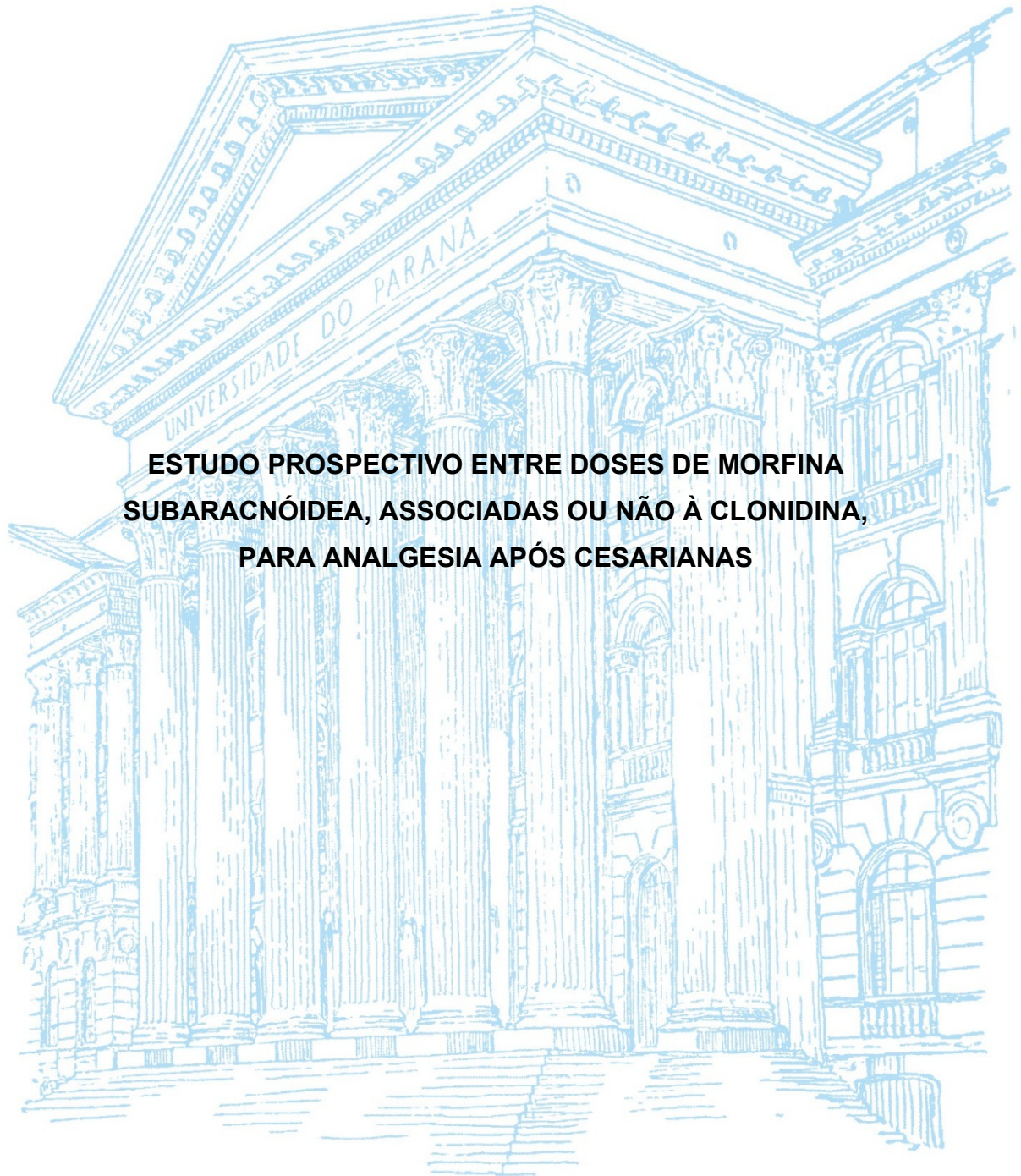


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FRANCISCO AMARAL EGYDIO DE CARVALHO



**ESTUDO PROSPECTIVO ENTRE DOSES DE MORFINA  
SUBARACNÓIDEA, ASSOCIADAS OU NÃO À CLONIDINA,  
PARA ANALGESIA APÓS CESARIANAS**

CURITIBA

2017

FRANCISCO AMARAL EGYDIO DE CARVALHO

**ESTUDO PROSPECTIVO ENTRE DOSES DE MORFINA SUBARACNÓIDEA,  
ASSOCIADAS OU NÃO À CLONIDINA, PARA ANALGESIA APÓS CESARIANAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Bernardo Tenório.

CURITIBA  
2017

Carvalho, Francisco Amaral Egydio de  
Estudo comparativo entre doses de morfina subaracnóidea,  
associadas ou não à clonidina, para analgesia após cesarianas /  
Francisco Amaral Egydio de Carvalho. – Curitiba, 2016.  
53 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Bernardo Tenório  
Tese (Doutorado) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade  
Federal do Paraná.

1.Cesárea. 2. Clonidina. 3.Morfina. 4. Subaracnóidea. 5.Injeções  
espinhais. I.Título.

NLM: WO 305



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRURGICA  
NIVEIS MESTRADO E DOUTORADO

Ata do julgamento da 182ª Tese de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, referente ao aluno **Francisco Amaral Egydio De Carvalho** com o trabalho intitulado **"ESTUDO COMPARATIVO ENTRE DOSES DE MORFINA SUBARACNOÍDEA, ASSOCIADAS OU NÃO A CLONIDINA, PARA ANÁLGESIA APÓS CESARIANAS"** Área de Concentração: Clínica Cirúrgica, Linha de Pesquisa: Dor E Recuperação Pós-Operatória, tendo como orientador o Professor Doutor **Sergio Bernardo Tenorio**.

As sete horas e trinta minutos do dia nove de junho de dois mil e dezessete, no auditório da CAD – sala 701 – 7º andar do prédio central do Hospital de Clínicas, reuniu-se, em sessão pública, a Banca Examinadora de Avaliação composta pelos seguintes professores doutores Maria Angela Tardelli, Guilherme Antônio Moreira Barros, Jan Pawel Andrade Pachnicki, Rohnelt Machado de Oliveira, Elizabeth Milla Tambara, sendo esta última presidente da banca. Aberta a sessão, foi apresentada pela Presidente, Professora Doutora Elizabeth Milla Tambara, a documentação probatória do cumprimento pelo candidato das exigências legais que lhe facultam submeter-se à avaliação da tese como última etapa à sua titulação no Programa. A seguir a Presidente da Banca Examinadora de Avaliação convidou o candidato a apresentar oralmente resumo de sua tese no prazo máximo de trinta minutos para demonstração de sua capacidade didática e para melhor conhecimento do tema por parte da audiência composta de professores, médicos, alunos, familiares e demais interessados. Seguiu-se a arguição e imediata resposta pelo candidato, sucessivamente pelos componentes da Banca Examinadora. Obedecido o tempo máximo de vinte minutos para a arguição e igual tempo para cada resposta. Terminada a etapa de arguição, reuniu-se a banca examinadora em sala reservada para atribuição das notas, dos conceitos e lavratura do Parecer Conjunto. O candidato foi considerado **APROVADO** considerando-se os parâmetros vigentes estabelecidos pelo programa e regidos pela legislação pertinente da instituição. Voltando à sala de sessão, a Senhora Presidente da Banca Examinadora leu os conceitos do Parecer Conjunto e deu por encerrada a sessão. E para que tudo conste, foi lavrada a presente Ata, que será assinada pelos seguintes membros.

  
Maria Angela Tardelli

  
Guilherme Antonio Moreira Barros

  
Jan Pawel Andrade Pachnicki

  
Rohnelt Machado de Oliveira

  
Elizabeth Milla Tambara



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA  
NÍVEIS MESTRADO E DOUTORADO

**PARECER CONJUNTO DA BANCA EXAMINADORA  
DA AVALIAÇÃO DA TESE DE DOUTORADO**

Aluno. **FRANCISCO AMARAL EGYDIO DE CARVALHO**

**Título da Tese:** "ESTUDO COMPARATIVO ENTRE DOSSES DE MOREFINA SUBARACNÓIDEA, ASSOCIADAS OU NÃO À CLONIDINA PARA ANALGESIA APÓS CESARIANAS"

**CONCEITOS EMITIDOS**

MEMBROS	CONCEITO	EQUIVALÊNCIA
Maria Angela Tardelli	A	10
Guilherme Antônio Moreira Barrós	A	10
Jan Pawel Andrade Pachnicki	A	10
Rohneit Machado de Oliveira	A	10
Elizabeth Milla Tambara	A	10

**CONCEITO FINAL DE AVALIAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA**

Conceito Final: A

Equivalência: 10

Curitiba, 09 de junho de 2017.

MEMBROS	ASSINATURA
Maria Angela Tardelli	
Guilherme Antônio Moreira Barrós	
Jan Pawel Andrade Pachnicki	
Rohneit Machado de Oliveira	
Elizabeth Milla Tambara	

## **DEDICO ESTE TRABALHO...**

À minha família, pelo ambiente de amor, carinho, compreensão, amizade, solidariedade, enfim, um ambiente propício para obter sucesso pessoal, profissional e acima de tudo ser feliz.

Em especial dedico:

Aos meus pais, Nelson Egidio de Carvalho e Mara Ovande do Amaral Egidio de Carvalho, que sempre me serviram de exemplo e nunca economizaram em apoio e incentivo.

À minha admirável irmã pelo seu incondicional apoio e suas inúmeras sugestões.

À Letícia, minha amada esposa e companheira de todos os momentos, parceira e conselheira nos momentos difíceis.

Ao meu filho Arthur, de quem abdiquei horas de convívio para a realização deste sonho.

