantagem significativa, devido ao fato de ser uma medida analgésica unilateral, não sendo eficaz no tratamento da dor de origem visceral.

5 – Bloqueios centrais

- Caudal
- Peridural
- Raquianestesia
- Combinada: raquianestesia e peridural

Há poucos estudos controlados disponíveis para que se possa sugerir, de forma convincente, o seu uso após a cirurgia videolaparoscópica. Devido ao caráter cada vez mais ambulatorial desse procedimento, técnicas que empreguem drogas com potencial para efeitos colaterais tardios, como a morfina no neuro-eixo, não estariam bem indicadas, ficando reservadas para as cirurgias de maior complexidade, onde a alta hospitalar precoce não é uma preocupação.

Para a maioria dos procedimentos videolaparoscópicos, o uso de opióides sistêmicos é a base de um tratamento multi-modal da dor pós-operatória.

Referências Bibliográficas

- 1 - SMITH BE, SUCHAK M, SIGGINS D, et al. Rectus sheath block for diagnostic laparoscopy. *Anaesthesia* 1988;43:947-8
- 2 - NESS TJ. Intravenous lidocaine inhibits visceral nociceptive reflexes and spinal neurons in the rat. *Anesthesiology* 2000;92:1685-91
- 3 - FERRANTE FM, PAGGIOLI J, CHERRUKURI S, ARTHUR GR. The analgesic response to IV lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Anesth Analg* 1996;82:91-7
- 4 - ERIKSSON AS, et al. Influences of lidocaine on leukocyte function in surgical wound. *Anesthesiology* 1992;77:74-8
- 5 - HAHNENKAMP K, THEIMEIER G, VAN AKEN HK, HOENEMANN CW. The effects of local anesthetics on perioperative coagulation, inflammation, and microcirculation. *Anesth Analg* 2002;94:1441-7
- 6 - MCCAUL C, MORAN C, O'CRONIN D, et al. Intravenous fluid loading with or without supplementary dextrose does not prevent nausea, vomiting and pain after laparoscopy. *Can J Anaesth* 2003;50:440-4
- 7 - UNLUGENC H, GULER T, GUNES Y, ISIK G. Comparative study of the

- antiemetic efficacy of ondansetron, propofol and midazolam in the early postoperative period. *European Journal of Anaesthesiology* 2003;20:668-73
- 8 - EBERHART LH, MAUCH M, NORIN AM, WULF H, GELDNER G. Impact of a multimodal anti-emetic profilaxis on patient satisfaction in high risk patients for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2002;57:1022-27
 - 9 - GAN JT, MEYER T, APFEL CC et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003;97:62-71
 - 10 - RAFTERY S, SHERRY E. Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil protects against postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesthesia* 1992;39:37-40
 - 11 - BORGHEAT A, WILDER-SMITH OHG, SUTER PM. The nonhypnotic therapeutic applications of propofol. *Anesthesiology* 1994;80:642-56
 - 12 - MARANA E, ANNETTA MG, MEO F et al. Sevoflurane improves the neuroendocrine stress response during laparoscopic pelvic surgery. *Can J Anesth* 2003;50:348-54
 - 13 - WONG SF, CHUNG F. Succinylcholine associated postoperative myalgia. *Anaesthesia* 2000;55:144-52
 - 14 - DING Y, FREDMAN B, WHITE PF. Use of mivacurium during laparoscopic surgery: effect of reversal drugs on postoperative recovery. *Anesth Analg* 1994;78:450-54
 - 15 - SMITH I, DING Y, WHITE PF. Muscle pain after outpatient laparoscopy-influence of propofol versus thiopental and enflurane. *Anesth Analg* 1993;76:1181-4
 - 16 - OLIVEIRA LF, *Farmacologia da Dor; In DOR, cap.2 . SAERJ, Rio de Janeiro* 2003
 - 17 - STANLEY IR, LAURENCE AS, HILL JC. Disappearance of intraperitoneal gas following gynaecological laparoscopy. *Anaesthesia*, 2002; 57; 57-61
 - 18 - SMITH I. Anaesthesia for laparoscopy with emphasis on outpatient laparoscopy. *Anesthesiol Clin North Am* 2001;19:21-41
 - 19 - SIMPSON RB, RUSSELL D. Anaesthesia for daycase gynaecological laparoscopy: A survey of clinical practice in the United Kingdom. *Anaesthesia* 1999;54:72-76
 - 20 - MALTBY JR, BERIAULT MT, WATSON NC, FICK GH. Gastric distension and ventilation during laparoscopic cholecystectomy: LMA-Classic vs. Tracheal intubation. *Can J Anaesth* 2000;47:622-26
 - 21 - NEUDECKER J, SAUERLAND S, NEUGEBAUER E, et al. The European

- Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2002;16:1121-43
- 22 - FONG SY, PAVY TJG, YEO ST, et al. Assessment of wound infiltration with bupivacaine in women undergoing day-case gynecological laparoscopy. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:131-36
- 23 - SHAW IC, STEVENS J, KRISHNAMURTHY S. The influence of intraperitoneal bupivacaine on pain following major laparoscopic gynaecological procedures. *Anaesthesia* 2001;56:1041-44
- 24 - GOLDSTEIN A, GRIMAUULT P, HENIQUE A, et al. Preventing postoperative pain by local anesthetic instillation after laparoscopic gynecologic surgery: A placebo-controlled comparison of bupivacaine and ropivacaína. *Anesth Analg* 2000;91:403-7
- 25 - CALLESEN T, HJORT D, MOGENSEN T, et al. Combined field block and i.p. instillation of ropivacaína for pain management after laparoscopic sterilization. *Br J Anaesth* 1999;82:586-90
- 26 - SAFF GN, MARKS RA, KUROMA M, et al. Analgesic effect of bupivacaine on extraperitoneal laparoscopic hernia repair. *Anesth Analg* 1998;87:377-81
- 27 - KATO J, OGAWA S, KATZ J, et al. Effects of presurgical local infiltration of bupivacaine in the surgical field on postsurgical wound pain in laparoscopic gynecologic examinations: A possible preemptive analgesic effect. *The Clinical J Pain* 2000;16:12-17
- 28 - GUPTA A, THÖRN SE, AXELSSON K, et al. Postoperative pain relief using intermittent injections of 0,5 % ropivacaína through a catheter after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2002;95:450-6
- 29 - BISGAARD T, KLARSKOV B, KRISTIANSEN VB, et al. Multi-regional local anesthetic infiltration during laparoscopic cholecystectomy in patients receiving prophylactic multi-modal analgesia: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 1999;89:1017-24
- 30 - MOINICHE S, JORGENSEN H, WETTERSLEV J, DAHL JB. Local anesthetic infiltration for postoperative pain relief after laparoscopy: A qualitative and quantitative systematic review of intraperitoneal, port-site infiltration and mesosalpinx block. *Anesth Analg* 2000;90:899-912
- 31 - LEE IO, KIM SH, KONG MH, et al. Pain after laparoscopic cholecystectomy: The effect and timing of incisional and intraperitoneal bupivacaine. *Can J Anesth* 2001;48:545-50
- 32 - LABAILLE T, MAZOIT JX, PAQUERON X, et al. The clinical efficacy

- and pharmacokinetics of intraperitoneal ropivacaine for laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2002;94:100-5
- 33 - COMYN DJ. Minimising pain after laparoscopy. Abstracts of the 9th World Congress of Anaesthesiologists 1988; A0004

Condutas Analgésicas

Cirurgia Cardiovascular

Luis Antonio dos Santos Diego, TSA/SBA*
Eduardo da Silva Ferreira, TSA/SBA**

Introdução

O controle adequado da dor aguda pós-cirúrgica aumenta a satisfação do paciente¹, diminui a incidência de complicações no pós-operatório, a exigência de sedação e abrevia o tempo de internação hospitalar². Entretanto, a otimização do alívio da dor no pós-operatório de pacientes submetidos a cirurgias cardiovasculares ainda encontra muitas dificuldades. Na prática clínica, nenhuma das modalidades terapêuticas, quando aplicadas isoladamente, possui eficácia ideal, em virtude, principalmente, da incidência de efeitos colaterais limitantes que podem comprometer a homeostasia de pacientes com elevado risco cirúrgico.

* Membro da Comissão Examinadora do Título Superior em Anestesiologia, Chefe do Serviço de Anestesia do Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras (INCL/MS); Médico Anestesiologista do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP)

**Membro do Serviço de Anestesia do Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras (INCL/MS).

A ampla distribuição anatômica da rede vascular diversifica os locais de ação do cirurgião cardiovascular. São usuais cirurgias que acometem, isoladamente, ou em conjunto, extremidades, tórax, abdômen superior e inferior. Abrangem pacientes de todas as faixas etárias que podem ter comprometidas suas funções cardíaca, pulmonar e endotelial. Os procedimentos são realizados tanto no centro cirúrgico quanto na sala de hemodinâmica; com o paciente vigil ou inconsciente; com incisões amplas ou minimamente invasivas; com cavidade aberta ou endovascular; com o emprego de enxertos ou próteses; e, ainda, com a utilização de expedientes engenhosos, como a circulação extracorpórea e *Port-access*³, e até mesmo a “simples” parada circulatória total. São essas características, aliadas à variedade de opções possíveis de anestesia e analgesia, que tornam instigante e desafiador o cotidiano do anestesiolgista que atende a clínica cardiovascular.

O objetivo deste capítulo é abordar apenas os pontos fundamentais que permitirão a esse anestesiolgista proporcionar ao paciente um pós-operatório seguro e o mais confortável possível.

Considerações gerais

Técnicas de anestesia/analgesia regional (raque e peridural) ou combinadas à anestesia geral (inalatória ou venosa), têm sido utilizadas com frequência cada vez maior em cirurgias cardiovasculares, em pacientes adultos e pediátricos, ainda que, em alguns procedimentos específicos (p.ex. cirurgias com circulação extracorpórea), persistam dúvidas e controvérsias⁴. Além da analgesia pós-operatória, outras possíveis vantagens são a diminuição das respostas ao trauma e a ocorrência da simpatectomia⁵ farmacológica no nível torácico; todavia, tais técnicas também apresentam riscos adicionais. A complicação mais temida é a formação de hematoma no neuro-eixo, uma vez que a grande maioria dos pacientes está sujeita, em algum momento do curso peri-operatório, à anticoagulação.

Outro aspecto, não menos importante, é aquele relacionado à dinâmica de emprego dos recursos disponíveis para a analgesia pós-

cirúrgica. Conacher⁶ alerta para os reais motivos que usualmente determinam, na prática clínica, o emprego de cada método de analgesia. Na maioria das vezes, a decisão não obedece tão-somente a critérios técnicos bem definidos de eficácia, sofrendo, sobremaneira, influência de outros fatores empíricos, como, por exemplo, o local e o nível de cuidados pós-operatórios ou a disponibilidade de material e/ou equipamento necessário à técnica a ser empregada. Muitos centros enfrentam desafios diversos e se adaptam a cada momento – e de modo fundamentalmente pragmático –, às situações clínicas cotidianamente apresentadas.

O esclarecimento do paciente durante a visita pré-anestésica é muito importante. O anesthesiologista deve apresentar-lhe os métodos disponíveis para a prevenção e tratamento da dor no pós-operatório, dar-lhe opção de escolha e solicitar-lhe participação ativa em todo o processo.

Em resumo, a diferenciação e a seleção do método de anestesia/analgesia a ser utilizado têm como base: a efetividade do método, a experiência clínica, a duração de seu efeito e o perfil dos efeitos colaterais.

A dor, na cirurgia cardiovascular

A magnitude da resposta endócrino-metabólica ao trauma está diretamente relacionada à intensidade do trauma e os efeitos deletérios dessa reação orgânica fisiológica podem ser observados tanto no grau de comprometimento imunológico e reação inflamatória (maior infecção e retardo cicatricial), quanto na estabilidade hemodinâmica (taquicardia, hipertensão, vasoconstricção, entre outras).

Mangano et al⁷ evidenciaram a importância do controle da dor no período pós-operatório imediato de pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, determinando menor morbi-mortalidade cirúrgica. Resultados obtidos também em pacientes neonatos submetidos a cirurgias cardíacas⁸.

A anestesia para cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, utilizando-se opióides em altas doses, ainda que

associado a α -2 agonista⁹, não tem sido eficiente em atenuar as respostas ao *stress*¹⁰.

A mecânica respiratória está alterada, na cirurgia cardíaca, devido a um padrão restritivo causado pela presença de drenos e a dor, levando a uma diminuição da capacidade inspiratória, da capacidade vital e, conseqüentemente, da capacidade residual funcional. Esses pacientes mantêm pequeno volume corrente, sendo incapazes de respirar profundamente¹¹. Essa reduzida capacidade inspiratória limita a habilidade de tossir,¹² levando a áreas de atelectasias importantes. Não se deve esquecer, entretanto, que a dor é apenas um dos determinantes da deterioração ventilatória no pós-operatório¹³, sendo sua ocorrência, especialmente elevada em cirurgias abdominais altas e cirurgias torácicas¹⁴.

A ativação do sistema simpático, catecolaminérgica, determina aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial e produz vasoconstrição sistêmica, comprometendo também a circulação coronariana¹⁵. São alterações fisiológicas que levam ao aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, tornando-se mais graves em pacientes com baixa reserva coronariana¹⁶. Desse modo, podem contribuir para a ocorrência de síndromes isquêmicas coronarianas, inclusive com o surgimento de áreas de necrose. A inibição da atividade simpática, por outro lado, diminui a incidência da morbidade cardiocirculatória¹⁷. Pacientes, no pós-operatório imediato de cirurgia de revascularização do miocárdio, podem apresentar efeitos adversos associados à reperfusão miocárdica¹⁸ (arritmias, disfunção contrátil), ainda que as anastomoses coronarianas estejam tecnicamente satisfatórias, portanto, essas alterações fisiopatológicas, usualmente aceitáveis¹⁹, podem, nessas situações, comprometer os resultados cirúrgicos.

Estão relacionados no quadro I os principais fatores responsáveis pelo desencadeamento dos mecanismos dolorosos no pós-operatório de cirurgia cardíaca^{20,21,22}. Como se pode observar, são múltiplas as aferências sensitivas que transmitem os estímulos nociceptivos (n.n. intercostais, n.vago, n.frênico, plexo braquial). Conseqüentemente, a abordagem multimodal²³ configura-se como a mais adequada conduta terapêutica em cirurgias que imponham grandes traumas

ao tórax. Importante ressaltar, entretanto, que técnicas atuais, conhecidas como minimamente invasivas, ocasionam menor trauma cirúrgico, principalmente na pele, músculos e ossos, embora a dor visceral (irritação pleural) não venha ser necessariamente menor.

Quadro I - Multiplicidade de fatores que levam à dor pós-operatória em cirurgia cardiovascular

- Esternotomia
- Retirada de enxertos venosos
- Retirada de enxertos arteriais
- Trauma de nervos intercostais
- Separação costo-condral
- Suturas com fio-de-aço

Métodos de analgesia

No quadro II estão listados os principais métodos de analgesia em uso no período perioperatório. Quase todos os fármacos e técnicas nele elencados são utilizados, na maioria das vezes, em associações variadas entre si.

Quadro II - Abordagem multimodal da dor pós-operatória em cirurgia cardiovascular

- Analgésicos não-opioides
- Opióides: i.v., i.m., s.c., neuro-eixo; em uso regular, infusão contínua e PCA; transdérmico, etc.
- Antiinflamatórios não-esteróides
- Anestesia local, e bloqueios regionais
 - Cervical e Plexos
 - Paravertebral, Intercostal, intrapleural
 - Raque e Peridural, dose única ou contínua
- Cetamina e Alfa2-agonistas
- Estimulação elétrica transcutânea (TENS)

A abordagem multimodal implica, também, a observância de outros cuidados, como, por exemplo, o pronto restabelecimento da dieta enteral. A presença de dor torácica, não-cardíaca, em pacientes que foram submetidos à revascularização do miocárdio, pode persistir por longos períodos, no pós-operatório tardio^{24,25}, sendo a dissecação da artéria mamária interna responsável, em alguns casos, pela neuralgia intercostal crônica²⁶. Essencial, no entanto, é o entendimento de que, independentemente da causa, a redução do estímulo doloroso, no período perioperatório, pode reduzir a sensibilização central na raiz dorsal e, portanto, a persistência da dor²⁷ (dor crônica).

O termo “analgesia preemptiva” tem sido utilizado para designar intervenções terapêuticas realizadas antes do evento nociceptivo²⁸, com intuito preventivo da percepção dolorosa. Na prática clínica, porém, observa-se que os resultados mais efetivos são obtidos quando a aferência medular é contida no nível espinhal²⁹. O diferencial terapêutico será obtido com a escolha do melhor momento para a intervenção.

Métodos de analgesia Sistêmica

Podem ser classificados, de uma forma didática, em analgésicos opióides, não-opióides e drogas adjuvantes.

Opióides

A administração intravenosa de opióides ainda é o método de analgesia mais utilizado para o tratamento da dor aguda originada no pós-operatório das cirurgias cardiovasculares de médio e grande porte. A via intravenosa produz analgesia mais eficaz que a via intramuscular³⁰, muito embora naquela os níveis séricos da droga venham declinar rapidamente após a injeção. Tal comportamento farmacocinético obriga ao emprego de doses iniciais elevadas (fenômeno de picos e vales). Os efeitos colaterais significativamente importantes são: sedação, prurido, náuseas e vômitos, alterações do ritmo intestinal, retenção urinária, modificação do padrão do sono e depressão respiratória.

Pacientes com comprometimento hepático e renal podem apresentar alterações das propriedades farmacocinéticas dos opióides com modificações na depuração das drogas utilizadas^{31,32}.

A morfina estimula a liberação de histamina que pode desencadear reações alérgicas com conseqüente venodilatação (independente da ação nos receptores μ^{33}) e descompensação cardiovascular.

Opióides sistêmicos utilizados isoladamente são eficientes analgésicos para o controle da dor de repouso no período pós-operatório de cirurgia cardíaca. Todavia, em breves períodos associados a movimentos, tosse, etc., os níveis plasmáticos necessários à manutenção da analgesia são, habitualmente, maiores que aqueles necessários durante períodos de repouso e imobilidade. É absolutamente importante, e necessário, que o paciente possa vir a participar ativamente, no pós-operatório imediato, do tratamento fisioterápico.³⁴ Deve, então, colaborar com inspirações profundas, produzir tosse efetiva que contribua ativamente para a mobilização das secreções e impeça a formação de atelectasias pulmonares. Além disso, simples tarefas, tais como andar, comer, e outras necessidades fisiológicas, não podem, a seu tempo, serem motivos de sofrimento e apreensão.

Regimes de prescrição que estabelecem a administração de uma dose fixa de analgésicos a intervalos regulares (3-4h), ou apenas quando solicitado pelo paciente (demanda), apresentam elevada incidência de falha terapêutica, uma vez que níveis séricos adequados ocorrem tão-somente em 35% do período entre as doses.

Muito embora o fentanil ainda seja a droga mais utilizada em anestesia para cirurgia cardíaca, principalmente em pacientes com grave comprometimento cardiovascular, deve-se considerar que devido à sua meia-vida inserida no contexto, seu efeito é tão mais duradouro tanto quanto maior for o tempo de infusão³⁵. Doses usuais de infusão contínua variam de 50 a 150 $\mu\text{g/h}$, e devem ser utilizadas em pacientes que ainda permaneçam com tubo traqueal e ventilação assegurada. Outros derivados do fentanil: alfentanil, sufentanil e, mais recentemente, remifentanil, têm uso clínico em infusão contínua.

A tendência atual de agilização em cirurgia cardíaca ("fast track"), principalmente com a utilização de remifentanil – e suas propriedades

farmacocinéticas (ação ultracurta), tem solicitado do anestesiológista a aplicação de táticas de transição^{36,37} entre o término do ato cirúrgico e o transporte para a unidade intensiva de pós-operatório. A infusão contínua do próprio remifentanil³⁸, em doses de 0,0125 a 0,05 μ .kg⁻¹/min, é uma das alternativas, muito embora seu uso venha a exigir atenção redobrada devido ao maior risco de depressão respiratória.

O emprego de bombas de infusão controladas pelo paciente (PCA)³⁹ há muito permite regimes de auto-administração que se justificam, principalmente, pela variabilidade da ação do analgésico entre pacientes, assim como pela maior rapidez de aplicação. Além disso, muitos pacientes beneficiam-se do fator psicológico obtido pelo simples motivo dele próprio, paciente, estar “no controle” de parte de seu tratamento. Muito embora a administração de opióides por PCA determine menor percepção dolorosa e incidência de atelectasias⁴⁰, os níveis de cortisol plasmático e a frequência de outros efeitos colaterais parecem não se modificar em relação a esquemas sistemáticos de prescrição intravenosa⁴¹.

O PCA é um método seguro de administração, pois permite que pequenas doses sejam liberadas com pequena variação plasmática. No dispositivo, pode-se bloquear doses acima do programado. A seleção do opióide a ser usado deve basear-se na experiência do profissional e na história prévia do paciente. Alguns padrões podem ser inicialmente pré-determinados (Quadro III). O esquema inicial deve ser reavaliado, permitindo ajustes individualizados^{42,43}. O uso concomitante de infusão contínua e PCA (base) é controverso^{44,45}.

Quadro III - Padrões iniciais do uso em PCA

Droga	Bolus (mg)	Dose (mg/h)	Interv. min. entre doses (“lockout”) (min)	Limite/h (mg)	Limite 4h (mg)
Morfina	0,5-3	1-2	10-20	6	20
Meperidina	5-30	10-20	10-15	80	200
Fentanil	0,015-0,075	0,05-0,075	3-10	0,06	0,2

A limitação do método pode ocorrer em pacientes que, por qualquer motivo, sejam incapazes de manusear o dispositivo.

Analgésicos não-opioides

A maior importância dos analgésicos não-opioides é contribuir para a diminuição da incidência e intensidade dos efeitos colaterais⁴⁶ causados pelos opioides. Podem também ter influência na redução da dose total de opioides. São diversas as substâncias, e podem ter ação no nível central ou periférico, entretanto, a dipirona sódica é a droga mais utilizada. A dipirona é um derivado pirazolônico que possui propriedade analgésica, antitérmica, antiespasmódica e fraca ação antiinflamatória. As doses habituais variam entre 20 a 30mg/kg de até 4/4h e dose máxima diária de 8g. Possui baixa incidência de agranulocitose.

O paracetamol, por seu efeito analgésico fraco, praticamente não é utilizado isoladamente, tão-somente em associação com a codeína, para tratamento de dor pós-operatória de baixa intensidade, no qual é possível a administração por via oral.

A cetamina, em baixas doses (0,15 mg/kg), pode ser utilizada como método de analgesia (intramuscular ou infusão contínua) devido à sua ação como bloqueador não-competitivo dos receptores da N-methyl-D-aspartate (NMDA)⁴⁷, impedindo a sensibilização central⁴⁸. Seu uso por via peridural ainda é discutível^{49,50}.

Na prática clínica, a cetamina tem sido empregada apenas como alternativa terapêutica, isto é, quando há refratariedade às terapias usuais⁵¹.

Agentes antiinflamatórios não-hormonais (AINH)

Pertencem a esse grupo aquelas substâncias inibidoras da ciclooxigenase (COX), enzima fundamental na síntese das prostaglandinas. Na verdade, compreende-se hoje que são duas isoenzimas – COX1, constitutiva, e responsável pela citoproteção e hemostasia, – COX2, induzida, envolvida principalmente na dor, inflamação e

febre. A COX2 parece também ser constitutiva de alguns tecidos⁵². Os inibidores da ciclooxigenase são divididos em quatro grupos: 1- não seletivos (ibuprofen, diclofenaco); 2- inibidores seletivos da COX1; 3- inibidores preferenciais da COX-2 (meloxicam); e 4- inibidores seletivos da COX-2 (rofecoxib, celecoxib, valdecoxib e parecoxib). As substâncias deste último grupo são isentas de alterações hemostáticas, quando utilizadas em doses terapêuticas, fato que, isoladamente, não significa menor risco, nem melhores resultados. Rofecoxib, p.ex., pode apresentar efeitos adversos cardiovasculares e tromboembólicos. Por essa característica, parecem ser, entretanto, um avanço na terapêutica analgésica pós-operatória⁵³, principalmente o parecoxib, que possui ação mais rápida devido à possibilidade de administração intravenosa.

A administração rotineira de AINH, em cirurgia cardíaca, ainda é controversa^{54,55}, muito embora o efeito aditivo da associação AINH-opioides já tenha sido relatado^{56,57}. Rapanos et al.⁵⁸ avaliaram a associação de morfina, em PCA, com indometacina retal, em cirurgia de revascularização do miocárdio. Concluíram que o benefício da analgesia sobrepõe-se a possíveis riscos adicionais. Todavia, seu emprego em cirurgia cardíaca não parece ter tido grande aceitação até o momento, talvez por seus efeitos colaterais, como sangramento gastrointestinal⁵⁹, insuficiência renal⁶⁰ e alteração da função plaquetária⁶¹. Quanto a este último efeito colateral, parece não ser homogêneo, no grupo de AINH. O diclofenaco possui efeitos mais brandos, e estudos com inibidores específicos da COX-2 sugerem pouca interferência desses medicamentos em testes de função de agregação plaquetária e tempo de sangramento⁶². A irritação gástrica, que pode evoluir à hemorragia e até perfuração, junto à incidência elevada de necrose tubular aguda – principalmente em pacientes que sofreram grandes variações volêmicas, é importante óbice à sua utilização indiscriminada. Os AINH inibem a produção de prostaglandinas vasodilatadoras importantes para a regulação do fluxo sanguíneo glomerular renal. Todos os pacientes, portanto, estão sujeitos à diminuição do *clearance* de creatinina, sobremaneira os pacientes idosos.

O cetoprofeno, um dos derivados do ácido propiônico com formulação injetável, tem sido utilizado, com resultados satisfatórios, em analgesia preemptiva. Em estudo prospectivo multicêntrico envolvendo 11.245 pacientes submetidos a cirurgias de grande porte e em uso de cetoprofen, ketoralac ou diclofenaco, Forrest et al.⁶⁴ comparou o risco de morte, sangramento de sítio cirúrgico, gastrointestinal, insuficiência renal aguda e reações alérgicas. Os resultados revelaram que 1,38% dos pacientes apresentaram grave reação adversa, sendo que 0,17% foram ao óbito. Houve aumento do sangramento do sítio cirúrgico em cerca de 1% dos pacientes. Não foi observada nenhuma diferença entre os três AINH testados.

Dentre os oxicans, i.e., derivados do ácido enólico, o tenoxicam e o meloxicam têm formulações que permitem o uso parenteral e são utilizados em analgesia *preemptiva*, entretanto, maior avaliação de seus efeitos nos resultados das cirurgias cardiovasculares ainda se faz necessária.

Os salicilatos, também analgésicos antiinflamatórios, fazem parte da medicação pré-operatória da maioria dos coronariopatas, por seu efeito antiagregante plaquetário. Seu uso deve ser descontinuado pelo menos 07 dias antes da cirurgia, só podendo ser reiniciado após a retirada dos drenos torácicos.

Agentes adjuvantes

As drogas adjuvantes podem ser definidas como aqueles fármacos cujo efeito primário não é a analgesia, porém, essa propriedade é neles também intrínseca. Podem ser utilizadas no tratamento da dor crônica, como os antidepressivos e convulsivantes; e no tratamento da dor aguda, como no caso dos alfa-2 agonistas.

Clonidina

As propriedades farmacológicas desse alfa-2 agonista sugerem importante papel como adjuvante da anestesia, uma vez que produz sedação, ansiólise, analgesia^{65,66} e estabilidade cardiovascular sem

depressão respiratória. A pré-medicação com clonidina diminui a incidência de hipertensão arterial, taquicardia e isquemia coronariana⁶⁷. Sua ação em receptores alfa2 espinhais ensejou sua utilização por via peridural, isolado⁶⁸ ou associado a opióides⁶⁹. As doses empregadas variam entre 100 e 900 µg, com duração de 3 a 5h.

Sites et al⁷⁰. compararam, em estudo duplamente encoberto e aleatório, a analgesia proporcionada pelo uso intratecal de morfina isolada (250µ) e clonidina (25 e 75µ), em pacientes submetidos a artroplastia total de joelho. Os pacientes que fizeram uso associado de clonidina apresentaram redução significativa na percepção da dor pós-operatória, nas primeiras 24h, tanto pela análise dos resultados obtidos com escala analógica visual (EAV), quanto pela diminuição da necessidade de complementação com morfina i.v. Houve, todavia, maior hipotensão arterial nos grupos que usaram clonidina. Em outro estudo envolvendo 45 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, Lena et al.⁷¹ analisaram o tempo de extubação e escores apresentados pela EAV. Ambos os indicadores foram significativamente menores no grupo que utilizou morfina + clonidina intratecal.

Diaz e Cantu⁷² relataram a ação benéfica da clonidina via peridural caudal, em criança de 03 anos, em pós-operatório de cirurgia de reconstrução do trato de saída de VD, com taquifilaxia aos opióides (fentanil e morfina).

Dexmedetomidina

Essa droga também tem sido muito utilizada recentemente devido a sua ação sedativa, analgésica, e por não levar à depressão respiratória. Pode ser utilizada por via intravenosa, em infusão contínua, durante cirurgias com anestesia inalatória na dose de 0,2 a 0,5µg/kg/min. Em cirurgia de revascularização do miocárdio, sem circulação extracorpórea, a dexmedetomidina encontra indicação em algumas ocasiões, devido ao efeito cronotrópico negativo que apresenta, sopesando-se, evidentemente, o risco de hipotensão arterial e instabilidade cardiocirculatória que este “artificial” pode desencadear. Sua

aplicação em unidades de terapia intensiva, associada ou não, ao remifentanil, tem proporcionado maior agilização da extubação traqueal. Cuidados no restabelecimento e manutenção da normotermia são fundamentais para o sucesso dessa conduta.

Anestesia Regional

Bloqueio intercostal

A utilização de anestésicos locais bloqueando a inervação intercostal é uma técnica simples, porém efetiva, desde que realizada corretamente. O bloqueio deve ser realizado em dois a três dermatômos acima e abaixo da toracotomia, o mais proximal possível, e bilateralmente, quando da esternotomia mediana. A bupivacaína, a 0,5%, pode produzir bloqueio de até 11h⁷³, que, embora longo, não abrange o período de convalescência pós-operatória. Por conseguinte, bloqueios repetidos seriam necessários; atitude clínica pouco prática, e que usualmente encontra restrições do paciente e da equipe.

Bloqueio paravertebral

O bloqueio paravertebral é considerado uma boa opção de controle da dor pós-operatória pós-toracotomia⁷⁴ (sem esternotomia), e pode ser técnica bastante útil na revascularização do miocárdio minimamente invasiva⁷⁵ (toracotomia ântero-lateral). A eficácia da analgesia pós-cirúrgica pode representar o diferencial em relação à esternotomia convencional.

O acesso ao espaço paravertebral pode ser percutâneo, com a inserção de cateter para infusão contínua⁷⁶ de anestésico local⁷⁷. Uma dose, em *bolus*, de 8ml de bupivacaína a 0,5%, seguida de infusão contínua de bupivacaína, 0,25% a 6ml/h, pode ser o esquema posológico inicial. O bloqueio paravertebral atinge os nervos intercostais, a cadeia simpática ipsilateral e os ramos posteriores que medeiam a dor causada pelo deslocamento dos músculos e ligamentos espinhais.

O bloqueio paravertebral possui vantagem sobre a analgesia peridural, em relação ao grau de bloqueio simpático, sendo observada menor incidência de hipotensão arterial. Dhole et al.⁷⁸ estudou os

efeitos analgésicos do bloqueio paravertebral, em cirurgias de revascularização do miocárdio minimamente invasivas. Comparou-o com a técnica de analgesia peridural torácica. Não observou alterações significativas entre os dois procedimentos na avaliação da percepção da dor, tanto em repouso quanto durante tosse ativa. Constatou, porém, menor frequência respiratória no grupo submetido ao bloqueio paravertebral, fato que sugere analgesia mais efetiva.

Bloqueio intrapleural

A utilização de cateter no espaço intrapleural, para injeção de anestésico local, com bloqueio de múltiplos espaços intercostais e nociceptores pleurais, está dentre as diversas possibilidades terapêuticas da dor pós-operatória, em cirurgias de grande porte⁷⁹. A maioria dos estudos recomenda a utilização de 20 na 30ml de bupivacaína a 0,5, seguida de infusão contínua de 5-10ml/h de bupivacaína a 0,25%, dose que facilmente atinge níveis séricos acima do recomendável. Rosenberg et al.⁸⁰ avaliaram o emprego da técnica em infusão contínua, em cirurgias torácicas, – não obtiveram sucesso, e concluem por não recomendá-la. Em cirurgias com incisão abdominal mediana, bloqueios bilaterais são necessários, sendo fator adicional de risco. Essa técnica pode ser utilizada em casos específicos de dor pleural provocada por irritação do dreno de tóxax.

Analgesia no neuro-eixo

Analgesia peridural torácica

Muitas são as vantagens já relatadas da anestesia/analgesia peridural, em cirurgia cardíaca^{81,82,83}, mas ainda há controvérsias sobre o seu emprego rotineiro⁸⁴. Alguns de seus potenciais benefícios^{85,86,87,88}, em relação à anestesia geral e analgesia sistêmica, estão relacionados no quadro IV. O grau de hipotensão arterial é função das condições hemodinâmicas⁸⁹, principalmente da pré-carga e frequência cardíacas. Ainda não existe, entretanto, comprovação definitiva do impacto da analgesia peridural nos resultados cirúrgicos.

Quadro IV - Potenciais benefícios da peridural torácica

- Diminuição da frequência cardíaca
- Diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio
- Vasodilatação coronariana
- Menor incidência de disfunção renal
- Menor incidência de infecção respiratória
- Menor incidência de arritmias supraventriculares
- Menor perda sangüínea

O aparecimento de hematoma compressivo do canal medular, quando ocorre, é dramático e pode levar à déficit neurológico definitivo. O incremento das terapias profiláticas da tromboembolia venosa e o tratamento das síndromes coronarianas agudas têm tido impacto importante na decisão clínica anestesiológica^{90,91,92}.

Cantó et al.⁹³, em estudo prospectivo observacional, analisou o comportamento de 714 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, com circulação extracorpórea. Após a colocação de cateter peridural torácico (T1-2 ou T2-3), cerca de 40 min antes da indução anestésica, utilizou doses fracionadas de 2ml de ropivacaína a 0,375% (dose máxima de 0,1ml/kg) de 10 em 10 minutos. Em seguida, iniciou infusão contínua de ropivacaína a 0,2% 6ml/h. Foram observadas 11 punções sangüinolentas (não-arterial), e ainda assim optou pela inserção do cateter peridural. O intervalo de 01h foi respeitado entre o procedimento e a heparinização completa, assumindo protocolo utilizado em cirurgia vascular não-cardíaca. Não houve, em nenhum dos pacientes, sinal de compressão medular, lombalgia persistente e progressiva, deficit motor ou dor radicular. Embora o número total da amostra (714) seja significativo, a falta de grupo controle, com amostragem aleatória, deixa dúvidas sobre os resultados obtidos, principalmente devido à maior taxa de mortalidade pós-operatória observada (7,8%) em relação à média histórica (6,2%).

Tecnicamente, a manutenção da analgesia ao longo do período pós-operatório pode ser alcançada pela injeção intermitente ou por

infusão contínua. A injeção inicial é de 4 a 6 ml de bupivacaína, a 0,25%, ou ropivacaína, a 0,2%, sendo que as doses subseqüentes devem ocorrer aos primeiros sintomas algícos, a fim de se obter um resultado satisfatório, retardando possível taquifilaxia. Efeitos adversos são uma possibilidade a cada injeção, devendo ser monitorados. A opção contínua de administração do anestésico local por microcateter⁹⁴ diminui as chances de efeitos tóxicos. A concentração plasmática de anestésico local não está sujeita aos picos e vales da administração em *bolus*, entretanto, o deslocamento do cateter para o intravascular possa vir a ocorrer.

A punção torácica requer habilidade e destreza do anestesologista, uma vez que os processos espinhosos no nível do tórax possuem uma angulação aproximada de 45° em relação ao eixo da coluna. Alguns cuidados são obrigatórios no manuseio do cateter peridural, devendo-se promover a substituição do curativo logo no primeiro dia. A antissepsia com clorhexidina é importante.

A utilização de microcateter no espaço raquidiano é prejudicada devido a possíveis defeitos neurotóxicos, em decorrência do uso do microcateter⁹⁵. Outra desvantagem a considerar é a constância do bloqueio motor, impedindo a deambulação.

Concluindo, a anestesia/analgesia no neuro-eixo, em cirurgia cardiovascular, ainda é tema continuamente debatido^{96,97}, apesar de já ser rotina em muitos centros especializados. Aguarda, contudo, por maior número de estudos prospectivos, controlados, encobertos e aleatórios, os quais possam vir determinar diretrizes de conduta mais consistentes.

Opióides regionais

Os opióides, quando injetados no neuro-eixo, apresentam ações farmacológicas bem diversas daquelas promovidas pelos anestésicos locais. São mínimas as alterações hemodinâmicas; não ocorrem bloqueio simpático, nem modificações na frequência cardíaca. Quando utilizados na raque, principalmente, pode ocorrer

depressão respiratória, na dependência do tipo de opióide injetado. Outros efeitos adversos, mais comuns, são a náusea, o prurido e a retenção urinária, na dependência do tipo de opióide e da técnica de administração.

Mathews et al.⁹⁸, na década de 80, relataram o uso de morfina intratecal, na dose de 1,5 a 4mg, em 40 pacientes adultos, submetidos a cirurgias cardíacas, com resultados surpreendentes. Obtiveram analgesia por mais de 24h, sendo que 11 pacientes não necessitaram de mais nenhum outro analgésico associado.

Morfina é a droga mais freqüentemente utilizada, seguida do fentanil. A primeira, porém, tem latência maior que a segunda, devido à menor lipossolubilidade e conseqüente difusão cefálica retardada. Tal característica da morfina é uma das responsáveis pela depressão respiratória tardia muitas vezes observada (6 a 20h), sendo mais comum em pacientes idosos.