Aos meus amigos, parceiros e colegas que dividem os sucessos e frustrações.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que colaboraram, direta ou indiretamente, com a realização deste estudo, em especial:

- Aos pacientes que acreditaram que as informações provenientes deste estudo serviriam para melhorar o atendimento de futuras pacientes submetidas à cesariana;

- Ao Professor Dr. Sérgio Bernardo Tenório, pela orientação, pela atenção dispensada à minha pessoa e, principalmente, pelo seu indispensável apoio e sugestões para esta pesquisa;

- Ao Professor Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias, Coordenador do Programa de Pós-graduação, pelo incentivo e sugestões;

- À Professora Dra. Elisabeth Mila Tambara, pelas conversas e sugestões que precederam o desenvolvimento deste projeto;

- Aos anestesistas Dr. André Nasimoto, Dr. Antonio de Mattos, Dr. Ayrton Andrade Júnior, Dra. Eliana Poersch, Dr. Fabiano Tadashi Shiohara, Dr. Gabriel Bacila, Dr. Jairo Augusto Rocha, Dr. Luiz Roberto Maia, Dr. Mateus Reis, Dr. Matheus Felipe Salvallagio, Dra. Melina Martins, Dr. Oscar Schulz, Dr. Rogério Rehme e Dr. Williams Zanata, que participaram ativamente para a realização deste estudo;

- À enfermeira Angela Aparecida Motta, pela participação, apoio e tempo dispensado a este estudo;

- À técnica de enfermagem Edjane da Silva do Rosário, sem a qual seria impossível a realização deste trabalho;

- À estatística Marcia Olandoski pela objetividade e profissionalismo demonstrados durante a realização desta pesquisa;

- À Professora Laís Parolim Ceccatto pela sua contribuição durante a revisão da língua portuguesa;

- À Sra. Aurea Maria Costin pela contribuição na apresentação final deste trabalho.



## RESUMO

**Introdução:** Morfina e clonidina são fármacos usados por via subaracnóidea para melhorar a analgesia pós-operatória. Seus efeitos são sinérgicos e, quando associados, melhoram a qualidade da analgesia e reduzem a incidência de efeitos colaterais. O objetivo deste estudo foi comparar a analgesia pós-operatória e a incidência de efeitos colaterais da associação subaracnóidea de morfina com clonidina, em relação ao uso isolado de morfina, em pacientes submetidas à cesariana. **Método:** Neste estudo prospectivo e duplamente encoberto, 195 gestantes foram distribuídas aleatoriamente em três grupos: M50, M100 e M/C. As pacientes foram anestesiadas com 12 mg de bupivacaína 0,5% hiperbárica e receberam 50 µg ou 100 µg de morfina subaracnóidea, ou 50 µg de morfina com 75 µg de clonidina subaracnóidea, de acordo com o grupo em que foram alocadas. Entre a 9<sup>a</sup> e a 11<sup>a</sup> hora e entre a 22<sup>a</sup> e a 24<sup>a</sup> hora após bloqueio, as pacientes foram avaliadas em relação à qualidade da analgesia por meio de uma escala analógico visual com 10 cm e quanto à presença de efeitos colaterais. **Resultados:** A qualidade da analgesia foi semelhante entre os grupos, tanto em repouso como em movimento, em ambas as avaliações. Ao comparar-se as duas avaliações observou-se que a intensidade dolorosa foi maior na primeira avaliação. Prurido foi o efeito colateral mais frequente, com incidência de 73%, 87% e 70% nos grupos M50, M100 e M/C, respectivamente ( $p=0,052$ ). Dentre os grupos que receberam somente morfina, prurido foi significativamente mais frequente no grupo M100 ( $p=0,026$ ). Embora sem diferença estatisticamente significativa, náusea/vômito foram mais frequentes no grupo M100, enquanto tontura foi mais frequente no grupo M/C. Todos os efeitos colaterais apresentaram incidência significativamente maior no primeiro período. O grupo que recebeu clonidina apresentou incidência de tremor significativamente menor que os outros. **Conclusões:** Nas doses utilizadas no presente estudo, não há benefício em associar clonidina à morfina para melhorar a qualidade da analgesia após cesarianas. A incidência de efeitos colaterais foi semelhante entre os grupos, exceto tremor que foi significativamente menor no grupo M/C. Prurido, náusea/vômito e tontura apresentaram incidência significativamente maior nas primeiras 12 horas após a cirurgia.

Palavras-chave: Cesárea. Clonidina. Morfina. Subaracnóidea.

## ABSTRACT

**Introduction:** Morphine and clonidine are administered intrathecally to improve the post-operative pain relief. They have synergistic effects and when combined they improve analgesia and reduce the incidence of side effects. The objective of this study was to compare the quality of post-cesarean analgesia and the incidence of side effects of the intrathecally combination of morphine with clonidine, in relation to the administration of morphine alone. **Material and method:** In this prospective, double-blind study, 195 pregnant women were randomly placed into three groups (M50, M100 and M/C). The patients were anesthetized intrathecally with 12 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine and 50 µg or 100 µg of morphine (group M50 and group M100, respectively) or 50 µg of morphine with 75 µg clonidine (group M/C). The patients were subsequently assessed for pain levels using a 10 cm visual analog scale and side effects at 9-11 hours and 22-24 hours after the injection. **Results:** There was no difference in the quality of pain relief among the groups at rest and in movement, in both evaluations. In all three groups, pain was more intense during the first assessment. Pruritus was the most frequent side effect, with incidence of 73%, 87% and 70% in the M50, M100 and M/C groups, respectively ( $p = 0.052$ ). Among the groups that received only morphine, pruritus was significantly more frequent in the M100 group ( $p = 0.026$ ). Although with out statistically significant difference, nausea and vomiting were more frequent in the M100 group, while dizziness was more frequent in the M/C group. The group receiving clonidine also demonstrated a significantly lower incidence of shivering compared to the other groups. **Conclusion:** At these doses, there is no benefit in associating clonidine with morphine to improve post-cesarean analgesia. The incidence of side effects was similar among the groups, except for shivering that was significantly lower in the M/C group. Pruritus, nausea / vomiting and dizziness had a significantly higher incidence in the first 12 hours after surgery.

Key words: Cesarean section. Clonidine. Morphine. Intrathecal.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	9
1.1	OBJETIVOS .....	10
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	11
2.1	MORFINA .....	11
2.1.1	Opiáceos, opioides e seus receptores .....	11
2.1.2	Morfina subaracnóidea .....	12
2.1.3	Efeitos colaterais da morfina subaracnóidea.....	13
2.1.4	Morfina subaracnóidea na obstetrícia .....	14
2.2	CLONIDINA .....	16
2.2.1	Princípios farmacológicos e efeito analgésico.....	16
2.2.2	Efeitos cardiovasculares.....	18
2.2.3	Efeito sedativo .....	19
2.2.4	Efeito sobre o sistema respiratório .....	20
2.2.5	Outros efeitos .....	20
2.2.6	Clonidina subaracnóidea em obstetrícia .....	20
<b>3</b>	<b>PACIENTES E MÉTODO</b> .....	23
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	27
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	31
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	37
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	38
	<b>APÊNDICES</b> .....	43
	<b>ANEXOS</b> .....	51

## 1 INTRODUÇÃO

A analgesia pós-operatória é importante para a reabilitação do paciente cirúrgico, pois favorece a deambulação e a realização de fisioterapia precoce. Na obstetrícia, a dor pós-operatória, as alterações endócrinas e o estresse relacionados ao estímulo nociceptivo influenciam a relação da mãe com o recém-nascido e prejudicam tanto o início, como a manutenção da lactação. (CARVALHAES; CORREA, 2003; PEREZ-ESCAMILLA; MAULEN-RADOVAN; DEWEY, 1996).

Uma opção para analgesia após cesarianas é o uso de morfina por via subaracnóidea, pois doses tão pequenas quanto 100 µg proporcionam analgesia com duração superior a 11 horas e diminuem o consumo de morfina durante o período pós-operatório. (ABBOUD et al., 1988; DAHL et al., 1999; GANEM et al., 2003; PALMER et al., 1999). No entanto, apesar do uso da morfina, cerca de 51% das mulheres submetidas a cesariana referem dor moderada ou intensa, o que aumenta o risco de depressão pós-parto e dor persistente em 2,5 e 3 vezes, respectivamente. Além disso, um aumento de 10% na intensidade dolorosa resulta em incidência de dor persistente e depressão pós-parto 10% maior. (EISENACH et al., 2008; PAN et al., 2013). Os efeitos colaterais associados ao uso de morfina subaracnóidea são náusea, vômito, prurido, sedação e depressão respiratória, que apresentam incidências que variam diretamente com a dose utilizada. (ABBOUD et al., 1988; DAHL et al., 1999; PALMER et al., 1999). Medicamentos que possam potencializar a analgesia, reduzir a dose de opioide utilizada e, conseqüentemente, a incidência e/ou intensidade dos efeitos colaterais são importantes.

Clonidina é uma medicação alfa-2 agonista com seletividade de 200:1 sobre o receptor alfa-2 em relação alfa-1, não neurotóxica. Quando utilizada no espaço subaracnóideo ativa a via noradrenérgica descendente, reduz a liberação de substância P e glutamato, enquanto aumenta a de acetilcolina e ácido gama-aminobutírico no líquido, resultando em analgesia. (EISENACH; DE KOCK; KLIMSCHA, 1996; FILOS et al., 1992; ROELANTS, 2006; TAMSEN; GORDH, 1984a; TAMSEN; GORDH, 1984b; TRYBA; GEHLING, 2002). Quando associada aos opioides, a clonidina melhora a qualidade da analgesia e reduz a incidência dos efeitos colaterais. (EISENACH; DE KOCK; KLIMSCHA, 1996; ROELANTS, 2006; VAN TUIJL et al., 2006; PAECH et al., 2004). Além disso, o efeito analgésico dos alfa-2 agonistas está aumentado nas gestantes. (IWASAKI et al., 1991).

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar a qualidade da analgesia pós-operatória obtida em pacientes anestesiadas com 12 mg de bupivacaína 0,5% hiperbárica, submetidas a cesariana, que receberam por via subaracnóidea 50 µg ou 100 µg de morfina ou a associação de 75 µg de clonidina com 50 µg de morfina.

### 1.1.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Comparar a incidência dos efeitos colaterais em cada grupo durante as primeiras 24 horas após a cirurgia.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 MORFINA

#### 2.1.1 Opiáceos, opioides e seus receptores

O ópio tem origem na palavra grega *opium* e refere-se à substância extraída da papoula, nome popular do *Papaver somniferum*, uma espécie de planta da família das Papaveráceas. Ele é constituído por aproximadamente 25 alcaloides, que se dividem em 2 grupos: os derivados do fenantreno, com ação sobre o sistema nervoso central, e os derivados da benzilisoquinolina, com ação espasmolítica. (DUARTE, 2005; SHAFER; RATHMELL; FLOOD, 2015).