Chaney et al.⁹⁹ demonstraram que 0,4 a 0,5mg de morfina intratecal imediatamente antes da indução anestésica diminui a necessidade de analgesia complementar. Doses de 20-30µg/kg (0,5 a 1,0mg) são normalmente empregadas na prática clínica. Doses maiores aumentam sobremaneira a possibilidade de efeitos adversos. O início de ação ocorre geralmente em até 45 min, entretanto, esse período pode ser encurtado com o uso concomitante de fentanil.

Neuroeletro estimulação transcutânea (TENS)

É um método não-invasivo e não farmacológico utilizado tanto no tratamento da dor aguda quanto da dor crônica. Existem duas modalidades: uma denominada convencional – que aplica energia de alta freqüência (100Hz), provocando parestesia; e outra, de baixa freqüência (1 a 2Hz), relacionando-se à liberação de endorfinas. Ambas podem ser revertidas pelo uso da naloxona. Seu emprego é contra-indicado em pacientes portadores de marcapasso e tem aplicabilidade limitada tão-somente em cirurgias que desencadeiem dor de baixa a moderada intensidade.

Drogas analgésicas mais utilizadas no pós-operatório de cirurgia cardiovascular

Nome científico Analgésicos comuns	Nome comercial ®	Dose usual	Dose Max. diária
Dipirona	Novalgina	500mg 6/6h até 2,5g iv	3g
Paracetamol	Tylenol	750mg 6/6 h	4g
AINH			
Ácido acetil salicílico	Aspirina	500mg 6/6 h	6g
Ibuprofeno	Motrin	200mg 6/6h	3,2g
Cetoprofeno	Profenid	50mg 8/8 vo, iv	300mg
Diclofenaco	Voltaren	50mg 12/12h	200mg
Piroxicam	Feldene	20mg/dia vo	30mg
Tenoxicam	Tilatil	20mg/dia iv, im	40mg
Opióides			
Tramadol	Tramal	50-100mg 6/6h iv	400mg
Codeína/Paracetamol	Tylox	30mg 4/4h vo	6g paracetamol
Morfina	Dimorf	2-10mg iv/im 2-7h	Não há
Meperidina	Dolantina	1,5 a 2mg/kg	
Nalbufina	Nubain	0,6 a 0,1mg/kg	
Fentanil	Fentanil	0.6 a 1,6mcg/kg/min iv	

Conclusão

Na medicina contemporânea, a prática cada vez maior de protocolos estritamente baseados em evidências clínicas, impõe ao anestesiológico decisão cautelosa sobre qual técnica de anestesia/analgesia utilizar em cirurgia cardiovascular. Destarte, devem sopesar potenciais vantagens e desvantagens de cada uma delas em cada paciente individualmente. Não existe terapia analgésica universalmente aplicável. A tomada de decisão deve obedecer ao conhecimento clínico do anestesiológico e à melhor evidência científica disponível. Devem-se também considerar fatores próprios do paciente (preferências pessoais, contra-indicações, etc.), particularidades cirúrgicas (tipo de incisão, p.ex.) e hospitalares (pessoal, monitorização, equipamento, etc.). Algumas questões importantes ainda aguardam por respostas mais definitivas, como, por exemplo, a

analgesia/anestesia peridural ou raquidiana em vigência de anticoagulação.

Referências Bibliográficas

- 1 - WU CL, FLEISHER LA. Outcomes research in regional anaesthesia and analgesia. *Anesth Analg* 2000;91:1232-1242
- 2 - RAMSAY JG, DE LIMA LGR, WYANANDS JE, et al. Pure opioid vs opioid-volatile anesthesia for coronary artery bypass graft surgery: a prospective randomized double-blinded study. *Anesth Analg* 1994; 78:867
- 3 - SCHWARTZ DS, RIBAKOVE GH, GROSSI EA, BUTTENHEIM PM, SCHWARTZ JD, APPLEBAUM RM, KRONZON I, BAUMANN FG, COLVIN SB, GALLOWAY AC. Minimally invasive mitral valve replacement: port- access technique, feasibility, and myocardial function preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:1022-1031.
- 4 - GRAVLEE GP: Epidural analgesia and coronary artery bypass grafting: the controversy continues (Ed). *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17:151-153
- 5 - LICKER M, SPILIOPOULOS A, TSCHOPP JM. Influence of thoracic epidural analgesia on cardiovascular autonomic control after thoracic surgery. *Br J Anaesth* 2003, 91(4)525-531
- 6 - CONACHER ID: Post-thoracotomy analgesia. *Anesthesiology Clinics of North America* 2001;19(3):611-625
- 7 - MANGANO DT, SILICIANO D, HOLLENBERG M, et al: Postoperative myocardial ischemia: Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. *Anesthesiology* 1992; 76:342-353
- 8 - ANAND KJS, HICKEY PR:Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 1992;76:342-353
- 9 - LOICK HM, SCHMIDT C, VAN AKEN H, et al: High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1999;88:701-709
- 10 - RIEDEL BJCJ. Regional anesthesia for major cardiac and noncardiac surgery:More than just a strategy for effective analgesia? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:279-281

- 11 - BROMAGE Pr: Spirometry in assessment of analgesia after abdominal surgery: A method of comparing analgesic drugs. *Br Med J* 1955;2:589
- 12 - COHEN AJ, MOORE P, JONES C, MINER TJ, CARTER WR, ZURCHER RP, et al: Effect of internal mammary harvest on postoperative pain and pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:1107-1109
- 13 - SIMONNEAU G, VIVIEN A, SARTENE R, KUNSTLINGER F, SAMI K, NOVIANT Y, et al. Diaphragm dysfunction induced by upper abdominal surgery. Role of postoperative pain. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:899-903
- 14 - EASTON PA, FITTING JW, ARNOUX R, GUERRATY A, GRASSINO AE: Recovery of diaphragm function after laparotomy and chronic sonomicrometer implantation. *J Appl Physiol* 1989; 66:613-621
- 15 - LEE DD, KIMURA S, DEQUATTRO V. Noradrenergic activity and silent ischemia in hypertensive patients with stable angina: effect of metoprolol. *Lancet* 1989; 1;403-406
- 16 - WILLICH SN, POHJOLA SINTONEN S, BHATIA SJ, SHOOK TL, et al. Suppression of silent ischemia by metoprolol without alteration of morning increase of platelet aggregability in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 1989; 79:557-565
- 17 - b-blocker heart attack trial group: A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. II. Morbidity results. *JAMA* 1983;250:2814-2819
- 18 - DIEGO LA, DOMINGUES MH, CARMONA MJC. Anestesia para revascularização do miocárdio. In: Tardelli MA, Cavalcanti IL, Jorge JC, Turazzi JC, Pereira MNR, et al. Curso de Educação à distância em Anestesiologia. SBA pág:85-104
- 19 - MANGANO DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990;72:153-184
- 20 - MOORE R, FOLLETTE DM, BERKOFF HÁ: Poststernotomy fractures and pain management in open cardiac surgery. *Chest* 1994; 106:1339-1342
- 21 - EASTRIDGE CE, MAHFOOD SS, WALKER WA, COLE FH: Delayed chest wall pain due to sternal wire sutures. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:56-59
- 22 - MAILIS A, UMANA M, FEINDEL CM: Anterior intercostal nerve damage after coronary artery bypass graft surgery with use of internal thoracic artery graft. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1455-1458
- 23 - KEHLET H. Multimodal approach to control post-operative

- pathophysiology and rehabilitation. *British Journal of Anaesthesia* 1997;78:606-617
- 24 - EISENBERG E, PULTORAK Y, PUD D, BAR-EL Y: Prevalence and characteristics of post coronary artery bypass graft surgery pain (PCP). *Pain* 2001; 92:11-17
 - 25 - BRUCE J, DRURY N, POOBALAN AS, JEFFREY RR, SMITH WCS, et al: The prevalence of chronic chest and leg pain following cardiac surgery: a historical cohort study. *Pain* 2003; 104:265-273
 - 26 - CONACHER ID, DOIG JC, RIVAS L PRIDIE AK: Intercostal neuralgia associated with internal mammary artery grafting. *Anaesthesia* 1993;48:1070-1071
 - 27 - WOOLF CJ, MANNION RJ: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999;353:1959-1964
 - 28 - WOOLF CJ, CHONG MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:362-379
 - 29 - COUSINS MJ, POWER I, SMITH G. Pain - a persistent problem. *Reg Analg Pain Med* 2000; 25:6-21
 - 30 - BENNETT RL, BATENHORST RL, BIVINS BA, et al: Patient controlled analgesia: A new concept in postoperative pain relief. *Ann Surg* 1982;195:700-705
 - 31 - BARR J, DONNER A: Optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgesics in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1995;10:184-186
 - 32 - WAGNER BK, O'HARA DA: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sedatives and analgesics in the treatment of agitated critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 1997;33:426-453
 - 33 - GROSSMANN M, ABIOSE A, TANGPHAO A, et al: Morphine-induced venodilation in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60:554-560
 - 34 - KEHLET H. Organizing postoperative accelerated recovery programs. *Reg Anesth* 1996; 21:149-151
 - 35 - HUGHES MA, GLASS PS, JACOS JR: Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76:334-341
 - 36 - BOWDLE TA, READY LB, KHARASCH ED, NICHOLS WW, COX K. Transition to post-operative epidural or patient-controlled intravenous analgesia following total intravenous anaesthesia with remifentanyl and propofol for abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14:374-379
 - 37 - OLIVIER P, SIRIEIX D, DASSIER P, D'ATTELLIS N, BARON JF.

- Continuous infusion of remifentanil and target-controlled infusion of propofol for patients undergoing cardiac surgery: new approach for scheduled early extubation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:29-35
- 38 - STRAKA Z, BRUCEK P, VANEK T, VOTAVA J, WIDIMSKY P. Routine immediate extubation for off-pump coronary artery bypass grafting without thoracic epidural analgesia. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1544-1547
- 39 - TAMSEN A, HARTVIG P, DAHLSTRÖM B, LINDSTRÖM B, et al. Patient-controlled analgesia therapy in early postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 1979;6:462-470
- 40 - GUST R, PECHER S, GUST A, HOFFMANN V, BOHRER H, MARTIN E. Effect of patient-controlled analgesia on pulmonary complications after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med.* 1999;27:2218-2223
- 41 - BOLDT J, THALER E, LEHMANN A, PAPSDORF M, ISGRO F. Pain management in cardiac surgery patients: comparison between standard therapy and patient-controlled analgesia regimen. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:654-8
- 42 - BURNS JW, HODSMAN NBA, MCLINTOCK TTC, et al. The influence of patient characteristics on the requirements for postoperative analgesia: A reassessment using patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 1989;34:2
- 43 - PARKER RK, HOLTSMANN B, WHITE PF. Effects of a nighttime opioid infusion with PCA therapy on patient comfort and analgesic requirements after abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1992;76(3):362-367
- 44 - PARKER RK, HOLTSMANN B, WHITE PF. Patient controlled analgesia: Does a concurrent opioid infusion improve pain management after surgery? *JAMA* 1991;266:1947-1952
- 45 - WHITE PF, PARKER RK. Is the risk of using a "basal" infusion with patient-controlled analgesia therapy justified? *Anesthesiology.* 1992;76(3):489
- 46 - SCHUG SA., SIDEBOTHAM DA, MCGUINNETY M, THOMAS J, Fox Lorna. Acetaminophen as an Adjunct to Morphine by Patient-Controlled Analgesia in the Management of Acute Postoperative Pain. *Anesth Analg* 1998;87:368-372
- 47 - EIDE PK, STUBHAUG A, BREVIK H, OYE I. Ketamine relief from chronic pain through actions at the NMDA receptor. *Pain* 1997;72:289-291
- 48 - DUBNER R: Pain and hyperalgesia following tissue injury: New mechanisms and new treatments. *Pain* 1991;44:213-214
- 49 - HOFFMANN VL, BAKER AK, VERCAUTEREN MP, et al: Epidural ketamine potentiates epidural morphine but not fentanyl in acute nociception in rats. *Eur J Pain* 2003; 7(2):121-130

- 50 - KOINIG H, MARHOFER P, KRENN CG, KLIMSCHA W, et al: Analgesic effects of caudal and intramuscular S (+)-Ketamine in children. *Anesthesiology* 2000;93(4):976-980
- 51 - CHOW TKF, PENBERTHY AJ, GOODCHILD CS. Ketamine as an adjunct to morphine in postthoracotomy analgesia: an unintended N-of-1 Study. *Anesth Analg* 1998;87:1372-1374
- 52 - BEUBLER E. Pharmacologie der Cyclooxygenase-2 inhibition. *Wien Med Wochenschr* 2003; 153(5-6):95-99
- 53 - SHAPIRO A, ZOHAR E, HOPPENSTEIN D, IFRACH N, JEDEIKIN R, FREDMAN B. A comparison of three techniques for acute postoperative pain control following major abdominal surgery. *J Clin Anesth* 2003; 15(5):345-350
- 54 - GRIFFIN M. Con: nonsteroidal anti-inflammatory drugs should not be routinely administered for postoperative analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:735-738
- 55 - RALLEY FE, DAY FJ, CHENG DCH. Pro: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs should be routinely administered for postoperative analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000,14:731-734
- 56 - MCQUAY HJ, CARROLL D, WATTS PG, et al. Codeine 20mg increases pain relief from ibuprofen 400mg after third molar surgery: A repeat-dosing comparison of ibuprofen and ibuprofen-codeine combination. *Pain* 1998;27:7-13
- 57 - RAO AS, CARDOSA M, INBASEGARAN K: Morphine-sparing effect of ketoprofen after abdominal surgery. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:22-26
- 58 - RAPANOS T, MURPHY P, SZALAI JP, et al. Rectal indomethacin reduces postoperative pain and morphine use after cardiac surgery. *Can J Anesth* 1999;46:725-730
- 59 - STROM BL, BERLILN JÁ, KINMAN JL, et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding: A postmarketing surveillance study. *JAMA* 1996;275:376-382
- 60 - FELDMAN HI, KINMAN JL, BERLIN JÁ, et al: Parenteral ketorolac: The risk for acute renal failure. *Ann Intern Med* 1997;126:193-199
- 61 - KOENIG HM, CUNNINGHAM FE, ANDREWS FE, et al. The effect of ketorolac vs placebo on thromboelastogram in patients undergoing surgery. *Anaesth Analg* 1994;78:S210
- 62 - GEIS GS. Update on clinical developments with celecoxib, a new specific

- COX-2 inhibitor: What can we expect? *J Rheumatol* 1999;26:31-36
- 63 - PRIYA V, DIVATIA JV, SAREEN R, UPADHYE S: Efficacy of intravenous ketoprofen for pre-emptive analgesia. *J Postgrad Med* 2002;48(2):109-112
- 64 - FORREST JB, CAMU F, GREER IA, et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief major surgery. *Br J Anaesth* 2002, 88(2):227-233
- 65 - WONG KC, FRANZ DN, TSENG J: Clinical pharmacology of alpha2-agonist and beta-adrenergic blocker. *Ma zui Xue Za Zhi* 1989; 27(4):357-362
- 66 - DOBRYDNYOV K, AXELSSON K, HOLMSTROM B. Postoperative pain relief following intrathecal bupivacaine combined with intrathecal or oral clonidine. *Acta Anaesthesiolo Scand* 2002;46:806-814
- 67 - ELLIS JE, DRIJVERS G, PEDLOW S, et al: Premedication with oral and transdermal clonidine provides safe and efficacious post-operative sympatholysis *Anesth Analg* 1994;79:1133-1140
- 68 - EISENACH JC, DUPEN S, DUBOOIS M, et al: Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 1995;61:391-309
- 69 - EISENACH JC: Three novel spinal analgesics: Clonidine, neostimine, amitriptyline. *Reg Anesth* 1996;21(6s):81-83
- 70 - SITES BD, BEACH M, BIGGS R, ROHAN C, et al: Intrathecal clonidine added to a bupivacaine-morphine spinal anesthetic improves postoperative analgesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2003;96:1083-1088
- 71 - LENA P, BALARAC N, ARNULF JJ, TEBOUL J, BONNET F. Intrathecal morphine and clonidine for coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 2003;90(3):300-303
- 72 - DIAZ LK, CANTU F. Hemodynamic response to caudal epidural clonidine in a pediatric cardiac patient. *Anesth Analg* 2003;96(1):88-90
- 73 - BUCKEY FP, SIMPSON BR: Acute traumatic and postoperative pain management. In Cousins MJ, Bridenbaug PO: *Neuronal Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1980, p 586
- 74 - HARDY I, AHMED S. Pain control following thoracic surgery, em Ghosh S, Latimer R: *Thoracic Anaesthesia - Principles and Practice*. Oxford, Butterworth-Heinemann, 1999, pp 265-267
- 75 - GANAPATHY S, MURKIN JM, BOYD WD, et al. Continuous percutaneous paravertebral block for minimally invasive cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:594-596

- 76 - CATALA E, CASAS JI, UNZUETA MC, et al. Continuous infusion is superior to bolus doses with thoracic paravertebral blocks after thoracotomies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:586-588
- 77 - EASON MJ, WYATT R. Paravertebral thoracic block – a reappraisal. *Anaesthesia* 1979;34:638-642
- 78 - DHOLE S, MEHTA Y, SAXENA H, JUNEJA R, TREHAN N. Comparison of continuous thoracic epidural and paravertebral blocks for postoperative analgesia after minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:288-292
- 79 - SYMRENG T, GOMEZ MN, JOHNSON B, et al: Intrapleural bupivacaine – technical considerations and intraoperative use. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1989;3(2):139-143
- 80 - ROSENBERG P, SCHEININ BM, LEPÄNTALO MJA, LINDFORS O: Continuous Intrapleural infusion of bupivacaine for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 1987;67:811-813
- 81 - TENLING A, JOACHIMSSON PO, TYDEN H, et al: Thoracic epidural analgesia as and adjunct to general anaesthesia for cardiac surgery: Effects on pulmonary mechanics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:1071-1076
- 82 - STENSETH R, BUELLA L, BERG EM, et al: Effects of thoracic epidural analgesia on pulmonary function after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:859-865
- 83 - SCOTT NB, TURFREY DJ, RAY DAA, et al. A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 2001;93:528-535
- 84 - GRAVLEE GP. Epidural analgesia and coronary artery bypass grafting: The controversy continues (Editorial). *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17:151-153
- 85 - BLOMBERG SG, EMANUELSON H, KVIST H, et al: Effects of thoracic epidural anesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris. *Anesthesiology* 1990;73:840-847
- 86 - LIU SS, CARPENTER RL, NEAL JM: Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995;82:1474-1506
- 87 - GROBAN L, DOLINSKI SY, ZVARA DA, OAKS T. Thoracic epidural analgesia: Its role in postthoracotomy atrial arrhythmias. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:662-665

- 88 - SAADA M, CATOIRE P, BONNET F, DELAUNAY L, GORMEZANO G, MACQUIN MAVIER I, BRUN P. Effect of thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia on segmenta wall motion assessed by transesophageal exocardiography. *Anesth Analg* 1992;75:329-335
- 89 - STANTON-HICKS M; MURPHY TM; BONICA JJ; MATHER LE; TUCKER GT: Effects of extradural block: comparison of the properties, circulatory effects and pharmacokinetics of etidocaine and bupivacaine. *Br J Anaesth* 1976: 48(6):575-586
- 90 - HORLOCKER TT, WEDEL DJ: Neuroaxial block and low molecular weight heparin: Balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med* 23:164-177
- 91 - LIU SS, MULROY MF: Neuroaxial anesthesia and analgesia in the presence of standard heparin. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:157-163
- 92 - MUIR JJ, CHURCH EJ, WEINMEISTER KP. Epidural hematoma associated with dextran infusion. *South Med J* 2003; 96(8):811-814
- 93 - CANTO M, SANCHEZ MJ, CASAS MA, et al . Thoracic epidural analgesia in coronary artery bypass graft surgery: Seven years' experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:154-159
- 94 - HURLEY RJ, LAMBERT DH: Continuous spinal anesthesia with a micro-catheter technique: Preliminary experience. *Anesth Analg* 1990; 70:97-102
- 95 - RIGLER ML, DRASNER K, KRAJCIE TC, et al: Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1992;72:276
- 96 - CHANEY MA, NIKOLOV MP, BLAKEMAN BP, BAKHOS M: Intrathecal morphine for coronary artery bypass graft procedure and early extubation revisited. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13:574-578
- 97 - MYCHASKIW II G, DHARMAVARAPU V: Intrathecal morphine for coronary artery bypass graft surgery revisited. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:358-359
- 98 - MATHEWS ET, ABRAMS LD: Intrathecal morphine in open heart surgery. *Lancet* 1980;2:543
- 99 - CHANEY MA, FURRY PA, FLUDER EM, SLOGOFF S: Intrathecal morphine for coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1996;83:215-222

Condutas Analgésicas

Procedimentos Terapêuticos Invasivos

Antonio Argolo Sampaio Filho, TSA/SBA*

A necessidade de esclarecimento diagnóstico ou medidas terapêuticas agressivas fez com que situações antes não pensadas passassem a ser consideradas rotina no dia-a-dia dos anesthesiologistas. Em hospitais gerais ou clínicas especializadas, a exigência de analgesia para algumas condutas é mandatária e tornará possível ou não exames ou procedimentos invasivos. A exigência de diagnósticos cada vez mais precisos e a necessidade de métodos invasivos bastante sofisticados fizeram com que procedimentos antes realizados no centro cirúrgico se deslocassem para as áreas de bioimagem e hemodinâmica, cirurgia ambulatorial ou UTI. A oportunidade de invadir-se a integridade do organismo com cateteres, sondas, drenos, punções diagnósticas ou terapêuticas criou um campo novo de trabalho para o profissional de anestesia e acrescentou regras de analgesia e sedação

* Presidente do Comitê de Dor da SBA

Professor Adjunto de Anestesiologia da Universidade Federal da Bahia

ao arsenal pré-existente. Aqui, o local de atuação será, em grande parte dos casos, fora do centro cirúrgico. Se o procedimento exige apenas imobilidade, como os exames de imagem, então, apenas um hipnótico que possibilite a tranquilidade do paciente deverá ser usado. Contudo, quando, além da ansiedade e medo, ocorrem dor e agitação, poderá haver necessidade de uma eficaz analgesia e até uma anestesia geral com ou sem intubação, a depender do caso¹. Modernas técnicas de anestesia venosa e inalatória são acompanhadas de medidas de pronta recuperação, por fármacos antagonistas ou drogas de metabolização rápida; contudo, nem sempre podem ser utilizadas. A anestesia regional e os bloqueios analgésicos, em algumas circunstâncias, podem ser a melhor indicação para possibilitar o exame ou procedimento e permitir uma boa analgesia pós-operatória². Propofol, midazolam, dolantina, tramadol, clonidina ou remifentanil são imprescindíveis e devem estar a mão, quando das escolhas do arsenal farmacológico para essas situações^{3,4,5}. A anestesia inalatória pura, hoje substituída, aos poucos, pela anestesia balanceada, deve fazer parte do elenco de opções dentre as quais o anestesiológista possa dispor.

O objetivo principal da analgesia para um procedimento terapêutico ou diagnóstico é a produção de uma condição necessária ao ato que se deseja executar, com ausência ou mínimos efeitos adversos e a persistência da analgesia depois do ato terminado. A analgesia pós-operatória ou pós-procedimento deve começar ainda durante a anestesia prevista ou executada para aquela situação. Se uma boa analgesia foi desenhada durante a cirurgia ou procedimento, a previsão é de que um ótimo pós-anestésico ocorrerá. Os opióides representam uma boa opção de fármacos analgésicos, contudo, o potencial depressor dose-dependente deve ser avaliado antes de pensarmos neles como principal droga, e a retirada deverá ser prevista antes de sua instituição. Principal alternativa aos opióides, para uma boa analgesia após o procedimento, com a vantagem de poderem ser mantidos por via oral, sem dificuldades de prescrição, são os antitérmico-analgésicos, ou analgésicos não esteróides (AINES) ou analgésicos não opióides (ANOp)^{6,7,8}.

A via de administração passa a ser, também, um ponto importante, contudo, a depender da condição a que nos propomos, qualquer via poderá ser utilizada. A via preferencial para os opióides é a via parenteral, contudo, em algumas situações especiais, outras vias poderão ser utilizadas. A via oral ou retal pode ser uma escolha inicial para os analgésicos não esteróides. O manejo de potentes ANOp fundamenta-se na ausência de depressão respiratória e na ação sinérgica com os opióides, além da possibilidade de sua continuidade, mesmo após a saída do paciente do hospital. Os bloqueios regionais espinais ou loco-regionais, tais como os de nervos isolados, têm um lugar de destaque, já que podem prover analgesia sem sedação para a maior parte dos procedimentos. O seu efeito, por vezes prolongado, pode representar um problema, pois abole a dor, que é mecanismo de proteção. Numa situação de risco, em que esta seja o único sinal de alarme de que algo não saiu conforme o planejado, graves consequências podem advir. Como exemplo, teríamos a colocação de gesso de forma inadequada em um membro fraturado e com lesão isquêmica não percebida, ou um hematoma espinal após punção, com imediata disfunção neurológica. Dificilmente uma condição dessas seria diagnosticada após bloqueio loco-regional, entretanto, a anestesia regional com anestésicos locais de curta duração, habitualmente, se associa à igual ou maior incidência de náuseas ou vômitos, podendo ser criteriosamente avaliada a sua escolha como técnica principal, especialmente quando desejamos associar o anestésico local a opióides⁹. Assim, lidocaína, bupivacaína, ropivacaína ou levobupivacaína podem ser possibilidades anestésicas loco-regionais, desde que não haja outro método mais simples de analgesia após procedimentos e situações dolorosas diagnósticas ou terapêuticas. O bloqueio loco-regional tem algumas desvantagens, já que necessita da cooperação e consentimento por parte do paciente, não devendo haver contra-indicações que impeçam a sua realização. Infecções e distúrbios na coagulação podem possibilitar o aparecimento de lesões neurológicas ou propiciar o agravamento de lesões pré-existentes, fazendo com que a indicação de bloqueios, nessas circunstâncias, não seja uma boa opção^{10,11}. A intensidade da analgesia depende, também, da natureza do

procedimento cirúrgico e os opióides de curta duração representam grande vantagem por terem rápido início e término de ação, e, a depender do seu perfil farmacocinético, podem ser bastante seguros. Basicamente, podemos dividir em 3 grandes áreas o campo de atuação do anestesiológico fora do ambiente cirúrgico: a) a bioimagem, b) a terapia oncológica c) as punções e sondagens terapêuticas ou diagnósticas. A bioimagem é a denominação comumente designada a ambientes que contenham equipamentos de obtenção de imagens corpóreas estáticas ou dinâmicas, vasculares, ósseas, parenquimatosas e viscerais, contrastadas ou não. Geralmente são ambientes refrigerados, com salas dotadas de enormes máquinas e inúmeros computadores a elas acoplados. A finalidade da analgesia ou sedação, nessa circunstância, será a de propiciar a imobilidade do paciente, a fim de que se obtenham imagens estáticas. Pode-se também, com tipos especiais de máquinas e *softwares* sofisticados, obter-se exposição aos raios-X de forma dinâmica, durante determinado tempo e, ao final do exame, realizarem-se reconstruções em 3-D de estruturas vasculares ou viscerais. A comparação com imagens normais padronizadas e o estudo de regiões anatômicas possibilitarão o diagnóstico. Como são instrumentos rápidos e de precisão, os tomógrafos podem ser utilizados para drenagens de coleções intraviscerais, localizando e identificando massas sólidas em locais de acesso problemático¹².

A colocação temporária de halos metálicos, parafusados externamente à caixa craniana, associados ao exame tomográfico, permite a localização precisa de lesões cerebrais, fazendo com que haja possibilidade de intervenção estereotáxica intracraniana, de forma eficiente e sem grandes destruições, em mãos habilidosas. Se o procedimento proposto exige apenas imobilidade, um hipnótico deverá ser usado, contudo, quando há dor, pode-se usar um analgésico (ou a associação dos dois, hipnótico e analgésico). No caso anterior, além de um analgésico opióide (dolantina, fentanil, alfentanil ou sufentanil) e hipnótico (midazolam ou diazepam), haverá necessidade de uma anestesia local com lidocaína, a 1 ou 2%, ou bupivacaína, a 0,5 ou 0,25%, contudo, quando, além da dor, ocorre agitação, há necessidade de uma anestesia geral com ou sem intubação, a depender do caso. Mesmo com as mo-

dernas técnicas de anestesia geral e medidas de pronta recuperação com antagonistas e drogas de metabolização rápida, a anestesia regional e os bloqueios analgésicos podem ser importantes para possibilitar o exame ou procedimento. Drogas tais como propofol, midazolam, alfentanil ou remifentanil devem estar disponíveis, quando das escolhas dos fármacos importantes na anestesia geral venosa¹³. A anestesia inalatória também deve fazer parte do arsenal de opções dentre as que o anesthesiologista possa dispor, daí, halotano, sevoflurano e óxido nítrico devem estar à mão¹⁴. Deve-se ter em mente que o objetivo principal de uma anestesia fora do ambiente cirúrgico é a realização de uma boa analgesia, possibilitando o exame ou procedimento que se deseja executar, com ausência ou mínimos efeitos adversos¹⁵. Os opióides representam uma boa escolha analgésica, contudo, o potencial depressor dose-dependente deve ser avaliado antes de ser feita a opção dessas drogas como principais fármacos, bem como a sua retirada deverá ser pensada antes de sua instituição. Para uma boa analgesia, drogas antitérmico-analgésicas devem ser avaliadas e, se for o caso, devem ser utilizadas como principal escolha^{15,16,17}. A via de administração passa a ser também um ponto importante, contudo, oral ou parenteral pode ser uma via de escolha para os analgésicos não esteróides. A prevenção e manejo de potentes ANOp parece ter fundamento bastante atrativo, já que o potencial depressor respiratório desses fármacos é nulo e possuem efeito sinérgico com os opióides. Os bloqueios anestésicos, sejam os espinhais, os loco-regionais ou os de nervos isolados, podem prover analgesia sem sedação, gerando um bom controle da dor para a maior parte dos procedimentos. Seu efeito prolongado, contudo, tem duas vertentes: pode representar um problema ou uma solução, já que impedem a dor também, como mecanismo de proteção. Se o paciente permanece numa posição viciosa ou situação que possa representar risco, como o exemplo de uma colocação de gesso, numa situação em que ocorra lesão vascular isquêmica, ou disfunção neurológica e não haja, pela ausência de dor, possibilidade de identificação do problema, a escolha da analgesia loco-regional passa a ser um risco maior. É importante salientar que, como a anestesia loco-regional apenas com anestésicos locais coexiste com menor perspectiva de vômitos

ou náuseas, pode-se optar por anestésicos locais de curta duração e, de forma apropriada, propiciar ao paciente uma boa analgesia, com uma razoável margem de segurança. Assim, lidocaína, bupivacaína, ropivacaína, levobupivacaína podem ser escolhidas como possibilidades, desde que não haja outro método melhor de analgesia para procedimentos ou situações fora do centro cirúrgico. Os bloqueios loco-regionais têm algumas desvantagens, pois requerem cooperação por parte do paciente durante sua execução e são contra-indicados na vigência de infecções, distúrbios da coagulação, recusa para os enfermos conscientes e, nos casos em que haja possibilidade de agravamento de lesões neurológicas pré-existentes¹¹. Nessa situação, como a necessidade de analgesia depende da natureza do procedimento cirúrgico, e os opióides representam uma grande vantagem.

Procedimentos especiais e analgesia de escolha.

Biópsias e punções guiadas por tomografia computadorizada (TC) - a tomografia computadorizada consiste em obterem-se inúmeras imagens de determinada região do paciente por exposição aos raios-X, e reconstrução dela através de computadores. O principal requisito para a realização desse exame é a imobilidade e esta deverá ser conseguida através da cooperação do paciente, de uma anestesia geral, bloqueio loco-regional ou uma simples sedação¹⁸. Nos casos em que, além da tomografia computadorizada, há necessidade de se invadir o organismo, seja para realizar uma punção ou uma drenagem, ou mesmo para a retirada de corpos estranhos, é imprescindível uma imobilidade absoluta, então, uma efetiva anestesia deverá ser requerida. Após o procedimento, a depender de quanto foi invadido o organismo, a dor é uma certeza, daí, uma analgesia eficaz deverá ser pensada. A situação se complica quando o paciente está agitado, é uma urgência e há relato de refeição recente ou se é uma criança. Aqui, deve-se protelar o procedimento até o esvaziamento gástrico e, quando for possível, o exame será realizado com o máximo de segurança possível. As drogas requeridas para tais situações foram bastante descritas na literatura^{19,20}, contudo, não é raro encontrarmos problemas e dificuldades adicionais, na execução desses procedimentos

na TC. Via de regra, para a realização de punções, drenagens ou retirada de corpos estranhos, em adultos, guiadas por TC, uma boa anestesia local, ou loco-regional, na região a ser manipulada, associada a uma leve sedação ou anestesia venosa, resolverão o problema^{19,20,21}. Assim, infiltração com lidocaína a 1% ou 2%, ou bupivacaína a 0,25 ou 0,5%, ou ropivacaína no local de entrada de pinças, agulhas ou drenos, respeitando-se a dose máxima requerida para o caso, resolverá o problema. Adicionalmente, para se realizar a infiltração, uma sedação venosa com midazolam ou anestesia venosa com propofol ou etomidato, em adultos, serão muito bem indicadas. Se crianças, poderemos realizar anestesia venosa com propofol, ketamina ou sedação com midazolam, nas doses preconizadas para a faixa etária e o mínimo necessário para um rápido despertar. Adicionalmente, deve-se também complementar com anestesia loco-regional, na região que será manipulada. Pode-se também optar pela anestesia geral inalatória, com halotano ou sevoflurano. A monitorização deve incluir, cardioscopia contínua, oximetria de pulso e pressão arterial não invasiva, salvo em situações especiais¹⁹. Em drenagens torácicas, um bloqueio intercostal com lidocaína, a 1%, ou bupivacaína, a 0,25 ou 0,5%, com vasoconstrictor, deve ser a técnica de escolha. Esse bloqueio deve ser precedido de uma leve sedação com benzodiazepínicos, o midazolam, por exemplo, ou uma infusão de baixas doses de propofol. Após a realização da TC, um esquema de ANOp, associado ou não à codeína, se for necessário, poderá ser instituído nas primeiras horas do término do procedimento. Se há uma situação de vasoconstrição localizada ou dor permanente de difícil controle, é necessária uma analgesia regional com a passagem de cateter epidural, se a coagulação o permitir. A manutenção desse recurso, com administração imediata de opióide (preferencialmente morfina) com anestésico local, anestésico local isolado, ou anestésico local com clonidina, controlará, certamente a dor de forma adequada. A permanência do cateter dependerá da situação em causa e o tratamento se fará através da administração de doses intermitentes, ou por infusão contínua, utilizando-se uma bomba comum ou de PCA. Em todas essas situações, o paciente deverá ser acompanhado pelo anestesiológico que iniciou o

tratamento ou substituto; com tudo devidamente registrado em prontuário. Para as crianças, a situação muda um pouco de figura. Se o procedimento não envolve dor residual, uma leve anestesia geral, inalatória ou venosa, será suficiente^{16,22}. Caso contrário, a anestesia geral deve ser seguida de uma infiltração com anestésico local ou um bloqueio loco-regional²². Se há previsão de que a dor se mantenha no pós-operatório, um esquema de ANOp, isolado ou associado a opióide, será requerido. Se for uma criança maior, que permita a introdução de um cateter epidural e a sua situação clínica e o aparato hospitalar permitirem, este será um recurso bem -vindo, desde que o seguimento pós-anestésico se faça com precisão.

Ressonância magnética (RMn)

Esse recurso de auxílio diagnóstico e terapêutico é bastante similar à tomografia computadorizada, com a diferença de que o tempo de exame é mais longo e o acesso ao paciente é mais dificultado. Via de regra, todos os métodos de analgesia e anestesia empregados na tomografia computadorizada^{18,19,20} podem ser repetidos na RMn. Nas situações onde o controle for difícil, o paciente deverá ser monitorizado de forma especial e, se for o caso, intubado, para se prover um seguro procedimento¹⁹. Após o exame e a retirada do tubo endotraqueal, a analgesia pós-anestésica se fará de maneira similar a que se faria na TC.

Cateterismo cardíaco

A obtenção de imagens da silhueta cardíaca e de suas cavidades, bem como o trajeto e estrutura anatômica dos vasos coronarianos podem ser obtidos por uma cineangiocoronariografia. Esta será realizada através da introdução de cateter longo em artéria de membros, especialmente dos membros inferiores, com infusão intermitente de contraste iodado, obtendo-se as imagens. Durante ou após a execução desse exame, métodos terapêuticos podem ser aplicados, seja para a dilatação simples de coronárias estenosadas, para a colocação de artefatos dilatadores intracoronarianos (“*stent*”), ou para o fechamento de co-

municação intercavitária. Variantes do cateterismo cardíaco podem ser utilizados para destruir focos de marca-passo anômalos. Para a execução do procedimento, teríamos condutas diferentes, a depender do estado clínico do paciente, das drogas que está usando, se é criança ou adulto, e o tipo de procedimento que se submeterá^{19,23,24}. De maneira geral, uma leve sedação, acompanhada de um opióide, associado a uma anestesia local, será suficiente para a maior parte dos exames e procedimentos. A dor decorrente da injeção se faz sob a forma de sensação de “queimor” e não persiste após o exame. Se houver angina recorrente, um esquema de opióide, tal como a dolantina 25 mg de 3 em 3 horas, ou morfina, 3 a 5 mg de 4 em 4 horas, por via venosa, pode ser utilizado. Note-se que a dolantina não deverá ser usada mais do que 48 horas, em virtude do seu metabólito, normetilmepiridina, potencialmente neurotóxico. Nas ablações, onde focos de marca-passo devem ser inativados, infusão contínua de propofol, alvo-controlada, pode ser executada. Em crianças, pode ser requerida anestesia geral venosa, com quetamina, por exemplo¹⁹, complementando-se com anestesia local. Respeitando-se as contra-indicações, a quetamina ainda é um fármaco que tem diversas aplicações, dentre elas, algumas de difícil substituição: curativo de queimados; a indução anestésica em pacientes com tamponamento cardíaco ou chocados e o cateterismo cardíaco em crianças são alguns dos exemplos da necessidade da permanência da quetamina como agente anestésico. O papel da quetamina tem sido redefinido²⁵, especialmente com o surgimento do seu enantiômero, bem como o seu potencial analgésico em baixas doses²⁶. A dor após esses procedimentos é mínima e uma boa anestesia local associada a um ANOp pode resolver de forma satisfatória o problema.