Opiáceo é o termo utilizado para designar as substâncias não sintéticas derivadas do ópio. O primeiro opiáceo descrito foi a morfina em 1803, por Sertürner, seguido da codeína em 1832, por Robiquet, e da papaverina em 1848, por Merck. No entanto, há evidência do uso da papoula pelos sumérios, há cerca de 5.000 anos, que a descreviam como “a planta da alegria”. O termo opioide surgiu posteriormente e se refere a todas as substâncias exógenas, naturais ou sintéticas, que atuam sobre os mesmos receptores que a morfina e causam efeito semelhante. (DUARTE, 2005).

A morfina é um opiáceo do grupo dos fenantrenos e é considerada o protótipo dos opioides. Sua estrutura química é responsável pela hidrofília, grau de ionização, ligação proteica e potência. Modificações dessa estrutura originam os opioides sintéticos e semissintéticos. (DUARTE, 2005; SHAFER; RATHMELL; FLOOD, 2015).

Os opioides atuam sobre receptores próprios, denominados  $\mu$ -,  $\delta$ - e  $\kappa$ - (Mu, Delta e Kappa, respectivamente) que fazem parte da família dos receptores ligados à proteína G. Quando ativados têm efeito mediado pela proteína G do tipo inibitória, que resulta em inibição da adenilato ciclase e menor produção de AMP<sub>cíclico</sub>. Eles localizam-se, predominantemente, no *locus coeruleus* e substância periaquedutal cinzenta do tronco cerebral e na substância gelatinosa do corno posterior da medula espinhal. A ativação dos receptores pré-sinápticos reduz a condutância ao íon cálcio e, conseqüentemente, diminui a liberação de neurotransmissores como substância P, noradrenalina, acetilcolina e dopamina na fenda sináptica. Já, a ativação dos

receptores pós-sinápticos reduz a excitabilidade neuronal pelo aumento na condutância ao potássio e hiperpolarização celular. Caracteristicamente, os opioides proporcionam analgesia sem interferir na sensação tátil, motora e proprioceptiva. (DUARTE, 2005; SHAFER; RATHMELL; FLOOD, 2015).

Os receptores  $\mu$ - são responsáveis pela analgesia espinhal e supraespinhal, além de efeitos colaterais como depressão respiratória, náusea, constipação, dependência química, euforia, retenção urinária e bradicardia. Os receptores  $\kappa$ -, frequentemente ativados por opioides agonistas-antagonistas, proporcionam analgesia e causam depressão respiratória menos intensas que os receptores  $\mu$ - e estão associados à disforia e diurese. Os receptores  $\delta$ - modulam a atividade dos receptores  $\mu$ - e são ativados por substâncias endógenas, como encefalinas, dinorfinas e endorfinas, resultando em analgesia. (DUARTE, 2005; SHAFER; RATHMELL; FLOOD, 2015).

Os opioides podem ser agonistas, agonistas parciais, antagonistas e agonista-antagonistas. Os agonistas têm afinidade e efeito, os agonistas parciais também têm afinidade, mas exercem efeito inferior aos agonistas. Os antagonistas têm afinidade pelo receptor, mas não efeito, e os agonistas-antagonistas atuam como agonistas de alguns receptores e antagonistas de outros. (DUARTE, 2005; SHAFER; RATHMELL; FLOOD, 2015).

A ativação dos receptores também depende da especificidade do agonista sobre eles: a morfina, por exemplo, atua somente sobre receptores  $\mu$ -, enquanto o tramadol atua sobre os receptores  $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\delta$ -, além de interferir na captação de serotonina e noradrenalina. O mecanismo de ação do tramadol resulta em analgesia 5-10 vezes menos potente que a morfina; no entanto, produz menos efeitos colaterais, como depressão respiratória, sedação e dependência física. (DUARTE, 2005; SHAFER; RATHMELL; FLOOD, 2015).

### 2.1.2 Morfina subaracnóidea

Wang, Nauss e Thomas (1979) demonstraram em pacientes com dor crônica que morfina por via subaracnóidea proporciona analgesia mais prolongada e de melhor qualidade que placebo. A morfina, no espaço subaracnóideo, dilui-se no líquido cefalorraquidiano e fica em contato com a medula, facilitando o contato com os receptores  $\mu$ - espinhais e supraespinhais. (COUSINS; MATHER, 1984; SCHUG

et al., 2006). Por esse motivo, a dose necessária para proporcionar analgesia é menor que quando usada por outras vias. Além disso, não causa bloqueio motor, sensitivo ou autonômico. (SCHUG et al., 2006; CHANEY, 1995; SHAFER; RATHMELL; FLOOD, 2015).

A morfina é o opioide mais hidrofílico administrado por via subaracnóidea e, por esse motivo, tem início de efeito mais lento que opioides lipofílicos, como fentanil e sufentanil. A hidrofília, associada à dose pequena e diluída no líquido cefalorraquidiano, também reduz a absorção sistêmica e prolonga a duração do efeito. (CHANEY, 1995; COUSINS; MATHER, 1984).

### 2.1.3 Efeitos colaterais da morfina subaracnóidea

Prurido é o efeito colateral mais frequente, normalmente localizado em face, pescoço e tórax, com intensidade e incidência que variam proporcionalmente com a dose de morfina utilizada. (DAHL et al., 1999). Ele é causado pela movimentação cefálica da morfina, que atinge receptores localizados no núcleo trigeminal no tronco cerebral. (SHAFER; RATHMELL; FLOOD, 2015). Em pacientes obstétricas, a incidência pode ser maior pela interação do estrogênio com os receptores  $\mu$ . (CHANEY, 1995).

Náuseas e vômitos são causados pela interação da morfina com receptores localizados na área postrema, no assoalho do 4º ventrículo, após ascensão rostral da medicação. Atingem cerca de 30% dos pacientes, são mais frequentes em mulheres e podem estar relacionados com a dose utilizada. (CHANEY, 1995).

Retenção urinária é causada pela ação da morfina sobre receptores localizados na região sacral da medula, o que inibe o sistema parassimpático, relaxa o músculo detrusor da bexiga e aumenta a capacidade vesical máxima. A incidência é maior quando a morfina é usada por via subaracnóidea e varia conforme a dose administrada. (CHANEY, 1995; SHAFER; RATHMELL; FLOOD, 2015; KUIPERS et al., 2004).

Depressão respiratória é o efeito colateral mais grave da morfina subaracnóidea, é dose-dependente e pode ocorrer até 24 horas após sua administração, precedida de diminuição do nível de consciência. Deve-se a dispersão rostral da medicação e ação sobre receptores localizados no tronco



cerebral. Depressão respiratória que necessita intervenção ocorre em menos de 1% dos pacientes em geral, mas em puérperas a incidência é menor pelo estímulo respiratório proveniente da progesterona. (CHANEY, 1995; SHAFER; RATHMELL; FLOOD, 2015).

Sedação é dose-dependente e é um sinal de alerta, pois precede a depressão respiratória. (CHANEY, 1995; SHAFER; RATHMELL; FLOOD, 2015).

Considerando que os efeitos colaterais da morfina subaracnóidea podem variar diretamente com a dose, medicações como a clonidina, que permitam reduzi-la podem também diminuir a incidência e/ou a intensidade desses efeitos. (MAZE; TRANQUILLI, 1991).

#### 2.1.4 Morfina subaracnóidea na obstetrícia

No estudo de Scott et al. (1980), 1,5 mg de morfina por via subaracnóidea proporcionou analgesia eficaz durante o trabalho de parto, com mínimos efeitos sobre o recém-nascido. Porém, prurido, náuseas e vômitos estiveram presentes em 100%, 75% e 41% das pacientes, respectivamente.

Baraka, Noueihid e Hajj (1981) compararam 1 e 2 mg de morfina subaracnóidea para analgesia de parto. Assim como no estudo de Scott et al. (1980) a analgesia foi eficaz e com mínimos efeitos sobre o recém-nascido, mas a incidência de prurido, náusea e sedação foi alta. Não houve casos de depressão respiratória.

Abboud et al. (1988) compararam 250 µg com 100 µg de morfina subaracnóidea para analgesia após cesarianas e demonstraram que, mesmo com essas doses, a analgesia era eficaz por 27 e 18 horas, respectivamente. No entanto, a incidência de efeitos colaterais permaneceu alta, 40% de prurido e 10% de vômito no grupo que recebeu 100 µg de morfina. Não foi evidenciada depressão respiratória em nenhum paciente nem efeito adverso sobre os recém-nascidos.

Outro estudo comparou 120 pacientes, divididos em 6 grupos, que receberam 25, 50 ou 100 µg de morfina subaracnóidea para analgesia após cesarianas associada a anti-inflamatório não esteroide com horário fixo, ou quando solicitado. A analgesia foi satisfatória em todos os grupos, sem diferença clínica entre eles. No entanto, quando avaliados por meio de uma escala analógico-visual o grupo que recebeu 100 µg de morfina obteve analgesia significativamente melhor.

Em relação aos efeitos colaterais, prurido foi significativamente mais frequente no grupo que recebeu 100 µg. (CARDOSO et al., 1998). Esse estudo também demonstrou a importância dos anti-inflamatórios como adjuvantes na analgesia pós-operatória. Tal classe de medicação faz parte da abordagem multimodal de analgesia, que combina medicações com mecanismos de ação diferentes, com o objetivo de potencializar o efeito analgésico e reduzir os efeitos colaterais. (JIN; CHUNG, 2001).

Palmer et al. (1999) compararam 25, 50, 75, 100, 200, 300, 400 e 500 µg de morfina subaracnóidea para analgesia após cesarianas com um grupo-controle cujas pacientes não receberam a medicação. A qualidade da analgesia, avaliada pelo consumo de morfina intravenosa no pós-operatório, variou diretamente com a dose, até 75 µg de morfina. Doses maiores não resultaram em melhor analgesia apenas em maior incidência de prurido.

No estudo de Gerancher, Floyd e Eisenac (1999), pacientes a serem submetidas a cesariana foram alocadas de forma sequencial conforme a dose de morfina subaracnóidea; ou seja, se a dose usada fosse eficaz, a próxima paciente receberia uma dose menor; se fosse ineficaz, a próxima paciente receberia uma dose maior. A dose efetiva em 50% das pacientes (ou DE50) estimada pelo estudo foi de  $22 \pm 53$  µg. Essa imprecisão de dose justificou-se pelo fato de que 16% das pacientes que obtiveram analgesia satisfatória não receberam morfina. Tal ocorrência ilustra a dificuldade na avaliação da dor, que é subjetiva e varia de acordo com o estado emocional, aspectos culturais e raciais dos pacientes. (TURK; OKIFUJI, 1999).