Biópsia guiada por ultra-som

A biópsia guiada por ultra-som é um dos procedimentos em que o alvo principal da estratégia será manter imóvel o paciente, com o mínimo de dor ou ausência total. Se não for conseguido esse objetivo com simplicidade, ou seja, uma sedação com benzodiazepínicos ou opióides em baixas dosagens, aliada a uma anestesia local com lidocaína

ou bupivacaína, uma anestesia geral venosa ou inalatória poderá ser tentada. A anestesia venosa com propofol ou etomidato pode ser executada com vantagens de um despertar pronto e, habitualmente, um mínimo de complicações. Poder-se-á executar um bloqueio loco-regional, associado a leve sedação, se houver previsão de dor intensa após o exame e se as medidas anteriores forem insuficientes. A dor após esse procedimento, às vezes, se torna tão desagradável que, se o bloqueio não for realizado, opióides serão indispensáveis. A associação com ANOp, notadamente com a dipirona, poderá ser benéfica.

Punções diagnósticas ou terapêuticas

As punções simples podem ser realizadas com infiltração de anestésicos locais e algum grau de sedação com pequenas dosagens de benzodiazepínicos, seja para pequenos procedimentos cirúrgicos, ou para o alívio de pressão em cavidades. Essas são as condutas requeridas em pacientes adultos, mesmo porque, habitualmente, a dor é muito pequena, exceto quando são mantidos drenos e estes são calibrosos. Aqui se impõe uma anestesia local, com lidocaína, bupivacaína ou ropivacaína, próxima à saída do dreno, e manutenção da analgesia através de antitérmico-analgésicos, de horário. Em pacientes pediátricos, o desconforto, às vezes, é muito grande e há necessidade de se fazer, além da anestesia local, o uso de analgésicos (ANOp, antiespasmódicos ou opióides) por várias horas ou períodos maiores, após o procedimento. O quadro clínico do paciente nos ditará qual a melhor estratégia a ser utilizada.

Litotripsias ultrassônicas

A existência de máquinas capazes de destruir cálculos urinários, tanto no rim quanto no ureter, pode representar um enorme avanço médico, contudo, essas máquinas geram desconforto durante e após a realização do exame. A quebra de cálculos por ondas de choque poderá lesar a parede do ureter ou a pelve renal e o resíduo da quebra descerá pelo ureter, gerando cólicas ou dor após a sessão de

ultra-som, além de propiciar a chance de infecção ou obstrução urinária^{19,27}. Em adultos, a analgesia após o procedimento se fará por antiespasmódicos e antitérmico-analgésicos. Atenção especial deverá ser dada para as obstruções ureterais, pelos fragmentos dos cálculos que se dirigem à bexiga após o procedimento. Crianças não conseguem permanecer imóveis durante o tratamento, reque-rendo anestesia geral, que poderá ser inalatória ou venosa^{19,27,28}, e a analgesia posterior poderá ser realizada com os mesmos fármacos dos adultos, respeitando-se a dose individualizada e o estado geral do paciente.

Eletroconvulsoterapia (ECT)

A cerletteterapia é amplamente praticada para tratar distúrbio bipolar, crises de depressão pouco responsivas aos antidepressivos ou aquelas que se tornem perigosas para os pacientes pelo alto risco de suicídio. Outras patologias também são tratadas com celetteterapia, porém com menor frequência, como a doença de Parkinson²⁹. Re-quer uma descarga elétrica bitemporal que poderá levar o paciente a uma crise convulsiva, com contratura muscular masseteriana e dos músculos abdominais, possibilitando diminuição da ventilação, fratura de mandíbula ou cortes na língua¹⁹. Tal procedimento deve ser precedido de monitorização, uma boa via venosa, administração de hipnótico, etomidato ou propofol, seguido de um bloqueador neuromuscular de ação ultracurta; aqui, a succinilcolina¹⁹. Após a cerletteterapia, pode haver dores musculares de graus variados, e uma boa analgesia será a administração de ANOp. Os opióides só devem ser indicados se o paciente não estiver em uso de antidepressivos inibidores da MAO, em virtude da possibilidade de crises hipertensivas com essa interação. O outro risco dos opióides nesses pacientes é que eles podem criar condições de dependência química em susceptíveis. Só devem ser indicados, portanto, quando não houver eficácia dos ANOp, mesmo assim, por curtos períodos de tempo e com a programação de redução, substituição e suspensão de acordo com a evolução do quadro.

Obtenção de vias venosas profundas e cateterismo arterial radial

Via de regra, as vias venosas não são difíceis de serem cateterizadas sob anestesia local, acrescentando-se, se for o caso, mínimas doses de benzodiazepínicos venosos, nos pacientes mais ansiosos. O problema reside em crianças, nos pacientes com distúrbios psiquiátricos e em situações de bastante manipulação prévia onde as veias estão esclerosadas ou obstruídas, dificultando sobremaneira o seu acesso. A anestesia local com lidocaína, associada a mínimas doses de midazolam ou propofol, desde que as condições clínicas o permitam, deve ser a técnica de escolha. Os casos mais difíceis, após o cateterismo, devem ter a confirmação da sua correta colocação por radioscopia. No pós-anestésico imediato, cessada a ação do anestésico local, não deve haver dor importante e, se esta existir, há a possibilidade de ter-se causado lesão neurológica durante o procedimento. Agora, além de um AINE, um anticonvulsivante do tipo oxicarbazepina ou carbamazepina poderá ser utilizado em baixas doses, avaliando-se a consequência da lesão (). É necessário que haja um acompanhamento estreito e que se detectem precocemente trombozes, (que são muito dolorosas), pseudoaneurismas traumáticos e isquemias importantes que podem ser causadas pelo cateter. Se drogas vasoconstrictoras ou irritantes forem administradas erroneamente por via arterial, pequenas doses de lidocaína diluídas, em baixas concentrações, administradas pela mesma via, devem resolver o problema, pelo menos, temporariamente. Em crianças, a obtenção de via venosa pode requerer uma anestesia geral venosa com propofol ou quetamina, (se houver um cateterismo venoso prévio) ou inalatória com O₂/N₂O, ou O₂, mais sevoflurano ou halotano. O problema reside em iniciar-se a anestesia, sem uma segurança de uma via venosa. Aqui, deve prevalecer o bom senso e a experiência do anestesiológico, pesando bastante as circunstâncias. Não realizar anestésias, se o estômago estiver cheio ou se o paciente estiver crítico. Na maioria dos casos, os doentes vêm com uma via venosa insuficiente ou obstruída, para ser cateterizada uma via melhor ou mais calibrosa. Anestesia local ou local mais inalatória, com ou sem

intubação, poderá resolver o problema. Se há uma via venosa prévia, mínimas doses de hipnóticos venosos, tais como o propofol, etomidato ou benzodiazepínicos, podem solucionar a maioria dos casos. Quando houver dúvida sobre se realizar, ou não, o procedimento, sem uma via venosa, deve-se optar pela anestesia local e pela assistência de um anestesiológista experiente, para as eventualidades.

Reversão elétrica artificial de ritmos cardíacos anômalos –

A ocorrência de disritmias cardíacas, em pacientes internados ou na emergência, pode requerer imediata reversão, notadamente quando há comprometimento do débito cardíaco. A reversão elétrica é o método mais utilizado nas taquiarritmias, e sua execução deve ser precedida de uma leve anestesia geral com propofol ou etomidato ou uma sedação com benzodiazepínicos, tais como o diazepam ou midazolam. Suplementação de O₂ e monitorização deverão ser requeridos. A dor resultante dessa terapêutica pode ser importante, quando sobrevierem queimaduras, fraturas e contraturas paravertebrais. Lesões musculares isquêmicas agudas ou miocárdicas podem ocorrer pela persistência de hipotensão durante longo tempo. Opióides, tais como, a codeína, morfina, meperidina ou AINES, podem ser prescritos e utilizados no PO imediato.

Biopsias retais ou transretais

A rigor, as biópsias prostáticas transretais são realizadas pelos profissionais de bioimagem sob anestesia local, com ou sem nenhuma sedação, e a dor advinda desse procedimento não é muito intensa. Em alguns casos, pode haver necessidade de anestesia geral, que poderá ser feita com pequenas doses de propofol. Em outros casos, a dor após o procedimento pode ser muito intensa, incapacitando o paciente, requerendo antiespasmódicos, ANOp e, às vezes, pequenas doses de opióides, por curtos períodos de tempo.

Colonoscopias e endoscopias digestivas terapêuticas em adultos complicados e crianças

As técnicas devem envolver uma boa hipnose, associada a uma eficaz proteção vagal e mínima analgesia. Propofol e midazolam são comumente usados¹⁸, associados ou não, à dolantina (ou fentanil), atropina e antiespasmódicos. Habitualmente, a dor durante e após esses exames, em geral, decorrente de distensão gasosa, é pequena, podendo ser tratada com antiespasmódicos e ANOp. As crianças necessitam muitas vezes de anestesia inalatória ou venosa, com intubação traqueal, dependendo do tempo de exame e do que se deseja fazer durante o procedimento: se for uma retirada de corpo estranho, se é uma gastrostomia com colocação de “bottom” ou uma simples biópsia. Após o exame ou procedimento, a dor normalmente é muito pequena, salvo se transfixou parede do abdômen ou se injetou quantidades consideráveis de ar. A cólica que sobrevenha pode ser tratada com antiespasmódicos e a dor na parede abdominal deve ser resolvida com ANOp e com anestésicos locais (infiltrados no local de incisão durante a cirurgia). É prudente manter-se esquema analgésico durante algumas horas, ou dias, a depender da situação.

Intubação e extubação

A intubação e a extubação podem ser bastante desagradáveis, notadamente em pacientes já agitados por hipoxemias e dor, e naqueles em que haja modificação anatômica e estreitamento das vias aéreas. O ato em si não é difícil, contudo, após a intubação, pode haver dor traqueal, tosse, e isso assume um caráter complicado, se for num paciente com dor intensa prévia (na fratura de costelas, por exemplo). O trauma de uma intubação difícil pode gerar dor traqueal, lesões na língua e mandíbula e passa a ser inteligente a instituição de analgésicos não esteróides e (ou) pequenas doses de opióides com ou sem hipnóticos, para manter o paciente confortável. Podem ser utilizadas outras drogas, com a finalidade de reduzir o “stress” de um respirador ou melhorar a dor, de uma forma contínua. Assim, dexmedetomidina e remifentanil, associ-

ados, ou não, ao propofol ou midazolam, podem ser alternativas válidas para algumas situações em que se necessita manter o paciente sedado e com um pequeno grau de analgesia. A retirada de tubos endotraqueais normalmente não é dolorosa, contudo, em algumas circunstâncias pode adquirir uma importância ímpar pelo desconforto, notadamente se há edema localizado ou erosão traqueal pela permanência do tubo. Pequenas doses de opióides associadas à lidocaína podem resolver, com eficácia, a dor decorrente desse ato. Se a dor progredir, tramadol, associado a um ANOp, pode solucionar satisfatoriamente o problema.

Passagem de sondas enterais, cateterismo urinário ou trocas de sondas urinárias de permanência – A passagem de sondas enterais ou a cateterização urinária habitualmente não são tão desconfortáveis depois de perpetradas; contudo, a ocorrência de uretrites ou estenoses uretrais podem causar dor tipo “queimação” intensa e desconforto que pode ser minorado com o auxílio de lidocaína em forma de geléia, lubrificando a sonda e o uso de AINE associado ou não a um antiespasmódico por algumas horas adiante. Se o quadro algico é muito intenso, então poderá haver necessidade de uma anestesia geral venosa, combinada com opióides em baixas doses, ou bloqueio espinal, especialmente se houver necessidade de instrumentação uretral com dilatação ou uretrotomias. Uma solução aplicável a essa situação seria a utilização de propofol associado a pequenas doses de dolantina ou fentanil. Em crianças, não se consegue manipular vias urinárias com tranqüilidade³⁰, se não houver anestesia adequada. Após o procedimento, se houver dor, um esquema com ANOp e antiespasmódicos, ou quetamina³¹ pode ser útil.

Referências Bibliográficas

- 1 - EVERETT, LL. Anesthesia for diagnostic procedures. *Curr Op Anesthesiol*; 2001: 14(6) : 629-633.
- 2 - NIEMI G, HAUGTOMT H, BREIVIK H. Balanced epidural analgesia (EDA) for postoperative painrelief on regular surgical wards. *Acta Anaesthesiol Scand*; 1995: 33: 428.

- 3 - EVANS RG, CRAWFORD MW, NOSEWORTHY MD, YOO SJ. Effect of increasing depth of propofol anesthesia on upper airway configuration in children. *Anesthesiology*; 2003;99(3):596-602.
- 4 - KEHLET H, WERNER M, PERKINS F: Balanced analgesia: What is it and what are its advantages in postoperative pain? *Drugs*; 1999: 58: 793-7
- 5 - LANDSMAN JS, COOK DR. Postoperative pain control in infants and children. *Baillières Clin Anaesthesiol*; 1995: 9: 513-537.
- 6 - BRUNE K: Non-opioid (antipyretic) analgesics, *Pain 2002: An Updated Review*. Edited by Giamberardino MA. Seattle, IASP Press; 2002:365-79
- 7 - DAHL JB, KEHLET H: Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth*; 1991: 66: 703-12
- 8 - DAHL V. RAEDER JC. Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*; 2000: 44(10):1191-203
- 9 - CARPENTER RL, CAPLAN RA, BROWN DL, STEPHENSON C, WU R, Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology*;1992: 76:906-16
- 10 - COOK, T. M.; EATON, J. M.; GOODWIN, A.P. L.Epidural analgesia following upper abdominal surgery: United Kingdom practice. *Acta Anesthesiologica Scandinavica*. 1997; 41(1): 18-24
- 11 - FORTUNA A, FORTUNA AO. Complicações e acidentes em bloqueios regionais (anestésias raquídea e peridural). *Rev Bras Cir*;1989: 79:5-10
- 12 - TROTTEUR G, STOCK L, DONDELINGER RF. Sedation, analgesia and anesthesia for interventional radiological procedures in adults. Part I. Survey of interventional radiological practice *JBR-BTR*; 2000 : 83(3):111-5.
- 13 - WHITE P. Update on ambulatory anesthesia techniques. *Anais do 50 CBA, Brasília, 2003*.
- 14 - SHAPIRO BA, WARREN J, EGOL AB, *et al*. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: an executive summary. *Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med*; 1995: 23:1596-1600
- 15 - WHITE PF, SMITH I. Impact of newer drugs and techniques on the quality of ambulatory anesthesia. *J Clin Anesth*; 1998. 5:3-13
- 16 - WHITE PF. *Ambulatory Anesthesia and Surgery*. WB Saunders Ltd. London. 1th Ed. 1997
- 17 - BRUNE K: Non-opioid (antipyretic) analgesics. *Pain 2002: An Updated Review*. Edited by Giamberardino MA. Seattle, IASP Press; 2002: 365-79.

- 18 - MEDRADO VC, PUSTILNIK AG. Anestesia para tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Rev Bras Anesthesiol*; 1995;45:1:15-19
- 19 - PEREIRA AMSA, GONÇALVES TAM, CANGIANI LM. Anestesia fora do centro cirúrgico e para procedimentos diagnósticos e terapêuticos. *Rev Bras Anesthesiol*; 2000;50:2:149-166
- 20 - SANABRIA CARRETERO P, HAJRO M, JIMENEZ MATEOS E, ALTTI E, NODAL RAMOS A, LAHOZ RAMON A. Sevoflurane anesthesia for magnetic resonance procedures in pediatrics. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*; 2002; 49(4):184-90.
- 21 - GOZAL D, GOZAL Y. Spinal anesthesia for magnetic resonance imaging examination. *Anesthesiology*; 2003; 99(3):764.
- 23 - RANUCCI M. Angioplasty in severe heart attack. Anesthesia and general management. *Minerva Anesthesiol*; 2002;68(4):192-5.
- 24 - BERNATH M, SEKARSKI N. Management of paediatric patients undergoing diagnostic and invasive cardiology procedures. *Curr Op Anesthesiol*; 2001;14(4) :441-446.
- 22 - KRAUSS B, GREEN SM. Sedation and analgesia for procedures in children. *N Engl J Med*; 2000; 342:938-945.
- 25 - IVANI G, VERCELLINO C, TONETTI F. Ketamine: a new look to an old drug. *Minerva Anesthesiol*; 2003 :69:5:468-71.
- 26 - PROMMER E. Ketamine to control pain. *J Palliat Med*; 2003;6(3):443-6.
- 27 - ZOGOVIĆ J. Extracorporeal shock wave lithotripsy: prophylaxis, complications and therapy *Srp Arh Celok Lek*; 1997; 125(11-12):345-8.
- 28 - AKSOY Y, OZBEY I, ATMACA AF, POLAT O. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children: experience using a mpl-9000 lithotripter. *World J Urol*; 2004 :1:23
- 29 - SIMPSON KH, LYNCH L Anaesthesia and electroconvulsive therapy (ECT). *Anaesthesia*;1998;53:615-617
- 30 - WHITE PF: The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesth Analg*; 2002; 94: 577-85
- 31 - FRIEDMAN R, JALLO J, YOUNG WF. Oral ketamine for opioid-resistant acute pain. *J Pain*; 2001;2(1):75-6.

Condutas Analgésicas

Cirurgia Ginecológica

Wolnei Caumo, TSA/SBA*

Elaine Aparecida Felix Fortis, TSA/SBA**

1 - Introdução

Mais do que 90% das cirurgias ginecológicas são realizadas para tratar patologias benignas, tendo como objetivo a melhora da qualidade de vida. Variam desde pequenas cirurgias da pelve e abdome inferior até cirurgias de grande porte para tratamento de tumores uterinos¹. A dor pós-operatória, em ginecologia, tende a piorar com

* Anestesiologista – Professor doutor do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Coordenador dos Cuidados Pós-Anestésicos e Tratamento do Dor Aguda (CPA) do Serviço de Anestesia do HCPA.

Especialista em Tratamento de Dor e Medicina Paliativa pela UFRGS.

**Professora Doutora do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina (FAMED) da UFRGS.

Coordenadora dos Cuidados Pós-Anestésicos e Tratamento do Dor Aguda (CPA) do Serviço de Anestesia do HCPA.

a deambulação; é de intensidade moderada a intensa e interrompe o sono em aproximadamente 30% das pacientes, nas primeiras duas noites subseqüentes à cirurgia². Nos primeiros dias do pós-operatório, somam-se à dor, fadiga, cansaço, necessidade de repouso, afastamento do trabalho e dificuldade para realizar atividades rotineiras³. A dor pós-operatória foi o único preditor de atraso na recuperação pós-operatória monitorada por telefone, sendo um fator que permitiu identificar pacientes que necessitavam de assistência médica adicional³. Essas implicações clínicas, sociais e econômicas do período de convalescença determinam a busca de técnicas analgésicas que possam influenciar desfechos como morbidade e qualidade de vida.