Wong, Carvalho e Riley (2012) incluíram em seu estudo 240 gestantes e compararam 200 com 100 µg de morfina subaracnóidea. Segundo eles a qualidade da analgesia, avaliada tanto com escala numérico-verbal como pelo consumo de analgésico complementar, foi melhor no grupo que recebeu 200 µg de morfina. Porém, os dados desse estudo foram obtidos retrospectivamente e, portanto, o momento das avaliações e a forma de coleta não foram padronizados, o que impossibilita concluir que doses maiores de morfina proporcionam analgesia realmente superior.

Enquanto alguns estudos sugerem que doses tão pequenas quanto 25 µg são adequadas para analgesia, outros sugerem que doses maiores como 100 µg ou 200 µg são necessárias. Portanto permanece a dúvida sobre a dose ideal de morfina

subaracnóidea para analgesia após cesarianas. Os estudos citados justificam as doses escolhidas no presente estudo, tanto em relação à segurança quanto em relação à qualidade da analgesia.

## 2.2 CLONIDINA

### 2.2.1 Princípios farmacológicos e efeito analgésico

A clonidina é um composto imidazólico introduzido à prática clínica há aproximadamente 45 anos, para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica. Seu efeito é mediado por receptores alfa-adrenérgicos que, por sua vez, subdividem-se em alfa-1 e alfa-2. A clonidina é considerada um agonista alfa-2 adrenérgico, pois apresenta afinidade 200 vezes maior pelo receptor alfa-2 que pelo receptor alfa-1. É uma medicação lipofílica, com metabolização hepática e excreção renal, que apresenta meia-vida de eliminação entre 9 e 12 horas. Pode ser utilizada por via intravenosa, subaracnóidea, peridural, oral ou transdérmica. O receptor alfa-2 adrenérgico pertence à família dos receptores acoplados à proteína G e tem ação mediada principalmente pela proteína  $G_i$ . Uma vez ativado, o receptor diminui a ativação da adenilato ciclase e a produção de  $AMP_{cíclico}$ , o que reduz a atividade celular. Além desses efeitos, a ativação dos receptores alfa-2 aumenta o efluxo celular de potássio e o influxo celular de cálcio, resultando em menor excitabilidade celular e menor liberação de substância P e glutamato no corno posterior da medula. Outro mecanismo que resulta em analgesia é a ativação da via noradrenérgica descendente pela clonidina, o que estimula a secreção de acetilcolina, glicina, ácido gama-aminobutírico e endorfinas no líquido céfalo-raquidiano. (MAZE; TRANQUILLI, 1991; ALVES; BRAZ; VIANA, 2000; DUFLO et al., 2005; EISENACH; DE KOCK; KLIMSCHA, 1996; GORDH et al., 1989; KLIMSCHA et al., 1995; ROELANTS, 2006; TAMSEN; GORDH, 1984b).

Os receptores alfa-2 adrenérgicos podem ser pré-sinápticos, pós-sinápticos ou extra-sinápticos e localizam-se na medula espinhal, no tronco cerebral e em sítios periféricos. Aqueles responsáveis pela analgesia encontram-se predominantemente na medula espinhal e no tronco cerebral. (EISENACH; DE KOCK; KLIMSCHA, 1996; MAZE; TRANQUILLI, 1991; SANDLER, 1996).

A qualidade da analgesia obtida com a utilização de clonidina no neuroeixo não está relacionada com a concentração sérica da medicação e sim com a concentração de clonidina no líquido cefalorraquidiano. Isso demonstra que a analgesia obtida com a clonidina subaracnóidea é resultado da interação da medicação com receptores medulares e não relacionada à absorção sistêmica. (EISENACH; DETWEILER; HOOD, 1993; EISENACH; DE KOCK; KLIMSCHA, 1996; EISENACH; LYSAK; VISCOMI, 1989; MENDEZ; EISENACH; KASHTAN, 1990). Esse fato é reforçado pelo curto período de latência após a administração de clonidina subaracnóidea, cerca de 10 minutos. (FILOS et al., 1992; FILOS et al., 1994). A duração da analgesia, por sua vez, depende do tempo para a eliminação da clonidina do líquido cefalorraquidiano; logo, quanto maior a dose, maior esse intervalo. (EISENACH; DE KOCK; KLIMSCHA, 1996; EISENACH; LYSAK; VISCOMI, 1989).

O primeiro estudo que demonstrou analgesia eficaz com clonidina por via subaracnóidea foi publicado em 1985. Pacientes com câncer em fase terminal e que apresentavam resistência ao tratamento com morfina subaracnóidea obtiveram analgesia eficaz com 300 µg/dia de clonidina; porém, foi transitória e esteve associada a episódios de hipotensão arterial e sedação. (COOMBS et al., 1985).

Quando usada em associação com anestésicos locais, a clonidina aumenta significativamente a duração do bloqueio motor e sensitivo. (BONNET et al., 1989; BRAGA et al., 2013; KHEZRI et al., 2014; RACLE et al., 1987; SINGH; GUPTA; JAIN, 2013). Isso se deve à interação da clonidina com fibras condutoras do tipo C e A delta e ao aumento na condutância do íon potássio. Esse sinergismo permite que a combinação de anestésico local com clonidina promova melhor analgesia intraoperatória em cesarianas que o uso de anestésico local isolado ou em associação com morfina. Além disso, possibilita a redução da dose dos anestésicos locais, sem piora na qualidade da anestesia. (ALVES; BRAZ; VIANA, 2000; BAJWA et al., 2012; BRAGA et al., 2012; EISENACH; DE KOCK; KLIMSCHA, 1996; ELIA et al., 2008; GAUMANN; BRUNET; JIROUNEK, 1992; GAUMANN; BRUNET; JIROUNEK, 1994; MAZE; TRANQUILLI, 1991).

A clonidina também potencializa os efeitos dos opioides quando ambas as medicações são usadas por via subaracnóidea. Esse efeito é obtido pela ação dos alfa-2 agonistas sobre terminais pré- e pós-sinápticos da via aferente primária, localizados no corno posterior da medula. (EISENACH et al., 1994; EISENACH; DE

KOCK; KLIMSCHA, 1996; MAZE; TRANQUILLI, 1991; OSSIPOV et al., 1990). Uma recente metanálise demonstrou que o uso de clonidina juntamente com morfina, no espaço subaracnóideo, promove intervalo maior até a primeira dose de analgésico complementar, bem como reduz a dose dessa medicação quando comparado ao uso isolado de morfina. (ENGELMAN; MARSALA, 2013).

A associação de medicações com efeitos sinérgicos tem como objetivo reduzir a dose das medicações, potencializar os efeitos desejados e diminuir a incidência dos efeitos adversos. Os opioides são exemplos de medicações adjuvantes utilizadas no espaço subaracnóideo, que permitem reduzir a dose de anestésico local e melhoram a analgesia tanto no intraoperatório como no pós-operatório. No entanto, causam efeitos indesejáveis como prurido, retenção urinária, depressão respiratória, náuseas e vômitos, que podem ter incidência e intensidade variando conforme a dose. (CARDOSO et al., 1998; DAHL et al., 1999; PALMER et al., 1999). Por esse motivo, medicações como a clonidina, que permitam reduzir a dose de opioide e, potencialmente, reduzir a incidência e/ou a intensidade dos efeitos colaterais, são úteis.

### 2.2.2 Efeitos cardiovasculares

As medicações alfa-2 agonistas atuam sobre o sistema cardiovascular por meio de mecanismos centrais e periféricos. A ativação de receptores alfa-2 pós-sinápticos, localizados no núcleo do tracto solitário e *locus coeruleos*, bem como a ativação de receptores imidazólicos não adrenérgicos, situados no núcleo reticular lateral, diminuem o tônus simpático enquanto aumentam o tônus parassimpático, e explicam parcialmente a hipotensão arterial e a bradicardia. A ativação de receptores pré-sinápticos pós-ganglionares e a atuação direta sobre as fibras pré-ganglionares simpáticas inibem a liberação de catecolaminas nos terminais periféricos e diminuem a estimulação da glândula suprarrenal, o que também causam hipotensão e bradicardia. Quando usada por via subaracnóidea, a clonidina atua predominantemente sobre as fibras simpáticas pré-ganglionares. Nesse caso, quanto maior a dose, maior a dispersão da medicação, maior a chance de atingir as fibras cardioaceleradoras, e maior o risco de hipotensão e bradicardia. O início do efeito ocorre em 30 minutos, tem pico de ação entre 1 e 2 horas e dura de 6 a 8 horas. Em alguns casos, os alfas-2 agonistas podem sofrer absorção sistêmica e

causar vasoconstricção e hipertensão arterial pela ativação de receptores alfa-2 vasculares pós-sinápticos, ou pela ativação dos receptores alfa-1 e alfa-2, simultaneamente, no caso de um alfa agonista misto, como a clonidina. (EISENACH; DE KOCK; KLIMSCHA, 1996; MAZE; TRANQUILLI, 1991).

Na metanálise escrita por Engelman e Marsala (2013), a incidência de hipotensão arterial foi maior nos pacientes que receberam clonidina por via subaracnóidea, em relação aos pacientes que não a receberam. No entanto, os estudos incluídos nessa pesquisa envolveram pacientes de ambos os sexos, submetidos a diferentes tipos de cirurgias e anestesiados tanto com anestesia geral como com anestesia subaracnóidea. Essas limitações impedem extrapolar esse resultado para a população do presente estudo.

Outros autores demonstraram que a clonidina associada a anestésicos locais durante a anestesia subaracnóidea para cesariana não aumenta a incidência nem a intensidade da hipotensão arterial de forma significativa. Em um estudo que comparou pacientes submetidas a cesariana que receberam bupivacaína hiperbárica associada a 25 µg de fentanil, ou 50 µg de clonidina, ou 75 µg de clonidina não houve diferença na incidência de hipotensão arterial entre os grupos. (SINGH; GUPTA; JAIN, 2013). Em outro estudo semelhante, cujas pacientes receberam 10 mg de bupivacaína isoladamente, ou associadas a 5 µg de sufentanil, ou 75 µg de clonidina, ou 100 µg de morfina também não houve diferença na incidência de hipotensão arterial entre as pacientes. (BRAGA et al., 2012). Também foram pesquisadas doses de clonidina subaracnóidea variando de 30 a 150 µg em pacientes submetidas à cesariana. A incidência de hipotensão arterial e o consumo de vasopressores entre os grupos foram semelhantes. (PAECH et al., 2004). Uma explicação para isso é o fato do anestésico local usado para anestesia cirúrgica provocar simpatólise tão intensa que a adição de clonidina não interferiria na intensidade ou incidência de hipotensão. (BONNET et al., 1989; BRAGA et al., 2013; EISENACH; DE KOCK; KLIMSCHA, 1996; RACLE et al., 1987).