Além disso, o tratamento inadequado da dor pós-operatória aumenta a incidência de infecção cirúrgica⁴; diminui a satisfação da paciente com a experiência perioperatória⁵; aumenta o risco de complicações pulmonares e vasculares^{6,7}, o desconforto da paciente, e está associado a períodos mais longos de recuperação e a custos mais altos com a saúde⁸. Também, níveis de dor pós-operatória moderada a intensa são importantes determinantes da ansiedade pós-operatória⁹ e do tempo de permanência hospitalar, em pacientes ginecológicas submetidas à histerectomia abdominal eletiva por doença benigna. Adiciona-se a isso o risco que determina para cronificação de processos dolorosos agudos. Portanto, o tratamento da dor aguda pós-operatória deve priorizar intervenções com alto grau de evidência clínico-farmacológica que contemple eficácia, efetividade e custo.

2 - Fisiologia da Transmissão Dolorosa Pélvica

A inervação das vísceras pélvicas se faz através de troncos nervosos cujos nervos aferentes viscerais conduzidos pelo sistema nervoso simpático têm seus corpos celulares em distribuição tóraco-lombar (T6-L2)¹⁰, e os que vão pelo sistema nervoso parassimpático têm seus corpos neuronais no gânglio sacral (S2-S4). A inervação sensorial dos órgãos pélvicos depende de sua raiz embriológica. As gônadas são originárias da crista urogenital; o útero, trompas e vagina superi-

or, de estruturas müllerianas, e a genitália externa e vagina inferior derivam do seio urogenital.

Os estímulos dolorosos da vagina superior, cérvix, corpo uterino, trompa medial, ligamento largo, bexiga superior, ceco, apêndice e intestino grosso terminal ascendem via simpático tóraco-lombar via nervo hipogástrico, para o plexo hipogástrico superior. Os impulsos passam por meio dos ramos comunicantes brancos de T11, T12 e L1.

Os impulsos da vagina superior, cérvix e segmento uterino inferior também ascendem pela via parassimpática dos segmentos espinais de S2 a S4.

A via aferente do ovário entra na cadeia simpática, em nível de L4, e ascende para entrar na medula espinhal, em nível de T9 e T10. O mesmo acontece com os dois terços distais da tuba uterina e ureter alto. O plexo hipogástrico superior e o gânglio mesentérico inferior não contêm aferentes dessas estruturas.

A inervação da parede abdominal baixa e do terço anterior da vulva se faz por meio de nervos sensoriais sensitivos e motores, que se originam das raízes ventrais de L1 e L2. Os ramos dorsais de L1 e L2 inervam a região lombar baixa, enquanto o períneo, ânus e vagina inferior são inervados por ramos somáticos de nervo pudendo que se origina do 2º, 3º e 4º gânglio sacral.

3 - Tratamento da Dor Pós-operatória em Cirurgias Ginecológicas

3.1. Procedimentos Laparoscópicos

Embora a intensidade da dor pós-operatória de procedimentos ginecológicos laparoscópicos seja menos intensa daquela do trauma abdominal, pélvico ou dos procedimentos abertos, a alta hospitalar precoce dificulta a monitorização pós-operatória direta e a segurança para prescrever analgésicos potentes¹¹. A esterilização por via laparoscópica é um dos procedimentos mais comuns e, freqüentemente, associada a dor de maior intensidade que a laparoscopia diagnóstica, principalmente nas primeiras 4 horas após a cirurgia. A intensidade da dor pélvica, após manipulação tubária, parece estar relacionada às

altas concentrações de prostaglandinas em portadoras de dismenorréia. Por isso, provavelmente, mais responsiva a anti-inflamatórios não esteróides (AINE) tipo indometacina, naproxeno, diclofenaco e cetorolaco.

O tratamento da dor que segue a ligação tubária pode ser realizado pela aplicação de anestésico local diretamente nas tubas uterinas ou pela injeção dentro do mesosalpinge. Seu uso diminui a quantidade de morfina pós-operatória e o índice de readmissão hospitalar¹¹.

Outra forma de reduzir a dor de cirurgias laparoscópicas é o uso de anestésico local na região diafragmática, sob visão direta, através do dispositivo de irrigação. A dor no ombro, após peritoneoscopia pélvica, pode ser adequadamente controlada com essa técnica. Goldstein e cols¹² compararam a aplicação de 20 ml de bupivacaína 0,5% com ropivacaína 0,75% instiladas intraperitonealmente, em ensaio clínico randomizado-duplo-cego controlado, e concluem que a técnica proporcionou analgesia satisfatória e grande diminuição do consumo de morfina pós-operatória. É segura, melhora o conforto das pacientes e encurta o período de estada na sala de recuperação; também diminui a necessidade de cuidado da enfermagem. Recomenda-se a adição de adrenalina, para aumentar o volume a ser instilado e reduzir o risco de toxicidade sistêmica. Outros autores afirmam que esse esquema analgésico parece não apresentar eficácia equivalente à técnica multimodal com paracetamol, AINE e morfina¹³. Esses resultados, aparentemente conflitantes, apontam para a combinação de técnicas analgésicas.

De forma geral, os estudos sugerem que os AINE, em doses terapêuticas usuais, são mais efetivos que o paracetamol, mas ineficazes para o controle da dor nos ombros.. A combinação de AINE com um opióide de curta duração é mais eficaz do que o uso de cada um deles isoladamente. Por isso preconizam-se esquemas multimodais com o intuito de se reduzirem as doses dos analgésicos e melhorar a eficácia terapêutica.

Outras medidas que auxiliam num melhor controle da dor são a evacuação do gás de insuflação, uso de anestésico local em gel nas tubas uterinas, no momento da clipagem, uso de bloqueio da bainha

do reto ou de anestésico local na pele e ferida muscular. A dor inflamatória tardia pode ser atenuada por fármacos não opióides tais como os AINE, possivelmente por dever-se, em parte, à peritonite química do gás da insuflação¹¹.

Outra possibilidade é realizar a laparoscopia pélvica, sob anestesia espinal, raquianestesia ou peridural, com ou sem adição de opióide. Essas técnicas anestésicas são muito discutíveis pelo possível risco de retenção de CO₂ e, portanto, somente admissíveis quando realizadas por cirurgiões muito hábeis, em curto tempo cirúrgico.

3.2. *Cirurgias Ginecológicas Abdominais Abertas*

3.2.1. Técnicas analgésicas neuroaxiais

O tratamento da dor pós-operatória de cirurgias ginecológicas com abertura da cavidade abdominal - ooforectomia, salpingectomia, histerectomia abdominal com ou sem esvaziamento ganglionar, vulvectomia - são as técnicas analgésicas utilizadas em outras cirurgias abdominais de médio e grande porte. Cabe ressaltar que o tratamento da dor inicia ainda no pré-operatório, pois o uso de técnicas anestésicas neuroaxiais - espinal ou peridural - por mecanismos diretos ou indiretamente relacionados ao melhor controle da dor tem grande impacto na redução da incidência de eventos clínicos relacionados à mortalidade, fenômenos tromboembólicos, transfusão, pneumonia, depressão respiratória, infarto miocárdico e insuficiência renal¹⁴. Também, a analgesia peridural reduz* o tempo de íleo adinâmico, quando comparado ao uso de opióide sistêmico em aproximadamente 36 horas. Com relação ao manejo da dor, o momento em que se inicia a administração peridural dos anestésicos tem importância crucial. A administração peridural pré-incisional de lidocaína e fentanil reduziu o consumo de morfina e a hiperalgesia, comprado com o uso de anestésico peridural pós-incisional¹⁶.

A colocação do cateter peridural deve ser orientada pela inervação do órgão e sítio da incisão. O local ideal é aquele que permite adequado controle da aferência nociceptiva visceral e somática,

conforme descrito no item fisiologia da transmissão dolorosa pélvica. A localização do mesmo cateter peridural deve permitir a realização de anestesia e de analgesia de boa qualidade, com o menor nível de repercussão hemodinâmica. A colocação, em nível torácico, permite adequado controle da dor de cirurgias ginecológicas de grande porte¹⁷. Preconiza-se o uso de anestésico local em baixas concentrações - bupivacaína 0,125% e ou ropivacaína 0,2% - administrados em infusão contínua ou intermitente, associado com morfina, nas doses de 2 a 3 mg a intervalos que podem variar de 12 a 24 horas. Normalmente, preconiza-se reduzir em 50% a segunda dose de morfina, quando administrada em intervalo igual ou inferior a 12 h. Ressalta-se que o controle da dor incidental, mensurada na avaliação dinâmica, somente é obtido com anestésico local, por bloquear a geração do potencial de membrana. Mesmo em infusões peridurais, com bupivacaína 0,125% e ropivacaína 0,375%, por períodos prolongados (96h) não determinaram níveis plasmáticos tóxicos¹⁸.

Em revisão sistemática (6 ensaios clínicos, n= 215)^{46,6} analgesia epidural opióide não alterou incidência de infecções pulmonares e outras complicações pós-operatórias, embora tenha reduzido a frequência de atelectasias (Risco relativo (RR)= 0,53; intervalo de confiança de 95% (IC95%) = 0,33-0,85), em comparação com opióides sistêmicos. Já os riscos de infecções respiratórias (RR= 0,36; IC95%= 0,21-0,65) e complicações pulmonares pós-operatórias (RR= 0,58; IC95%= 0,42-0,80) foram menores, no grupo submetido a bloqueio epidural com anestésico local, em comparação com analgesia opióide sistêmica.

Estudos atuais buscam combinações alternativas para o uso, em conjunto com opióides espinhais. Diversas classes de fármacos têm sido investigadas, como os bloqueadores de canais de cálcio¹⁹, a2-agonistas e anticolinesterásicos. A adição de clonidina peridural, na dose de 20 mg/h, pode melhorar a dor produzida pela tosse e movimento, em cirurgias abdominais baixas, entretanto, está associada a alterações hemodinâmicas e a aumento da necessidade de vasopressor²⁰. O uso da neostigmina (1-5 mg) por via peridural aumentou o tempo de analgesia produzido pela morfina²¹. No entanto,

esse fármaco precisa ser administrado em ensaios clínicos com um número significativo de pacientes, para avaliar o seu real impacto sobre os desfechos clínicos perioperatórios.

Os riscos de eventos adversos relacionados à técnica de analgesia peridural podem ser visualizados no Quadro I. Esses dados, provenientes de mais de 44 estudos que incluíram mais de 30.000 pacientes, sugerem que o risco de seqüela neurológica definitiva com o uso da técnica peridural é de aproximadamente 1 em 5000²².

Quadro I - Risco de eventos adversos com a técnica de analgesia peridural em mais de 300.000 pacientes²²

Desfecho	Taxa de eventos	N total dos estudos	Risco
Síndrome da cauda equina	1	5606	1 em 5601
Meningite	2	2287	1 em 1144
Migração intravascular do cateter peridural	3	1062	1 em 354
Migração intradural do cateter peridural	5	4958	1 em 992
Complicações graves or infusão excessiva	16	3016	1 em 189
Acidente por dose excessiva de opióides	2	2827	1 em 1414
Acidente por dose excessiva no PCA	3	2922	1 em 974

Na analgesia peridural com opióides, as doses utilizadas devem levar em consideração a idade, as características clínico-cirúrgicas e o uso concomitante de outros fármacos. Por exemplo, quando associadas aos anestésicos locais, as doses de opióides devem ser diminuídas em aproximadamente 30%. Também deve-se diminuir essa mesma proporção, em idosos. As doses recomendadas estão apresentadas no Quadro II.

O cateter peridural geralmente permanece por 24 a 48 horas após a cirurgia; após, este é retirado e a analgesia multimodal é administrada por via sistêmica.

A dor pós-operatória, após cirurgia ginecológica, também pode ser controlada por administração intratecal de baixas doses de opióide, com o intuito de se obter analgesia efetiva de duração prolongada com poucos efeitos adversos. De acordo com estudo clínico de dose-resposta, as doses podem variar de 0,1 a 0,2 mg. O aumento da dose para 0,3 mg não demonstrou melhora na eficácia e aumentou a incidência de prurido com necessidade de tratamento²³.

Quadro II - Dose de opióides recomendadas para analgesia peridural. Rotina adotada nos cuidados pós-anestésicos e tratamento da dor aguda (CPA) do Serviço de Anestesia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Idade (anos)	Cirurgia não-torácica (cateter lombar ou caudal)	Cirurgia torácica	
		cateter torácico	cateter lombar
15-44	2-4 mg [†]	2-4 mg [†]	2-4 [†]
45-65	2-3 mg	2-3 mg	2-3
66-75	1-2 mg	1-2 mg	3
> 76	1-1,5 mg	1 mg	2

† Doses > 3 mg permanecer em unidade de cuidado intensivo

Recomendações para uso da analgesia peridural

✓ A concentração do anestésico local deverá ser a menor possível, com o intuito de se obter uma boa analgesia com o mínimo grau de bloqueio motor;

✓ Prefere-se sempre a modalidade de analgesia contínua, com ou sem PCA. Utilizar esquema de *bolus* na ausência de possibilidades dessas analgesias (falta de bomba, equipos);

✓ Lembrar que a concentração do anestésico local deverá ser aumentada, se a analgesia continuar insuficiente após aumento do volume de infusão;

✓ Os anestésicos locais deverão ser utilizados associados à morfina. Preferem-se doses de morfina de *bolus*;

✓ Monitorizar a extensão da analgesia e nível de bloqueio motor;

✓ As doses de morfina recomendadas poderão variar de 1 a 4 mg;

✓ Doses de até 3 mg/d poderão receber doses de reforço em 12 h, sendo que a segunda dose não deverá ultrapassar 50% da dose inicial;

✓ Os pacientes que receberem morfina neuroaxial deverão ser avaliados 6 e 12 h após a administração do fármaco (picos de depressão respiratória);

✓ As dose de fentanil neuroaxiais não deverão ser superiores a 100 mg;

✓ Na analgesia insuficiente, caso haja dúvida quanto à posição do cateter peridural, realizar teste com lidocaína 2% (volume de 4-8 ml). Se a analgesia continuar insuficiente, deve-se retirar o cateter e substituir o esquema analgésico;

✓ Os pacientes e os assistentes deverão ser orientados para o fato de que a saída do leito somente poderá ser realizada com auxílio, pelo risco de queda;

✓ As orientações quanto à colocação e retirada do cateter, em pacientes usando anticoagulantes, deverão ser consultadas em bibliografia específica.

3.2.2. Técnicas analgésicas sistêmicas

A analgesia sistêmica multimodal tem se mostrado superior a técnicas sistêmicas unimodais. No Quadro III estão apresentados resultados de estudos clínicos de eficácia, cujo desfecho foi o controle de dor aguda pós-operatória de moderada a intensa (escores na EAV

Quadro III - Número de pacientes que necessitam ser tratados (NNT) com doses únicas, para obtenção de 50% de alívio de dor moderada a intensa, em procedimentos cirúrgicos diversos, em comparação com placebo²²

Medicamentos	Dose e via	NNT (IC 95%)
Paracetamol	600/650 mg, oral	5,3 (4,1-7,2)
Paracetamol	1.000 mg, oral	4,6 (3,9-5,6)
Paracetamol + Codeína	300 mg + 30 mg, oral	5,3 (3,8-8,0)
Paracetamol + Codeína	600/650 mg + 60 mg, oral	3,1 (2,6-3,9)
Paracetamol + Codeína	1.000 mg + 60 mg, oral	1,9 (1,5-2,6)
Ácido acetilsalicílico + Codeína	650 mg + 60 mg, oral	3,6 (2,5-6,3)
Ibuprofeno + Codeína	400 mg + 24,6 mg, oral	1,9 (1,5-2,5)
Paracetamol + Oxidodona	325 mg + 5 mg, oral	2,5 (2,0-3,4)
Paracetamol + Oxidodona	500 mg + 5 mg, oral	2,2 (1,7-3,2)
Ibuprofeno	200 mg, oral	3,3 (2,8-4,0)
Ibuprofeno	400 mg, oral	2,7 (2,5-3,0)
Ibuprofeno	600 mg, oral	2,4 (1,9-3,3)
Naproxeno	550 mg, oral	2,6 (2,2-3,2)
Tramadol	50 mg, oral	7,2 (4,6-18,0)
Tramadol	75 mg, oral	4,3 (3,1-7,0)
Tramadol	100 mg, oral	4,8 (3,4-8,2)
Tramadol	150 mg, oral	2,4 (2,0-3,1)
Meperidina	100 mg, intramuscular	2,9 (2,3-3,9)
Morfina	10 mg, intramuscular	2,9 (2,6-3,6)

²²Não difere do placebo, pois, quanto intervalo de NNT inclui infinito (¥), isto indica que não há diferenças significativas entre os grupos.

> 30 mm). A magnitude do efeito do tratamento está demonstrada pelo número de pacientes que necessitam ser tratados (NNT), para se obter 50% de alívio nos níveis de dor. Esses dados provêm da administração de dose única dos diferentes fármacos comparados com o placebo. É importante ter em mente que essa medida de impacto clínico deve ser cotejada com o perfil de efeitos adversos de cada agente.

Em revisão sistemática^{24,25} de 72 ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo (n= 6.368), que avaliaram o efeito analgésico do paracetamol oral, em dose única isoladamente e em combinação com codeína, a dose de paracetamol (600/650 mg) + codeína (60 mg) produziu melhor nível de analgesia, NNT de 3,1 (IC95%: 2,6-3,9). Esse efeito refere-se à dor de cirurgias odontológicas, ginecológicas, ortopédicas, obstétricas e de cirurgia geral.

Metanálise²⁶ que avaliou eficácia de ibuprofeno (400 mg), isoladamente e em associação com codeína, para alívio de dor pós-operatória moderada a intensa, observou que o uso do opióide intensificou a analgesia, mas também ocasionou efeitos adversos com maior frequência.

Revisão *Cochrane* de 7 ensaios clínicos controlados por placebo²⁷ avaliou eficácia analgésica e efeitos adversos de doses orais únicas de oxicodona, isoladamente (5 mg ou mais) ou em associação com paracetamol (325 mg ou mais), para tratamento de dor pós-operatória moderada a intensa. Benefício significativo foi observado com oxicodona mais paracetamol, com todas as doses testadas de oxicodona isoladamente, exceto a de 5mg. Os resultados dessa metanálise sugerem que a eficácia de oxicodona, com ou sem paracetamol, é similar à de morfina intramuscular, embora com freqüentes reações adversas como sonolência, náuseas, vômitos e tontura. Outro aspecto muito importante é o alto custo da oxicodona, fato que praticamente a inviabiliza como opção analgésica em larga escala.

Com relação ao uso do tramadol, o nível de eficácia analgésica das doses de 50 e 100 mg foi similar. No entanto, a incidência de efeitos adversos como cefaléia, náusea, vômito, tontura e sonolência foram mais freqüentes com a dose maior.

Embora a morfina seja considerada agente de escolha no tratamento de dores agudas intensas, poucos são os estudos controlados por placebo nos quais esse fármaco foi administrado por vias

intravenosa, intramuscular ou subcutânea, para testar eficácia analgésica de dose única, em pacientes com dor pós-operatória. Em metanálise²⁸, não foi encontrado estudo para uso subcutâneo e foi identificado apenas um com uso intravenoso. Somente para administração de dose única de 10 mg de morfina por via intramuscular houve suficiente informação para análise (15 ensaios clínicos; n= 946). Esta calculou NNT de 2,9 (IC95%: 2,6-3,6) para pelo menos 50% de alívio da dor, no período de 4-6 horas após a cirurgia, em comparação com placebo. Efeitos adversos menores foram mais comuns com morfina (34%) em relação a placebo (23%).

Em revisão sistemática²⁹ de 8 ensaios clínicos controlados por placebo, evidenciou-se benefício de meperidina, em administração intramuscular única de 100 mg, no tratamento de dor pós-operatória moderada a intensa, com NNT de 2,9 (IC95%: 2,3-3,9). Houve, porém, significativamente mais sonolência e tontura.

Revisão sistemática³⁰ avaliou 32 ensaios clínicos que compararam técnica de analgesia controlada pelo paciente (*patient controlled analgesia* ou PCA) com uso convencional (intramuscular, intravenoso ou subcutâneo) de morfina, meperidina, nalbufina e tramadol, no tratamento de dor pós-operatória. Considerando os desfechos de intensidade e alívio de dor e necessidade de analgésicos adicionais, a técnica de PCA foi superior ao uso convencional, com NNT de 7,6 (IC95%: 5,1-15,0). Pacientes submetidos à técnica de PCA relataram maior satisfação (82%) do que aqueles submetidos às técnicas convencionais de analgesia (68%), com NNT de 4,2 (IC95%: 5-15). Em dois ensaios com morfina, complicações pulmonares foram mais frequentemente prevenidas com PCA (NNT= 15; IC95%: 8,1-98,0). Consumo cumulativo de opióides, duração da internação hospitalar e efeitos adversos foram equivalentes.

Recomendações no uso da analgesia intravenosa controlada pelo paciente

- ✓ É fundamental que a paciente seja treinada para utilizar essa modalidade de analgesia;
- ✓ Recomenda-se não manter infusão contínua constante de opióide intravenoso. Essa opção pode se utilizada durante à noite;

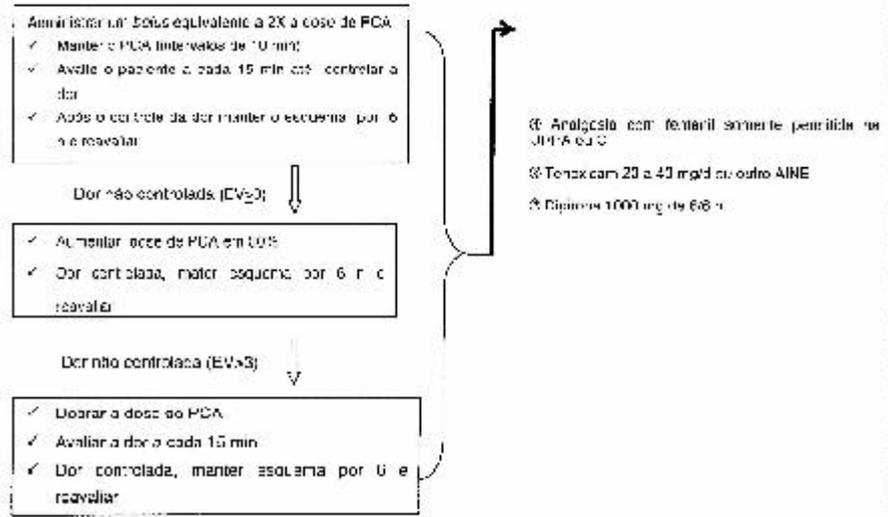
- ✓ Uso combinado de infusão mais PCA aumenta o risco de efeitos adversos sem melhora do controle da dor;
- ✓ No PCA venoso com morfina, com infusão basal, recomendam-se doses de 1-2,5 mg/ h;
- ✓ Para analgesia intravenosa, controlada pelo paciente seguir as orientações do fluxograma específico apresentado abaixo.

SOLUÇÕES ANALGÉSICAS

Rotina adotada nos Cuidados pós-anestésicos e tratamento da dor aguda (CPA) do Serviço de Anestesia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

† Soro fisiológico 0,9 % - 96 ml mais 40 mg de morfina (0,4 mg.ml⁻¹)

‡ Soro fisiológico 0,9 % - 90 ml mais 500 mg de fentanil (5 mg.ml⁻¹)



Os AINE também desempenham um papel importante no tratamento multimodal da dor, em cirurgias abdominais de médio e grande porte. A ampliação do leque de opções disponíveis comercialmente tem suscitado dúvidas com relação à escolha do AINE mais adequado. Barton e cols³¹ avaliaram um AINE COX-2 específico (parecoxib sódico, nas doses de 20 ou 40 mg) em relação a um inibidor

não específico da ciclooxigenase (cetorolaco, na dose de 30 mg), à morfina (4 mg) e placebo. Esse estudo multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, em pacientes submetidas a histerectomias ou miomectomias, demonstrou que os efeitos analgésicos do parecoxibi são comparáveis àqueles obtidos com os outros dois fármacos, sendo tão efetivo quanto ao cetorolaco e superior a 4 mg de morfina na população estudada. A dipirona é um analgésico não opioíde de primeira linha e muito utilizado no nosso país. Recentes evidências confirmam sua eficácia analgésica e a baixa incidência de efeitos adversos como sonolência, desconforto gástrico e náuseas³². Sua eficácia analgésica é comparável a 400 mg de ibuprofeno, 600 mg de aspirina e 500 mg ou 1 g de paracetamol. Ela pode ser utilizada em combinação com outros AINE e opióides. Seu efeito adverso mais temido, a aplasia de medula, é raro. O Quadro IV relaciona as doses e intervalos dos AINE, dipirona e paracetamol utilizados mais freqüentemente

Quadro IV - Dipirona, paracetamol e AINE mais utilizados para o tratamento da dor aguda pós-operatória, doses e intervalos, de acordo com a rotina adotada nos cuidados pós-anestésicos e tratamento da dor aguda (CPA) do Serviço de Anestesia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Classificação (derivados)	Drogas	Via	Dose (mg)	IntervaloE entre doses
	Dipirona	VO IV	1000	6h
Ác. Indolacético	Paracetamol	VO	500-1000	6
	Indometacina	VO	25-75	6-8
Ác. Propiônico	Ibuprofeno	VO	200-800	4-6
	Naproxeno	VO	250-500	12
	Cetoprofeno	VO IV	50-100	6
Benzotiazínico	Piroxicam	VO	10-20	24
	Tenoxicam	VO IV VR	20-40 20-40 20-40	24
Ác. Pirolacético	Diclofenaco de sódio	VO 24	50-75 50-75	8
Inibidores seletivos da COX2	Celecoxib	VO	100-200	24
	Rofecoxib	VO	25	24
	Paracoxeb	IV	20-40	24

no nosso meio. Na escolha da classe dos AINE - inibidores seletivos da COX2 ou não seletivos - bem como o uso em pacientes com história de doença ácido-péptica, devem-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios de cada paciente.

Quanto ao uso de inibidores seletivos da COX2, metanálise de 8 ensaios clínicos que envolveram 5000 pacientes artríticos tratados com rofecoxib por 12 meses mostrou incidência acumulada de desfecho conjunto de úlcera sintomática, perfuração e hemorragia alta de 1,33/100 pacientes /ano, comparativamente ao ibuprofeno, diclofenaco e nebumetona 2,6/100 pacientes / ano. Embora haja diferença estatística, questiona-se se esse benefício clínico discreto e o alto custo justificam o uso de inibidores seletivos da COX2,³³ sobretudo, pelo fato de estudo VIGOR, ensaio clínico randomizado duplo-cego com 8076 pacientes, que comparou naproxeno com rofecocib, ter demonstrado que o uso de inibidores seletivos da COX2 determinou maior risco de mortalidade por eventos cardiovasculares trombótico (RR= 2,38; IC 95% 1,39-4)³⁴.

Outra opção para atenuar os efeitos dos AINE sobre o tubo digestivo, em pacientes susceptíveis, para prevenção primária e secundária de lesões gastroduodenais induzidas por AINE, é a utilização de inibidores de bomba de prótons e antagonistas H2. Em 2000, metanálise⁴ que abrangeu 33 estudos randomizados e controlados que avaliaram a eficácia desses fármacos para essa situação evidenciou que omeprazol e bloqueadores H2 (em dose dupla) são igualmente eficazes em diminuir o risco de úlceras gástricas e duodenais (RR 0,44; IC 95% 0,26-0,74)^{35 36}.

Recomendações no uso de AINE

✓ Não utilizar AINE em pacientes com insuficiências renal, cardíaca, hepáticas; úlcera, gastrite; diabetes e naqueles com depleção do intravascular. Além disso, quando houver uso crônico de corticóide, anti-coagulantes e em indivíduos idosos (> 65 anos);

✓ Preconizamos o uso de Omeprazol 20-40 mg, com o intuito de prevenir úlceras duodenal e gástrica, em usos prolongados, ou em

pacientes com história de úlcera e ou gastrite, quando o uso dessa classe de fármacos for fundamental no esquema terapêutico.

3.3. *Analgésicos Coadjuvantes*

Em algumas situações do manejo da dor aguda, adicionam-se fármacos como cetamina, clonidina, anticonvulsivantes, antidepressivos e metadona (Quadro V). Esses fármacos são utilizados em pacientes com dor aguda pós-operatória, quando se trata de pacientes com quadro de dor crônica, com dor aguda sobreposta e em algumas situações de dor aguda de difícil controle. Para essa última situação, preconizamos o uso de cetamina e clonidina, sendo que o uso da primeira deve ser combinado com baixa dose de diazepam ou outro benzodiazepínico, pelo risco de delírios e alucinações.

3.4. *Transposição de Opióides*

Devem-se tomar alguns cuidados na transição da analgesia peridural contínua ou de opióide intravenoso, para o esquema de substituição por via oral. Quando se opta por transpor a dose de morfina intravenosa, usando como alternativa a oxicodona de liberação controlada, deve-se somar a dose total de morfina usada nas últimas 24 horas e multiplicar pelo fator de conversão 1,2³⁷. Normalmente usa-se a morfina como o opióide padrão, para calcular as doses de transposição de outros opióides e para o cálculo das doses tóxicas destes. O Quadro VI apresenta a equipotência dos opióides mais freqüentemente utilizados para o tratamento da dor.

Quadro V - Classes de coadjuvantes, vias, doses, pico de efeito, duração e apresentações

Fármaco	Via	Dose inicial	Dose (mg/kg)	Pico máxima (mg/dia)	Duração (min)	Doses de	Efeito Infusão
Cetamina*	IV	100-450 SC	100-450	1	4-6 h	10-20 mg/h	Analgésico Analgésico Sedativo
Clonidina	VO	3-5				— (mg/kg/h)	Analgésico
	IV	2-4			4-6 h	0,2-0,8 (mg/kg/h)	Analgésico
	PD	1-2				—	Analgésico
	AS	15-150				—	Analgésico
Hioscina	IV					—	Anti- espasmódico
Carbamazepina†	VO	200-400	1200			—	Estabilizador de membrana
Gabapentina†	VO	300	3600		8-24	—	Estabilizador de membrana
Amitriptilina†	VO	6,25 –150 mg	300	48-72	24-40 h	—	Modulador

* O usar sempre está associado a benzodiazepínico

† usados para tratamento de dor crônica com dor aguda sobreposta

Quadro VI - Potência dos opióides em relação à morfina

Tipo de opióide	Potência em relação à morfina	Via de administração
Codeína	10 vezes menor	VO
Meperidina	10 vezes menor	IV
Oxicodona	3 vezes menor	VO
Metadona	10 vezes maior	Oral
Fentanil	10 vezes maior	IV, PD, SA

Referências Bibliográficas

- 1 - ROCK JA. Quality-of-life assessment in gynecologic surgery. *J Reprod Med* 2001; 46:515-519
- 2 - GOOD M, STANTON-HICKS M, GRASS JA, et al. Pain after gynecologic surgery. *Pain Manag Nurs* 2000; 1:96-104
- 3 - HORVATH KJ. Postoperative recovery at home after ambulatory gynecologic laparoscopic surgery. *J Perianesth Nurs* 2003; 18:324-334
- 4 - AKCA O, MELISCHEK M, SCHECK T, et al. Postoperative pain and subcutaneous oxygen tension. *Lancet* 1999; 354:41-42
- 5 - THOMAS T, ROBINSON C, CHAMPION D, et al. Prediction and assessment of the severity of post-operative pain and of satisfaction with management. *Pain* 1998; 75:177-185
- 6 - BALLANTYNE JC, CARR DB, DEFERRANTI S, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998; 86:598-612
- 7 - BEATTIE WS, BUCKLEY DN, FORREST JB. Epidural morphine reduces the risk of postoperative myocardial ischaemia in patients with cardiac risk factors. *Can J Anaesth* 1993; 40:532-541
- 8 - WARFIELD CA, KAHN CH. Acute pain management. Programs in U.S. hospitals and experiences and attitudes among U.S. adults. *Anesthesiology* 1995; 83:1090-1094
- 9 - CAUMO W, BROENSTRUB JC, FIALHO L, et al. Risk factors for postoperative anxiety in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:782-789

- 10 - BONICA JJ, LOESER LD. Applied anatomy relevant to pain. In: Bonica JJ, ed. *Bonica's Management of Pain*. Seattle, Washington: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 196-221
- 11 - ALEXANDER JI. Pain after laparoscopy. *Br. J. Anaesth* 1997; 79:369-378
- 12 - GOLDSTEIN A, GRIMAUULT P, HENIQUE A, et al. Preventing postoperative pain by local anesthetic instillation after laparoscopic gynecologic surgery: a placebo-controlled comparison of bupivacaine and ropivacaine. *Anesth Analg* 2000; 91:403-407
- 13 - KEITA H, BENIFLA JL, LE BOUAR V, et al. Prophylactic ip injection of bupivacaine and/or morphine does not improve postoperative analgesia after laparoscopic gynecologic surgery. *Can J Anaesth* 2003; 50:362-367
- 14 - RODGERS A, WALKER N, SCHUG S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321:1493
- 15 - JOERGENSEN H, WETTERSLEV J, MOINICHE S, et al. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimes for postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. (Cochrane Review): *The Cochrane Library*, 2003
- 16 - KATZ J, COHEN L, SCHMID R, et al. Postoperative morphine use and hyperalgesia are reduced by preoperative but not intraoperative epidural analgesia: implications for preemptive analgesia and the prevention of central sensitization. *Anesthesiology* 2003; 98:1449-1460
- 17 - GOTTSCHALK A, FREITAG M, BURMEISTER MA, et al. Patient-controlled thoracic epidural infusion with ropivacaine 0.375% provides comparable pain relief as bupivacaine 0.125% plus sufentanil after major abdominal gynecologic tumor surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27:367-373
- 18 - GOTTSCHALK A, BURMEISTER MA, FREITAG M, et al. [Plasma levels of ropivacaine and bupivacaine during postoperative patient controlled thoracic epidural analgesia]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003; 38:705-709
- 19 - NITAHARA K, MATSUNAGA M, KATORI K, et al. Effect of continuous low-dose intravenous diltiazem on epidural fentanyl analgesia after lower abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2003; 90:507-509
- 20 - PAECH MJ, PAVY TJ, ORLIKOWSKI CE, et al. Postoperative epidural infusion: a randomized, double-blind, dose-finding trial of clonidine in combination with bupivacaine and fentanyl. *Anesth Analg* 1997; 84:1323-1328

- 21 - ALMEIDA RA, LAURETTI GR, MATTOS AL. Antinociceptive effect of low-dose intrathecal neostigmine combined with intrathecal morphine following gynecologic surgery. *Anesthesiology* 2003; 98:495-498
- 22 - Bandolier Extra E-bhc. Acute pain: www.ebandolier.com, 2003
- 23 - RODANANT O, SIRICHOTEWITHAYAKORN P, SRIPRAJITTICHAJ P, et al. An optimal dose study of intrathecal morphine in gynecological patients. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 Suppl 2:S331-337
- 24 - MCQUAY HJ, MOORE RAO-. Paracetamol with and without codeine in acute pain. *An Evidence-based Resource For Pain Relief: Oxford University*, 1998
- 25 - MOORE A, COLLINS S, CARROLL D, et al. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain. (Cochrane Review): *The Cochrane Library*, 2001
- 26 - PO AL, ZHANG WY. Analgesic efficacy of ibuprofen alone and in combination with codeine or caffeine in post-surgical pain: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53:303-311
- 27 - EDWARDS JE, MOORE RA, MCQUAY HJ. Single dose oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, 2003
- 28 - MCQUAY HJ, MOORE RA. Injected morphine in postoperative pain. *An Evidence-based Resource For Pain Relief: Oxford University*, 1998
- 29 - SMITH LA, CARROLL D, EDWARDS JE, et al. Single-dose ketorolac and pethidine in acute postoperative pain: systematic review with meta-analysis. *Br J Anaesth* 2000; 84:48-58
- 30 - WALDER B, SCHAFFER M, HENZI I, et al. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:795-804
- 31 - BARTON SF, LANGELAND FF, SNABES MC, et al. Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. *Anesthesiology* 2002; 97:306-314
- 32 - EDWARDS JE, MESEGUER F, FAURA CC, et al. Single-dose dipyron for acute postoperative pain. *Cochrane Library document* 2001
- 33 - LANGMAN MJ, JENSEN DM, WATSON DJ, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *Jama* 1999; 282:1929-1933
- 34 - BOMBARDIER C, LAINE L, REICIN A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with

- rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1520-1528, 1522 p following 1528
- 35 - YEOMANS ND, TULASSAY Z, JUHASZ L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group*. *N Engl J Med* 1998; 338:719-726
- 36 - ROSTOM A, WELLS G, TUGWELL P, et al. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2000; 27:2203-2214
- 37 - GINSBERG B, SINATRA RS, ADLER LJ, et al. Conversion to oral controlled-release oxycodone from intravenous opioid analgesic in the postoperative setting. *Pain Med* 2003; 4:31-38

Ética no Tratamento da Dor Pós-Operatória

Sedarem dolorem opus divinum est

José Abelardo Garcia de Meneses*

A prática médica tem experimentado verdadeira revolução desde as duas últimas décadas do século passado. A anestesiologia, como uma ciência dentro do contexto da medicina e da assistência à saúde, não ficou de fora desses avanços. A introdução de agentes cada vez mais seguros, técnicas refinadas, equipamentos microprocessados para monitorização das funções vitais do paciente e para administração de anestésias venosas e inalatórias conferem segurança para o paciente anestesiado e conforto para o anestesiológico. Assim, é que a Anestesiologia tem sido elevada ao *status* de ciência, como nos ensina o Prof. Genival Veloso de França, “*Cada dia que passa, tantos são os avanços e as conquistas das especialidades médicas que algumas já se*

* Anestesiologista, Membro do Serviço Médico de Anestesia de Salvador – SEMAS, das Sociedades Brasileiras de Anestesiologia – SBA e de Bioética – SBB

Secretário Geral do Sindicato dos Médicos no Estado da Bahia – SINDIMED
Corregedor do Conselho Regional de Medicina do Estado da Bahia – CREMEB

apresentam como se fossem verdadeiras ciências – sistematizadas e independentes, pelo seu elevado estágio de progresso e desempenho. A Anestesiologia é uma delas.”