### 2.2.3 Efeito sedativo

A clonidina usada por via subaracnóidea pode sofrer ascensão rostral e entrar em contato com receptores alfa-2 adrenérgicos supraespinhais. A ativação desses receptores diminui a secreção de noradrenalina no *locus coeruleus*

(receptores pré-sinápticos) e ativa os interneurônios inibitórios (receptores pós-sinápticos). O resultado é ansiólise e sedação, com intensidade e duração dose-dependentes, que inicia em 20 minutos, e pode ser demonstrado pela redução da concentração alveolar mínima dos anestésicos inalatórios. Outro mecanismo que favorece a sedação é a menor aferência dolorosa resultante da analgesia obtida com a clonidina. (ALVES; BRAZ; VIANA, 2000; BRAGA et al., 2012; EISENACH; DE KOCK; KLIMSCHA, 1996; MAZE; TRANQUILLI, 1991).

#### 2.2.4 Efeito sobre o sistema respiratório

A clonidina não causa depressão respiratória nem potencializa os efeitos colaterais dos opioides, independente da dose ou via de administração. No entanto, seu efeito sedativo favorece a obstrução da via aérea, o que pode causar períodos de insaturação de oxigênio. (BAILEY et al., 1991; EISENACH; DE KOCK; KLIMSCHA, 1996).

#### 2.2.5 Outros efeitos

A clonidina reduz a incidência de tremor pós-operatório. Isso se deve à ação sobre receptores alfa-2 agonistas pré-sinápticos localizados no tronco e hipotálamo. Além disso, ela reduz a secreção de insulina, ACTH, catecolaminas e hormônio antidiurético, assim como bloqueia o efeito deste sobre os túbulos renais, o que aumenta a taxa de filtração glomerular e a diurese. (ALVES; BRAZ; VIANA, 2000; EISENACH; DE KOCK; KLIMSCHA, 1996). Quando comparada com morfina por via subaracnóidea, a clonidina causa menor incidência de retenção urinária e menor necessidade de sondagem vesical. (GENTILI; BONNET, 1996).

Os estudos citados justificam as doses de clonidina escolhidas no presente estudo tanto em relação à segurança quanto em relação à qualidade da analgesia.

#### 2.2.6 Clonidina subaracnóidea em obstetrícia

Em obstetrícia, obter analgesia adequada com a menor incidência de efeitos colaterais é particularmente importante, pois durante o pós-operatório

imediatas as pacientes são estimuladas a se movimentarem e exercerem as atividades relacionadas ao recém-nascido.

Em 1992, foi publicado o primeiro estudo prospectivo duplamente encoberto que avaliou a analgesia obtida com clonidina por via subaracnóidea. Nesse estudo, todas as pacientes foram submetidas à cesariana sob anestesia geral e receberam, por via subaracnóidea, 150 µg de clonidina ou solução salina. O grupo de pacientes que recebeu clonidina apresentou analgesia significativamente mais longa ( $6,9 \pm 2,1$ h vs.  $3 \pm 2,8$ h). Embora o uso de clonidina tenha resultado em pressão arterial média inferior, a redução máxima foi de  $18,2 \pm 11,7\%$  e ocorreu até 90 minutos após a injeção da medicação. Hipotensão arterial tardia, depressão respiratória e bradicardia não foram evidenciadas. (FILOS et al., 1992). Outro estudo dos mesmos autores comparou 150, 300 e 450 µg de clonidina por via subaracnóidea em pacientes também submetidas à cesariana sob anestesia geral. A qualidade e duração da analgesia foram maiores quanto maior a dose de clonidina utilizada, podendo chegar a 14 horas. O início da analgesia também apresentou comportamento dose-dependente, com latência de 15, 6 e 03 minutos após a injeção da medicação. A sedação foi significativamente mais intensa no grupo que recebeu 450 µg de clonidina, enquanto não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à frequência cardíaca, com redução média de 13%. Nesse estudo, a pressão arterial média foi menor no grupo que recebeu 150 µg de clonidina. Uma explicação para isso é a possibilidade de doses maiores de clonidina possibilitarem absorção sistêmica e ocorrência de vasoconstrição periférica, o que reduziria o risco de hipotensão. (FILOS et al., 1994). Em ambos os estudos, clonidina foi a única medicação utilizada por via subaracnóidea; logo, a interação com anestésicos locais ou opioides não foi estudada.

Considerando o sinergismo entre anestésicos locais, opioides e clonidina, a mistura das três medicações pode potencializar a analgesia pós-operatória, permitir a redução das doses de cada uma das medicações e reduzir seus respectivos efeitos colaterais. (BONNET et al., 1989; BRAGA et al., 2013; EISENACH et al., 1994; EISENACH; DE KOCK; KLIMSCHA, 1996; STEIN et al., 2009). No estudo de Kothari, Bogra e Chaudhar (2011), a adição de clonidina permitiu obter anestesia de melhor qualidade e analgesia mais longa com doses menores de anestésico local; além disso, a incidência de hipotensão arterial e bradicardia foi maior quanto maior a dose de bupivacaína utilizada. A hipotensão arterial durante a anestesia



subaracnóidea é causada pela redução do tônus simpático promovida pelo anestésico local, cujas doses usadas para a realização de cesarianas provocam simpatólise tão intensa que a adição de clonidina não influencia na intensidade, nem na incidência de hipotensão. (BONNET et al., 1989; EISENACH; DE KOCK; KLIMSCHA, 1996; RACLE et al., 1987).

No estudo de Van Tuijl et al. (2006) avaliou-se a qualidade da analgesia por meio de escala analógico-visual e pelo consumo de morfina nas primeiras 24 horas após cesariana, em pacientes que receberam bupivacaína isoladamente ou associada a 75 µg de clonidina. Os pacientes que receberam anestésico local com clonidina referiram melhor analgesia nas primeiras horas após a cirurgia; contudo, após 24 horas não houve diferença estatisticamente significativa em relação à intensidade dolorosa ou ao consumo de morfina intravenosa. Esse resultado sugere que a analgesia obtida com clonidina subaracnóidea tem curta duração e, por esse motivo, sua associação com morfina, que oferece analgesia prolongada, pode ser benéfica. Esse benefício foi demonstrado no estudo de Neves et al. (2006), em que a adição de 15 ou 30 µg de clonidina a 100 µg de morfina subaracnóidea ofereceram analgesia melhor e mais prolongada que o uso isolado de morfina, sem aumentar a incidência de efeitos colaterais. De forma similar, o estudo de Paech et al. (2004) analisou a analgesia obtida após cesariana em pacientes que receberam clonidina ou morfina ou a associação das duas medicações. As pacientes que receberam clonidina com morfina apresentaram menor consumo de morfina intravenosa no pós-operatório, analgesia mais longa e de melhor qualidade. A dose ideal de clonidina subaracnóidea sugerida pelo estudo foi de aproximadamente 60 µg, quando associadas a 100 µg de morfina e 15 µg de fentanil.

Diversos estudos demonstraram índice de Apgar semelhante entre as pacientes que recebem clonidina ou não, comprovando que o uso dessa medicação por via subaracnóidea é seguro aos recém-nascidos. (BAJWA et al., 2012; KOTHARI; BOGRA; CHAUDHAR, 2011; NEVES et al., 2006; PAECH et al., 2004)

### 3 PACIENTES E MÉTODO

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná no dia 15 de julho de 2011, sob o registro número 397ext030/2011-06 (ANEXO 1). O estudo foi realizado entre julho de 2011 e fevereiro de 2012, no Hospital Santa Cruz, e incluiu 195 gestantes, ASA I a III (classificação de estado físico do paciente pela American Society of Anesthesiology) – (ANEXO 2), com gestação de feto único, idade gestacional superior a 38 semanas e plano de cesariana eletiva. Foram critérios de exclusão o índice de massa corporal (IMC) superior a  $40 \text{ kg.m}^{-2}$ , mais de três cesarianas anteriores, histórico de alergia a medicações do estudo, doenças cardiovasculares ou pulmonares descompensadas, contraindicação para anestesia subaracnóidea e uso crônico de analgésicos. Todas as participantes receberam as informações sobre a pesquisa por escrito e, após esclarecimento das dúvidas, assinaram o termo de consentimento informado (APÊNDICE 1).

As pacientes estudadas foram alocadas de maneira aleatória, com o auxílio de um programa de computador online ([www.random.org](http://www.random.org)), em 3 grupos: M50, M100 e grupo M/C. As pacientes dos grupos M50 e M100 receberam 50 µg e 100 µg de morfina subaracnóidea, respectivamente, enquanto as pacientes do grupo M/C receberam 50 µg de morfina com 75 µg de clonidina, também via subaracnóidea. O estudo foi duplamente encoberto, pois nem a paciente nem o avaliador sabiam a que grupo a paciente pertencia.

Após obtenção de acesso venoso periférico com cateter calibre 18G, foram infundidos 250 ml de solução de Ringer com lactato, juntamente com 1 g de cefazolina para antibiótico-profilaxia. A monitorização foi feita com pressão arterial não invasiva, oximetria de pulso e cardioscopia. A punção espinhal foi realizada com as pacientes em posição sentada, nos espaços intervertebrais L3-L4 ou L4-L5, com agulha ponta de lápis, calibre 27G, sob anestesia local da pele com lidocaína 2%, sem vasoconstrictor. Em todos os casos foi realizada anestesia subaracnóidea com 12 mg de bupivacaína 0,5% hiperbárica. De acordo com o grupo em que foram alocadas, as pacientes receberam as respectivas dose de morfina ou a combinação de morfina com clonidina em seringa própria, após a administração do anestésico local.

Após a anestesia, as gestantes foram mantidas em decúbito dorsal, com o útero deslocado manualmente para a esquerda a fim de evitar compressão da veia cava inferior e receberam oxigênio via cateter nasal com fluxo de 2-3 l/min. Para prevenção e correção de hipotensão arterial, caracterizada por redução maior que 20% em relação à pressão arterial sistólica basal ou pressão arterial sistólica inferior a 100 mmHg, foi utilizada reposição volêmica com solução de Ringer com lactato, associada à fenilefrina ou metaraminol, a critério do anestesiológista responsável. Nos casos de bradicardia, caracterizada por frequência cardíaca menor que 55 bpm, foi usado 0,5 mg de atropina. Após o nascimento, foram administradas 05-15 U/I de ocitocina, diluídas em solução de Ringer com lactato para estimular a contração uterina. Também foi anotado o Apgar do primeiro e quinto minuto do recém-nascido.

Ao término da cirurgia, as pacientes foram encaminhadas para a sala de recuperação pós-anestésica imediata (REPAI) e receberam, por via intravenosa, 30 mg de cetorolaco de trometamina, 2 g de dipirona sódica e 10 mg de bromoprida. Após completarem 9 pontos na escala de Aldrete-Kroulik modificada (ALDRETE, 1995) (ANEXO 3) foram encaminhadas para o quarto. Durante a cirurgia e a permanência na REPAI, foi verificada a presença ou não de tremor muscular, hipotensão, bradicardia e sedação. A sedação foi graduada em: 0 = quando a paciente estava acordada; em 1 = quando a paciente acordava com estímulo verbal; em 2 = quando acordava com estímulo tátil; em 3 = quando acordava somente com estímulo doloroso. Para avaliar o efeito sedativo da clonidina considerou-se para análise estatística apenas as pacientes que necessitavam estímulo tátil para despertar. A prescrição durante o pós-operatório foi padronizada com 100 mg de cetoprofeno a cada 12 horas, 1 g de dipirona sódica a cada 6 horas e 10 mg de bromoprida a cada 6 horas. A analgesia de resgate foi realizada com 50 mg de cloridrato de tramadol. O tratamento de náuseas/vômitos foi feito com 04 mg de cloridrato de ondansetrona e o de prurido com 25 mg de cloridrato de difenidramina.

As avaliações pós-operatórias foram realizadas pela mesma enfermeira entre a 9<sup>a</sup> e 11<sup>a</sup> hora e entre a 22<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> hora após a anestesia. O intervalo compreendido entre o momento da anestesia e a primeira avaliação foi denominado primeiro período ou período 1, enquanto o intervalo entre as 2 avaliações foi denominado segundo período ou período 2. As avaliações foram realizadas por meio de um questionário preenchido pela paciente e pelo avaliador (APÊNDICE 2), que

incluiu características antropométricas, histórico obstétrico, Apgar, intensidade da dor pós-operatória, qualidade da analgesia e ocorrência, ou não, de efeitos colaterais.

A intensidade dolorosa foi avaliada por meio de uma EAV com 10 cm de comprimento, não numerada, em que a extremidade esquerda correspondia à ausência de dor, e a extremidade direita, à pior dor possível. Cada paciente assinalou um ponto nessa escala, e a distância entre esse ponto e a extremidade esquerda correspondia à intensidade dolorosa da paciente. O valor foi arredondado para baixo quando a primeira casa decimal foi  $< 5$ ; quando  $\geq 5$ , foi arredondado para cima. A dor foi considerada leve quando graduada até 3 cm, moderada quando graduada de 4 a 6 cm e forte quando graduada de 7 a 10 cm. As avaliações foram realizadas durante o repouso e durante o movimento. Para uniformizar a avaliação em movimento e facilitar a comparação, as pacientes deveriam tossir 3 vezes antes de quantificar a dor. Com o objetivo de avaliar a intensidade dolorosa ao longo de cada período, foi solicitado que as pacientes quantificassem através da EAV a maior dor sentida entre a anestesia e a primeira avaliação, e entre as 2 avaliações. As pacientes também classificaram a analgesia em ótima, boa, regular ou ruim.

Em relação aos efeitos colaterais que ocorreram após a alta da REPAI, foram pesquisados o intervalo até a primeira micção e as incidências de prurido, náusea, vômito, tontura, sedação e de depressão respiratória. Sedação foi avaliada utilizando a mesma classificação usada na REPAI e depressão respiratória foi definida como a presença de frequência respiratória inferior a 8 movimentos respiratórios por minuto.

O cálculo do tamanho da amostra baseou-se em estudos prévios, com a intenção de detectar uma diferença mínima de 1 cm na avaliação da dor em movimento entre os grupos. (MIKUNI et al., 2010; PAECH et al., 2004). Considerando nível de significância de 5% e poder do teste de 90%, seriam necessárias 59 pacientes em cada grupo de estudo. As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou por mediana e amplitude interquartilica. As variáveis qualitativas foram descritas por frequências e percentuais. Para a comparação de resultados avaliados na mesma paciente em 2 momentos, em relação a variáveis quantitativas, foi considerado o teste não paramétrico de Wilcoxon. Para a comparação dos grupos em relação a variáveis quantitativas, foi considerado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis ou o modelo de Análise de

Variância com uma fonte de variação (ANOVA). Para a comparação de resultados de avaliações qualitativas na mesma paciente em diferentes momentos, foi considerado o teste Binomial. Para a comparação dos grupos em relação à homogeneidade de distribuições quanto às classificações de variáveis qualitativas, foi considerado o teste de Qui-Quadrado. A avaliação da condição de normalidade das variáveis foi feita usando-se o teste Kolmogorov-Smirnov. Os dados foram analisados com o programa computacional SPSS v.14.0. e valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística.

## 4 RESULTADOS

Das 195 pacientes participantes do estudo, 5 do grupo M50, 2 do grupo M100 e 1 do grupo M/C recusaram-se a responder à segunda avaliação em virtude do horário da visita e foram, portanto, excluídas da análise (GRÁFICO 1).

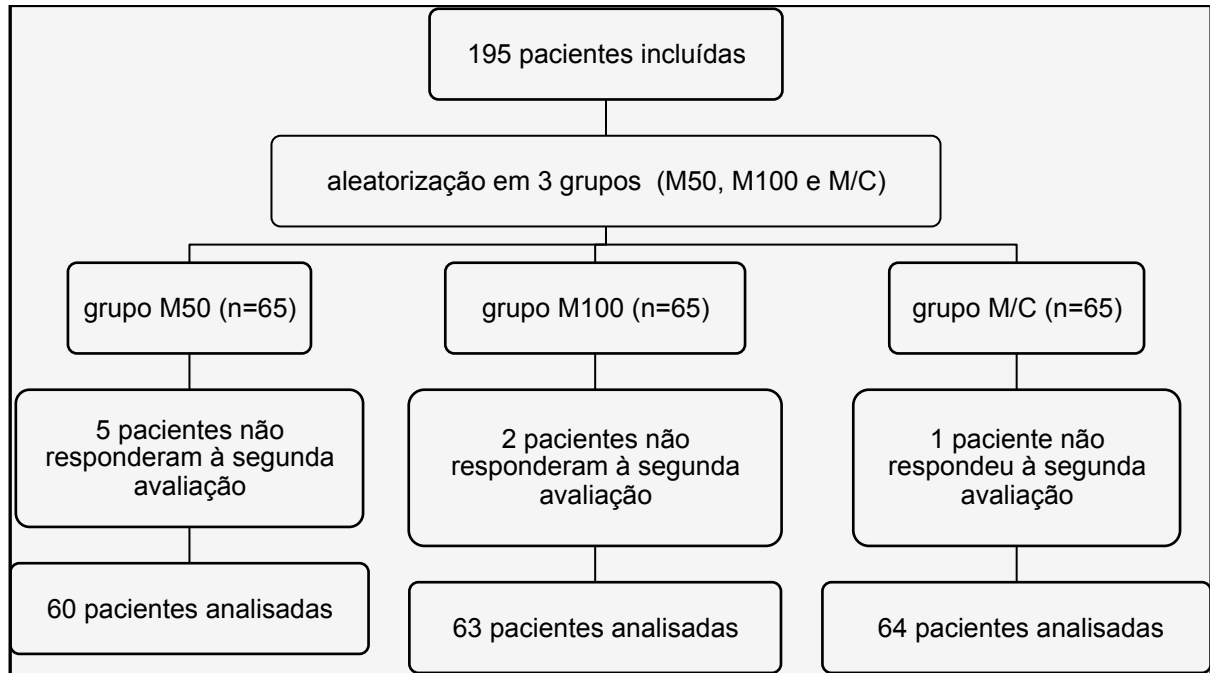


GRÁFICO 1 – DESENHO DO ESTUDO

Os grupos foram homogêneos quanto aos dados antropométricos (TABELA 1), assim como em relação ao número de gestações e cesarianas anteriores.

TABELA 1 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DAS PACIENTES<sup>a</sup>

Variável	Grupo M/C <sup>b</sup> (n=64)	Grupo M100 <sup>c</sup> (n=63)	Grupo M50 <sup>d</sup> (n=60)	Valor de p*
Idade	29,6 ± 4,9	29,4 ± 4,8	28,1 ± 5,2	0,166
Peso atual (kg)	78 ± 14,2	79,9 ± 10	77,6 ± 11,8	0,533
Altura (m)	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	0,571
IMC (kg.m <sup>2</sup> ) <sup>e</sup>	29,2 ± 4,2	29,8 ± 3,9	28,7 ± 3,8	0,329

NOTA: <sup>a</sup>Valores apresentados como média ± desvio padrão; <sup>b</sup>Grupo M/C – 50 µg de morfina com 75 µg de clonidina; <sup>c</sup>Grupo M100 – 100 µg de morfina; <sup>d</sup>Grupo M50 – 50 µg de morfina; <sup>e</sup>Índice de massa corporal utilizando o peso atual. \*ANOVA com uma fonte de variação, p<0,05.

Os grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação à intensidade dolorosa em repouso, nem em movimento (TABELA 2). Entretanto, a dor em movimento foi significativamente maior na primeira avaliação em relação à segunda em todos os grupos (GRÁFICO 2). A incidência de dor

moderada ou forte, em movimento, foi semelhante entre os grupos (GRÁFICO 3). Em relação à classificação da qualidade da analgesia, 88%, 83% e 82% das pacientes dos grupos M/C, M100 e M50, respectivamente, classificaram a analgesia em ótima ou boa no primeiro período ( $p=0,630$ ); já no segundo período 88%, 87% e 95% das pacientes dos grupos M/C, M100 e M50, respectivamente, classificaram a analgesia em ótima ou boa ( $p=0,275$ ). Após a cirurgia, 13%, 8% e 15% das pacientes dos grupos M/C, M100 e M50, respectivamente, requisitaram tramadol para analgesia suplementar ( $p=0,466$ ).