É fato sobejamente conhecido que as circunstâncias em que é aplicada a anestesia e sua importância no contexto da assistência médica, nos dias atuais, não estão circunscritas apenas à sala de cirurgia. O profissional qualificado atua como consultor e, na prática diária, tem sido solicitado a atender um número crescente de áreas afins: terapia intensiva, reanimação, atendimento ao politraumatizado, tratamento de síndromes dolorosas, acompanhamento clínico de pacientes submetidos a exames endoscópicos e de imagem, etc.

Nesse contexto, a anestesiologia tem sido considerada por alguns como medicina peri-operatória, trazendo um conjunto de cuidados pré, per e pós-operatórios, na busca do atendimento integral ao paciente cirúrgico ou em vias de submeter-se a procedimento que, por uma série de motivos, necessite do concurso do anesthesiologista. Solenemente, o anesthesiologista percorre várias etapas na prática clínica diária: a avaliação pré-anestésica; os cuidados intensivos na sala de cirurgia; a presença constante, vigilante e atenta; e, para encerrar, o acompanhamento do retorno das funções vitais prévias à anestesia; fatos que podem ocorrer tanto num grande centro, quanto nos rincões, respeitando as diferenças próprias de um país de dimensões continentais e com diversidades cultural e econômica marcantes. Evidentemente que existe, e ninguém há de negar, um quadro de exclusão a essas disponibilidades, especialmente as de tecnologia mais avançada, como as bombas de infusão, a analgesia controlada pelo paciente (PCA) e alguns agentes lançados no mercado, deixando aos médicos e principalmente aos gestores, um grande conflito a ser apreciado noutro momento. No entanto, sabe-se que parte considerável do que está à disposição depende, em muito, de recursos humanos e menos dos equipamentos. À incorporação tecnológica seguiu-se o acompanhamento da adequação cada vez mais evidente e clara da humanização no atendimento ao paciente. Sem receio de interpretações divergentes, pode-se antever que o médico do século XXI necessita estar convenientemente atualizado quanto aos aspectos técnicos, científicos e

humanitários, para ser reconhecido como um cidadão correto, íntegro e compenetrado acerca da importância do papel social da profissão que abraçou. A questão que ora se apresenta - a ética no controle da dor pós-operatória - perpassa essa observação.

A preocupação com o alívio da dor no pós-operatório acompanha os estudos da prática da anestesia há muitos anos. No entanto, com o prenúncio de uma febre de litígios, herança maldita de países com sociedades mais desenvolvidas, o não- permitir o padecimento dos pacientes no pós-operatório tem sido mais valorizado. Diversos trabalhos têm sido publicados na Revista Brasileira de Anestesiologia, demonstrando a preocupação dos anestesiológicos com métodos e técnicas que visem à prevenção da dor pós-operatória^{1,2,3,4}. O conhecimento da farmacologia dos analgésicos propicia a prescrição de doses e formas de administração mais amplas e precisas desses agentes. Existem, na prática clínica diária, as mais variadas formas de administração e doses adequadas dos analgésicos, novas técnicas de analgesia e a combinação de técnicas, propiciando conforto e segurança aos pacientes cirúrgicos.

Enquanto o controle da dor crônica ainda é considerado um problema terapêutico, a dor, no pós-operatório, deve ser convenientemente controlada. E não há razão para que não seja adequadamente tratada, haja vista ser perfeitamente previsível. Ainda que os métodos cirúrgicos sejam mais cuidadosos, menos invasivos, em alguns casos, ou queiram os cirurgiões valorizar os novos métodos, a dor está presente no pós-operatório imediato de praticamente todos os procedimentos cirúrgicos, sendo responsabilidade de toda a equipe o seu controle.

A medicina tem bases éticas muito sólidas e conhecidas há milhares de anos, desde Hipócrates, com o seu conhecido juramento. Embora haja também dispositivos diceológicos (*“teoria ou estudo dos direitos profissionais”*, in Michaelis), a base da ética médica é deontológica (segundo Aurélio, *“estudo dos princípios, fundamentos e sistema de moral. Tratado de deveres”*). Portanto, pauta-se em limites e normas. Ainda conforme Aurélio, ética é o *“estudo dos juízos de apreciação referentes à conduta humana suscetível de qualificação*

do ponto de vista do bem e do mal, seja relativamente a determinada sociedade, seja de modo absoluto". No entanto, discutir ética médica tem sido confundido com discussão médico-legal, embora haja, em alguns momentos, sinergismo nessa cadeia de acontecimentos. Fernando Sabino simplesmente define ética, P.N.O. ("pensar nos outros"). José de Aguiar Dias, Ministro do Superior Tribunal de Justiça, vai mais além: "*Assim eu a tenho (a ética) como a verdadeira educação, que não se confunde com a instrução, nem com as chamadas boas maneiras, mas é aquilo que se exige dos homens no relacionamento social.*"⁵

Ética e moral dizem respeito duplamente a questões de caráter e de conduta. "*Dizemos, portanto, que uma questão é ética quando se refere a ações humanas julgadas segundo a perspectiva de serem boas, corretas, acertadas. Mas como os meios tecnológicos também podem ser assim julgados e as ações de natureza estratégica também podem ser corretas ou acertadas, podemos afirmar, para distinguir mais precisamente o território da ética, que ela diz respeito a ações corretas ou acertadas à luz de uma vida humana boa e digna.*"⁶

O médico que permite o padecimento do seu paciente, de um mal previsível, no pós-operatório, perde a confiança e a credibilidade da sociedade - dois pilares na construção da saudável relação médico-paciente. Os médicos envolvidos na abordagem do paciente cirúrgico devem primeiro prevenir a dor e, quando os métodos de prevenção não forem suficientes para abortá-la, tratá-la convenientemente, evitando, dessa forma, prejuízos à saúde e à integridade física dos pacientes operados. Fica óbvio que os métodos e técnicas empregados devem, antes de tudo, não prejudicar os pacientes, seguindo o princípio hipocrático *primum non nocere*. Decorre desse pensamento doutrinário, que não se devem aplicar técnicas sem o conhecimento profundo, e que deve-se estar atento às complicações que possam surgir, inclusive a dependência química com o uso de opiáceos, embora o seu uso de forma aguda não esteja relacionado a complicação desta ordem.

Inexiste dispositivo ético e médico-legal que discipline a matéria controle da dor no pós-operatório. A responsabilidade, nesse caso,

não está explicitada pela norma jurídica, entretanto, o comportamento moral do médico está referido no Código de Ética Médica⁷, destacando-se pelo menos dez artigos que mostram o compromisso ético dos médicos, devendo, por isso mesmo, ser transcritos para melhor visualização da questão.

Art. 2º - O alvo de toda a atenção do médico é a saúde do ser humano, em benefício da qual deverá agir com o máximo de zelo e o melhor de sua capacidade profissional.

Art. 5º - O médico deve aprimorar continuamente seus conhecimentos e usar o melhor do progresso científico em benefício do paciente.

Art. 29 - **É vedado ao médico:** Praticar atos profissionais danosos ao paciente, que possam ser caracterizados como imperícia, imprudência ou negligência.

Art. 30 - **É vedado ao médico:** Delegar a outros profissionais atos ou atribuições exclusivos da profissão médica.

Art. 31 - **É vedado ao médico:** Deixar de assumir responsabilidade sobre procedimento médico que indicou ou do qual participou, mesmo quando vários médicos tenham assistido o paciente.

Art. 46 - **É vedado ao médico:** Efetuar qualquer procedimento médico sem o esclarecimento e consentimento prévios do paciente ou de seu responsável legal, salvo iminente perigo de vida.

Art. 48 - **É vedado ao médico:** Exercer sua autoridade de maneira a limitar o direito do paciente de decidir livremente sobre a sua pessoa ou seu bem-estar.

Art. 56 - **É vedado ao médico:** Desrespeitar o direito do paciente de decidir livremente sobre a execução de práticas diagnósticas ou terapêuticas, salvo em caso de iminente perigo de vida.

Art. 57 - **É vedado ao médico:** Deixar de utilizar todos os meios disponíveis de diagnóstico e tratamento a seu alcance em favor do paciente.

Art. 59 - **É vedado ao médico:** Deixar de informar ao paciente o diagnóstico, o prognóstico, os riscos e objetivos do tratamento, salvo quando a comunicação direta ao mesmo possa provocar-lhe dano, devendo, nesse caso, a comunicação ser feita ao seu responsável legal.

Vê-se, portanto, que o médico assume, com o seu paciente, o compromisso de comunicar-lhe todas as circunstâncias do tratamento, obtendo após esses esclarecimentos, o consentimento livre, renovável e revogável para o que lhe é proposto. Na avaliação pré-anestésica, deve ser cuidadosamente discutido com o paciente ou seu responsável legal, quando o caso requerer, as nuances da anestesia e da cirurgia, intubação traqueal e prótese respiratória prolongadas, presença de drenos e sondas, possibilidade de algum desconforto, tosse, náuseas, vômitos e dor à inspiração profunda. Donde se pode inferir que o paciente tem o direito de ser esclarecido de que a equipe está preparada e dispensará todos os meios ao seu alcance para que seja prevenida e tratada a dor no pós-operatório. Jamais deve o médico transferir essa responsabilidade para outros membros da equipe de saúde, pois somente o médico está habilitado tecnicamente e legalmente para prescrever medicações. Permitir o sofrimento do paciente operado pode ser considerado um ato omissivo da equipe, por negligência, ou comissivo, por imperícia e imprudência. Afinal, quem opera um paciente tem o dever ético de minorar o seu sofrimento no pós-operatório. Essa questão deve ser analisada sob a ótica da responsabilidade solidária, lembrando sempre que qualquer ato médico deve prever o bem do paciente, seu bem-estar físico e psíquico e os seus interesses.⁸

Os métodos tradicionais para analgesia pós-operatória por demanda são falhos, uma vez que existem circunstâncias que fogem ao controle do médico. A prescrição por demanda foi substituída pela prescrição para administração em intervalos regulares, evitando-se eventuais retardos entre o sinal de alerta e o atendimento pela enfermagem^{9,10}. Existem ainda métodos usuais, como anestesia local, analgesia neuroaxial e analgesia controlada pelo paciente. As vias de administração são as mais variadas, sendo a mais comum a sistêmica. O anesthesiologista deve dispensar, ainda na indução da anestesia, cuidados dirigidos a reduzir o desconforto no pós-operatório imediato. A analgesia preemptiva é uma das alternativas mais simples e amplamente utilizada. Quando o caso requerer, pode-se lançar mão de bloqueios regionais em adição à anestesia geral. Por outro lado, sendo o

anestesiologista o responsável pela alta do paciente da sala de recuperação, como previsto na resolução 1.363/93 do Conselho Federal de Medicina, não deve permitir que este retorne ao seu leito sem a estabilização dos sinais vitais, inclusive sem sinais de dor, aliás, o quinto sinal vital modernamente defendido por alguns estudiosos¹¹. A norma ética, em seu artigo 2º, inciso VIII, estabelece que ao anestesiologista cabe a responsabilidade pela alta da sala de recuperação, o que deve ser entendido não ser eticamente aceitável que o paciente seja liberado para o seu leito, para o convívio dos seus familiares, em sofrimento intenso por dor aguda não tratada.¹²

Existem, a partir daí, duas situações: aquela mais comum - o paciente ser encaminhado ao seu leito -, e a outra, do paciente encaminhado à unidade de terapia intensiva. Quanto a esta, resta a Recomendação da Associação de Medicina Intensiva Brasileira Sobre Analgesia, Sedação e Bloqueio Neuromuscular em Terapia Intensiva, baseada em evidências e em princípios humanísticos. No outro viés, a prática médica tem revelado que o seguimento do pós-operatório é feito pela equipe de cirurgiões, portanto, com capacidade técnica e ética para não colidir com o seu compromisso de proporcionar conforto e segurança ao paciente. Como dito anteriormente, quem opera um paciente tem o dever moral de não assistir pacificamente ao seu sofrimento.

Portanto, deve ser considerado que, nos tempos atuais, a assistência à saúde exige nova prática, na qual o trabalho multiprofissional tem contribuído incontestavelmente. Dessa forma, o trabalho em equipe tem sido estimulado na prática médica, como alicerce para o acompanhamento contínuo de pacientes, seja em nível ambulatorial, seja após internamento em unidades médico-assistenciais. No entanto, essa forma de trabalho não elide os profissionais de suas responsabilidades éticas e médico-legais, individualmente.

Toda esta reflexão está contemplada no principialismo bioético, o qual estabelece que todas as ações devem visar ao bem (beneficência); não causar danos a outrem, prevenir danos e retirar os danos porventura ocasionados (não-maleficência); buscar a distribuição justa, equitativa e universal dos benefícios dos serviços de saúde (justiça); e à obtenção do consentimento livre, esclarecido, renovável e

revogável para quaisquer atos (respeito a autonomia)^{13,14,15,16,17}. Se a ciência já disponibiliza métodos e técnicas para aliviar a dor no pós-operatório, se há previsibilidade dessa ocorrência que, invariavelmente acompanha outras, como náuseas, vômitos, medo do desconhecido, receio de problemas com a anestesia que possam causar danos, entre outros, fica evidente que não há justificativa razoável para não se aplicarem os meios adequados para mitigar o sofrimento dos pacientes.

Em princípio, a função de aliviar a dor, no pós-operatório imediato, deve ser exercida pelo profissional mais adaptado ao manejo de agentes, técnicas e associações de técnicas aplicadas no tratamento da dor pós-operatória. Entretanto, devem ser relevados alguns aspectos de ordem prática, dadas as circunstâncias em que podem se apresentar, visando evitar o sofrimento do paciente, após uma cirurgia. Em qualquer uma das três formas habituais de atendimento existentes no Brasil, o cirurgião e o anestesiológista, trabalhando voluntariamente em equipe; o cirurgião e o anestesiológista, atuando em sistema de plantão (clínica privada ou emprego público); e, o anestesiológista como integrante da equipe de anestesia do hospital (público ou privado), é certo que a equipe deve estar imbuída do compromisso humanitário de controlar a dor, jamais permitindo que uma cirurgia possa se transformar numa experiência desastrosa para quem deve ser o principal interessado em dela se beneficiar.

Referências Bibliográficas

- 1 - CARDOSO MMSC, CARVALHO JCA, TAHAMTANI SMM. Diclofenaco por via muscular ou retal associado com baixas doses de morfina subaracnóidea para analgesia pós-operatória em cesarianas. *Rev Bras Anesthesiol*, 2002; 52: 666-672.
- 2 - NASCIMENTO JÚNIOR P, MODOLO NSP, RODRIGUES JÚNIOR GR. Analgesia pós-operatória para crianças com menos de 1 ano. Análise retrospectiva. *Rev Bras Anesthesiol*, 2002; 52: 739-746.
- 3 - FONSECA, NM, RUZI RA, FERREIRA FX, ARRUDA FM. Analgesia pós-operatória em cirurgia ortopédica: estudo comparativo entre o bloqueio do plexo lombar por via perivascular inguinal (3 em 1) com ropivacaína e a analgesia subaracnóidea com morfina. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003; 53: 188-197.

- 4 - VIEIRA, AM, SCHNAIDER TB, BRANDÃO ACA, CAMPOS NETO, JP. Estudo comparativo dos bloqueios intercostal e interpleural para analgesia pós-operatória em colecistectomias abertas. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003; 53: 346-350.
- 5 - DIAS JA. A ética e o direito, em: *Desafios Éticos*. Brasília, Conselho Federal de Medicina, 1993; 56-59.
- 6 - ZAJDSZNAJDER L. É a ética uma ciência?, em: *Desafios Éticos*. Brasília, Conselho Federal de Medicina, 1993; 15-19.
- 7 - Código de Ética Médica. Resolução CFM nº 1.246/88. Diário Oficial da União, 26 de janeiro de 1988.
- 8 - MENESES JAG. Dilemas bioéticos na prática da anestesia. *Rev Bras Anesthesiol*, 2001; 51: 426-430.
- 9 - ABRÃO J. Recuperação pós-anestésica, em: *Manica JT - Anestesiologia Princípios e Técnicas*. 3ª Edição. Porto Alegre, Artmed Editora, 2004; 1139-1155.
- 10 - GOZZANI, JL. Analgesia pós-operatória, em: *Manica JT - Anestesiologia Princípios e Técnicas*. 3ª Edição. Porto Alegre, Artmed Editora, 2004; 1264-1270.
- 11 - MEYER I. Analgesia pós-operatória, em: *Tardelli MA, Cavalcanti IL, Jorge JC, Turazzi JC, Pereira MNR, Lins Filho RLM - Curso de Educação à Distância em Anestesiologia*. Rio de Janeiro, Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2001; 155-160.
- 12 - Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 1.363/93, Diário Oficial da União, pág. 3.439, seção I, 22 de março de 1993. Art. 2º, inciso VIII - Os critérios de alta do paciente no período de recuperação pós-anestésica são de responsabilidade intransferível do anestesista.
- 13 - BEAUCHAMP TL, CHILDRESS JF. *Principles of biomedical ethics*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1979; 67-119.
- 14 - KIPPER DJ, CLOTET J. Princípios da Beneficência e Não-Maleficência, em: *Costa SIF, Oselka G, Garrafa V - Iniciação à Bioética*. Brasília, Conselho Federal de Medicina, 1998; 37-51.
- 15 - MUÑOZ DR, FORTES PAC. O Princípio da Autonomia e o Consentimento Livre e Esclarecido, em: *Costa SIF, Oselka G, Garrafa V. Iniciação à Bioética*. Brasília, Conselho Federal de Medicina, 1998; 53-70.
- 16 - SIQUEIRA, JE. O princípio da Justiça, em: *Costa SIF, Oselka G, Garrafa V. Iniciação à Bioética*. Brasília, Conselho Federal de Medicina, 1998; 71-80.
- 17 - MENESES JAG. A bioética e a prática da anestesia, em: *Manica JT - Anestesiologia Princípios e Técnicas*. 3ª Edição. Porto Alegre, Artmed Editora, 2004; 123-126.

DOR PÓS-OPERATÓRIA

Fisiopatologia da Dor

Farmacologia:

- Anestésicos Locais
- Opióides
- Antiinflamatórios Não-Hormonais (AINH)
- Agonistas α_2 -Adrenérgicos

Avaliação da Dor

Vias e Métodos de Administração:

- Vias de Administração
- Métodos
- Bloqueios Nervosos

Condutas Analgésicas:

- Cirurgia Ambulatorial
- Cirurgia Urológica
- Cirurgia Ortopédica
- Cirurgia Torácica
- Cirurgia Obstétrica
- Cirurgia Abdominal
- Cirurgia Video-Laparoscópica
- Cirurgia Cardiovascular
- Procedimentos Terapêuticos Invasivos
- Cirurgia Ginecológica

Ética no tratamento da dor pós-operatória

ISBN 85-98632-01-5



9 788598 632018

www.sba.com.br/dor