TABELA 2 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS EM RELAÇÃO À INTENSIDADE DA DOR<sup>a</sup>

		Grupo M/C (n=64)	Grupo M100 (n=63)	Grupo M50 (n=60)	Valor de p
Avaliação 1	Em repouso	1 (0,3)	1 (0,2)	1 (0,2)	0,258
	Em movimento	4 (2,5)	3 (2,6)	4 (2,6)	0,885
	Maior dor período 1	5 (3,6)	5 (3,7)	5 (3,7)	0,423
Avaliação 2	Em repouso	1 (0,2)	0 (0,2)	1 (0,2)	0,416
	Em movimento	3 (2,5)	3 (1,4)	3 (2,5)	0,537
	Maior dor período 2	4 (2,5)	3 (2,5)	5 (2,6)	0,445

NOTA: <sup>a</sup>Dados apresentados como mediana (intervalo interquartil); Grupo M/C – 50 µg de morfina com 75 µg de clonidina; Grupo M100 – 100 µg de morfina; Grupo M50 – 50 µg de morfina; Avaliação 1 – entre a 9<sup>a</sup> e 11<sup>a</sup> hora após anestesia; Avaliação 2 – entre a 22<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> hora após anestesia. Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis,  $p<0,05$ .

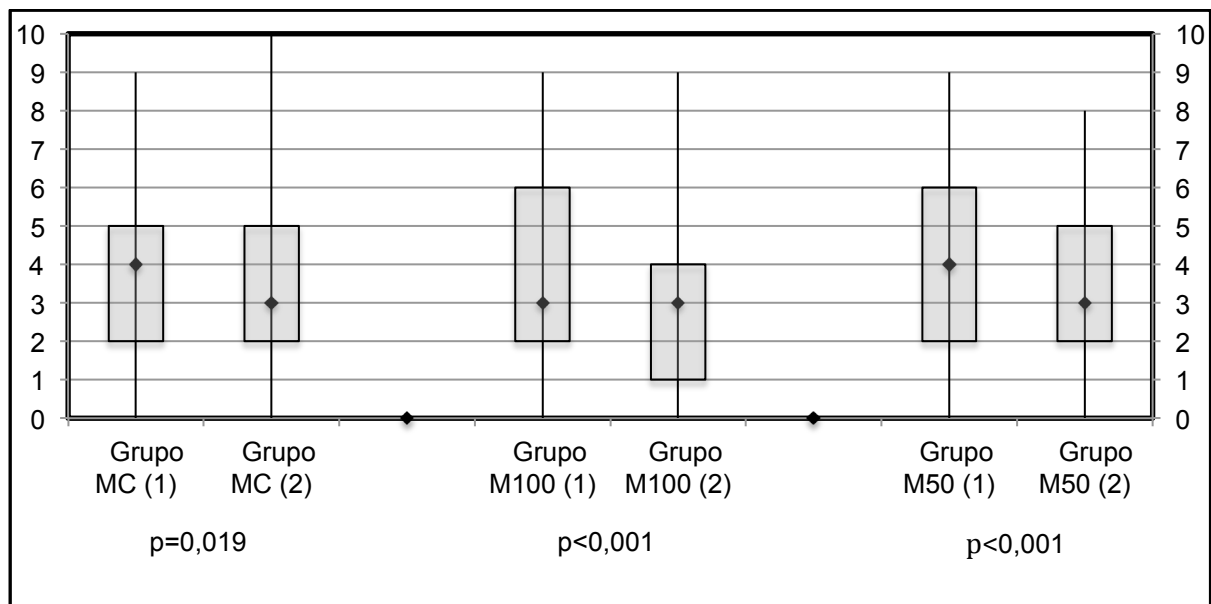


GRÁFICO 2 - COMPARAÇÃO ENTRE AS 2 AVALIAÇÕES EM RELAÇÃO À INTENSIDADE DA DOR EM MOVIMENTO, EM CADA GRUPO<sup>a</sup>

NOTA: <sup>a</sup>Dados apresentados como mediana, intervalo interquartil, valor mínimo e máximo; Grupo M/C – 50 µg de morfina com 75 µg de clonidina; Grupo M50 – 50 µg de morfina; Grupo M100 – 100 µg de morfina. Teste não-paramétrico de Wilcoxon,  $p<0,05$ .

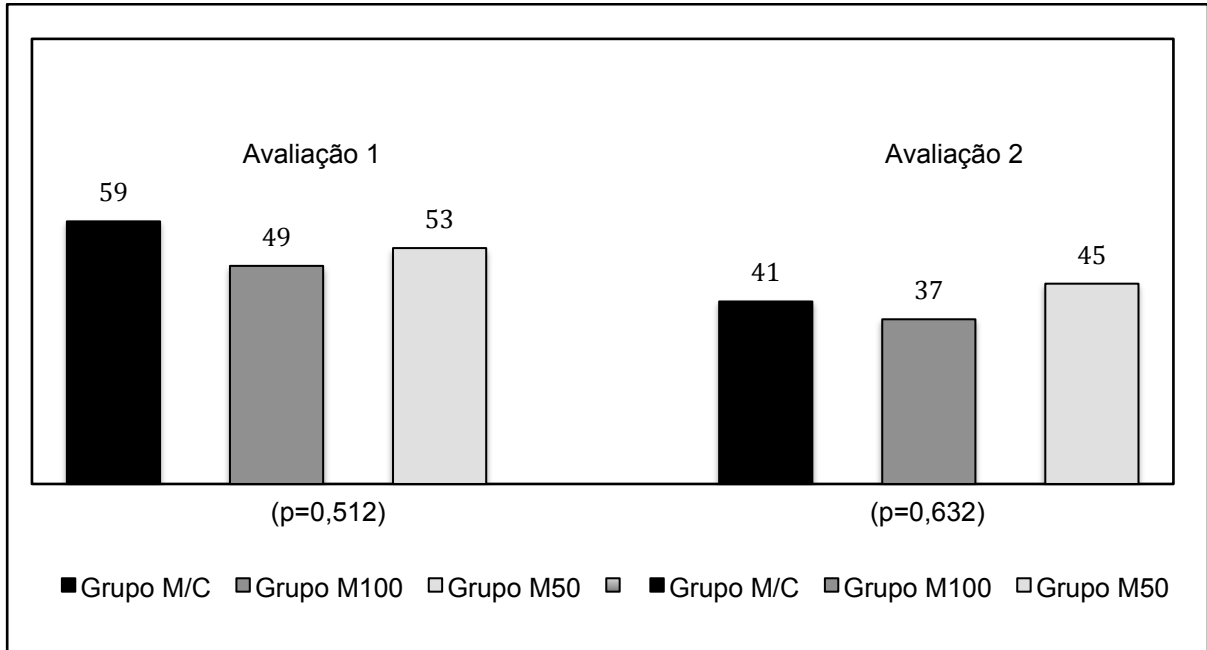


GRÁFICO 3 - INCIDÊNCIA DE DOR MODERADA/FORTE EM MOVIMENTO<sup>a</sup>

NOTA: <sup>a</sup>Dados apresentados em porcentagem; Grupo M/C – 50 µg de morfina com 75 µg de clonidina; Grupo M100 – 100 µg de morfina; Grupo M50 – 50 µg de morfina; Avaliação 1 – entre a 9<sup>a</sup> e 11<sup>a</sup> hora após anestesia; Avaliação 2 – entre a 22<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> hora após anestesia. Teste de Qui-quadrado, p<0,05.

Durante o procedimento cirúrgico e a permanência na REPAI não houve diferença estatística na incidência de hipotensão, bradicardia e sedação entre os grupos; porém, a incidência de tremor foi significativamente menor no grupo que recebeu clonidina (TABELA 3).

TABELA 3 - RESULTADOS OBTIDOS DURANTE A CIRURGIA E PERMANÊNCIA NA REPAI<sup>a</sup>

	Grupo M/C (n=64)	Grupo M100 (n=63)	Grupo M50 (n=60)	Valor de p*
Hipotensão (cirurgia)	48 (75)	40 (64)	33 (55)	0,064
Bradicardia	4 (6)	3 (5)	3 (5)	0,923
Sedação	2 (3)	1 (2)	0	-
Tremor	0	6 (10)	5 (8)	0,046
Falha parcial do bloqueio	1(2)	6 (10)	3 (5)	0,136
Hipotensão (REPAI)	3 (5)	0	1 (2)	0,180
Consumo de metaraminol	1.292 µg ±662	1.114 µg ±583	1.086 µg ±613	0,214
Consumo de fenilefrina	200 µg ±76	258 µg ±163	275 µg ±96	0,523

NOTA: <sup>a</sup>Dados apresentados como frequência (porcentagens) ou média ± desvio padrão; Grupo M/C – 50 µg de morfina com 75 µg de clonidina; Grupo M100 – 100 µg de morfina; Grupo M50 – 50 µg de morfina. Teste de Qui-quadrado (variáveis categóricas) ou ANOVA com uma fonte de variação (variáveis quantitativas), p<0,05.

A anestesia geral não foi necessária em nenhuma paciente. Apresentaram falha parcial do bloqueio 2%, 10% e 5% das pacientes dos grupos M/C, M100 e M50, respectivamente, que foram tratadas com doses tituladas de alfentanil ou



remifentanil ( $p=0,136$ ). Não houve diferença estatística na incidência de Apgar inferior a 5 no primeiro e inferior a 7 no quinto minuto entre os grupos.

Não houve diferença estatística em relação à incidência de efeitos colaterais após a alta da REPAI entre os grupos (TABELA 4 e GRÁFICO 4). No entanto, comparando separadamente os 2 grupos que receberam somente morfina, demonstrou-se incidência de prurido estatisticamente maior no grupo que recebeu 100  $\mu\text{g}$  ( $p=0,026$ ). Náusea, prurido e tontura foram significativamente mais frequentes no primeiro período. Após a alta da REPAI houve apenas um caso de sedação, cuja paciente pertencia ao grupo M/C, e nenhum caso de depressão respiratória.

TABELA 4 - EFEITO SOBRE A CAPACIDADE MICCIONAL<sup>a</sup>

	Grupo M/C (n=64)	Grupo M100 (n=63)	Grupo M50 (n=60)	Valor de p
Intervalo entre a anestesia e primeira micção (min.)	668 $\pm$ 136	694 $\pm$ 155	650 $\pm$ 128	0,229
Necessária a sondagem vesical (%)	6,25	6,35	3,33	0,702

NOTA: <sup>a</sup>Valores apresentados como média  $\pm$  desvio padrão ou em percentual; Grupo M/C – 50  $\mu\text{g}$  de morfina com 75  $\mu\text{g}$  de clonidina; <sup>c</sup>Grupo M100 – 100  $\mu\text{g}$  de morfina; Grupo M50 – 50  $\mu\text{g}$  de morfina. Teste de Qui-quadrado (Necessária a sondagem vesical) ou ANOVA com uma fonte de variação (Intervalo entre a anestesia e a primeira micção),  $p<0,05$ .

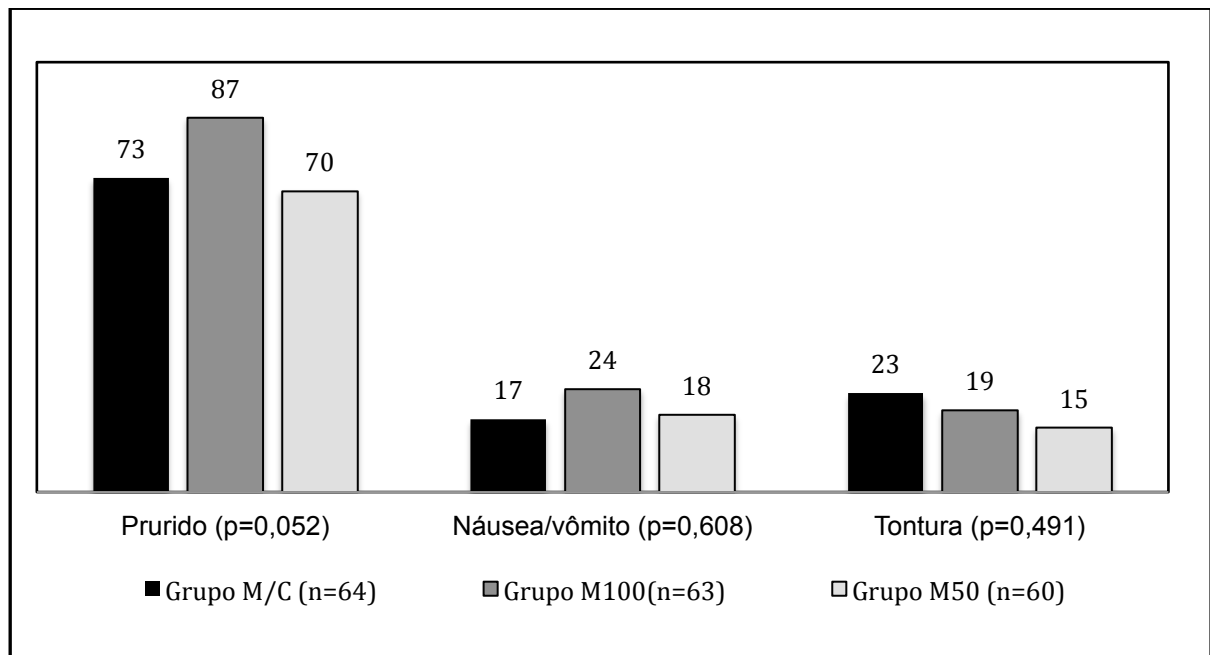


GRÁFICO 4 - INCIDÊNCIA DOS EFEITOS COLATERAIS EM PELO MENOS UM PERÍODO

NOTA: Valores expressos em porcentagem, teste de Qui-quadrado,  $p<0,05$ .

## 5 DISCUSSÃO

A morfina por via subaracnóidea melhora a qualidade da analgesia após cesariana, principalmente se associada a anti-inflamatórios não hormonais. (ABBOUD et al., 1988; CARDOSO et al., 1998; DAHL et al., 1999; GANEM et al., 2003). No entanto, cerca de 51% das mulheres submetidas à cesariana referem dor moderada ou intensa, apesar do uso de morfina por via subaracnóidea. (PAN et al., 2013). Além disso, o uso de opioide no neuroeixo está relacionado a efeitos colaterais que podem ter incidência e intensidade variando de acordo com a dose utilizada. (CARDOSO et al., 1998; DAHL et al., 1999). A adição de clonidina ao opioide subaracnóideo pode ser benéfica pelo efeito sinérgico dessas medicações, o que pode melhorar a qualidade da analgesia. (EISENACH; DE KOCK; KLIMSCHA, 1996; PAECH et al., 2004; VAN TUIJL et al., 2006).

No estudo de Paech et al. (2004), 240 gestantes foram divididas em 6 grupos que receberam, por via subaracnóidea, 150 µg de clonidina ou 100 µg de morfina ou 100 µg de morfina associadas a 30, 60, 90 ou 150 µg de clonidina. Os grupos que receberam clonidina com morfina apresentaram analgesia mais longa, bem como intensidade dolorosa e consumo de morfina intravenosa significativamente menores, nas primeiras 12 horas após a cirurgia, do que os grupos que receberam exclusivamente uma das medicações. Em recente metanálise, demonstrou-se menor consumo de morfina intravenosa no pós-operatório e maior intervalo até a primeira dose de analgésico suplementar nos pacientes que receberam via subaracnóidea clonidina associada à morfina, em relação aos que receberam somente morfina. (ENGELMAN; MARSALA, 2013). No entanto, o único estudo incluído nessa metanálise que envolvia pacientes obstétricos foi o de Paech et al. (2004), e teve forte influência no resultado. Caso fosse excluído da análise, não seria possível demonstrar benefício na combinação de clonidina com morfina. O presente estudo avaliou a analgesia exclusivamente por meio de uma EAV e, ao contrário do estudo dele, não demonstrou redução na intensidade dolorosa no grupo que recebeu clonidina com morfina, em relação aos grupos que receberam morfina isoladamente. Além disso, a incidência de dor moderada/forte, isto é, >3 na EAV, foi semelhante entre os 3 grupos, podendo acometer mais de 50% das pacientes durante o esforço da tosse. Uma diferença metodológica que poderia justificar tais achados seria a utilização de fentanil por via subaracnóidea em

todos os pacientes participantes do estudo de Paech et al. (2004), o que poderia interferir na qualidade da analgesia pós-operatória e nos resultados.

Em um estudo que comparou 10 mg e 8 mg de bupivacaína 0,5% hiperbárica associados a 50 µg de clonidina com um grupo-controle que recebeu somente 12,5 mg de bupivacaína 0,5% hiperbárica demonstrou que a clonidina prolonga o efeito dos anestésicos locais e aumenta o intervalo até a primeira dose de analgésico suplementar. Além disso, as pacientes que receberam clonidina obtiveram anestesia com qualidade superior, apesar do uso de menores doses de anestésicos locais, bem como apresentaram menor incidência de hipotensão arterial. (KOTHARI; BOGRA; CHAUDHAR, 2011). Outro estudo comparou a qualidade da analgesia pós-operatória em puérperas que receberam bupivacaína e solução salina com puérperas que receberam a mesma dose de bupivacaína associada a 75 µg de clonidina via subaracnóidea. A intensidade dolorosa e o consumo de morfina na primeira hora após a cesariana foram menores nas pacientes que receberam clonidina. No entanto, a intensidade dolorosa 24 horas após o procedimento e o consumo de morfina durante esse período foram semelhantes entre os grupos, sugerindo que a analgesia proporcionada pela adição de clonidina a anestésicos locais limita-se às primeiras horas de pós-operatório. (VAN TUIJL et al., 2006). A revisão sistemática avaliando os efeitos da clonidina como medicação adjuvante dos anestésicos locais mostrou que seu uso prolonga o intervalo até a primeira dose de analgésico suplementar em aproximadamente 100 minutos, bem como prolonga o tempo de bloqueio motor e sensitivo. Contudo, foi inconclusiva em relação à redução no consumo de opioide pós-operatório e intensidade dolorosa após 24 horas da cirurgia. (ELIA et al., 2008). Outros autores sugerem que a analgesia proporcionada pela clonidina subaracnóidea após cesariana pode ultrapassar 11 horas. (NEVES et al., 2006; SINGH; GUPTA; JAIN, 2013). O atual estudo avaliou a intensidade dolorosa entre a 9<sup>a</sup> e 11<sup>a</sup> hora e entre a 22<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> hora após a cirurgia e demonstrou que nesses momentos a associação de clonidina com morfina não melhora a qualidade da analgesia. No entanto, pelo grande intervalo entre as avaliações e o momento da anestesia, não foi possível avaliar o real benefício da combinação durante as primeiras horas de pós-operatório.

De acordo com a metanálise escrita por Engelman e Marsala (2013), o único efeito hemodinâmico que tem risco aumentado com o uso de clonidina por via subaracnóidea é hipotensão arterial. Já, outros autores demonstraram que a

clonidina associada a anestésicos locais durante a anestesia subaracnóidea não aumenta a incidência nem a intensidade desse evento. (BONNET et al., 1989; BRAGA et al., 2013; EISENACH; DE KOCK; KLIMSCHA, 1996; RACLE et al., 1987). No presente estudo, a incidência de hipotensão arterial durante a cirurgia foi maior no grupo que recebeu clonidina, porém essa diferença não foi significativa. Talvez, se o estudo envolvesse um número maior de pacientes, fosse possível demonstrar um resultado diferente. Um outro fator que pode ter influenciado esse resultado foi o uso de vasoconstritores em todas as pacientes estudadas. Esta conduta é justificada pela alta incidência de hipotensão arterial na população obstétrica, o que implica em sérios riscos ao binômio materno-fetal. O uso profilático de metaraminol e fenilefrina também justificam a semelhança no consumo de vasoconstritores entre os grupos. Em relação aos casos de bradicardia, não foi possível distinguir se foram causados pelo reflexo da ação vasoconstritora de tais medicações ou pela ação da clonidina.

Durante a permanência na REPAI, a incidência de hipotensão foi semelhante entre os grupos, enquanto tremor foi significativamente menos frequente nas pacientes que receberam clonidina, sugerindo um efeito protetor da medicação. No estudo Kothari, Bogra e Chaudhar (2011), a incidência de tremor também foi menor nos grupos de pacientes que receberam clonidina subaracnóidea. Esses resultados diferem daquele apresentado por Jeon et al. (2005), em que a incidência de tremor foi significativamente menor no grupo que recebeu clonidina intravenosa em relação ao grupo controle e ao grupo que recebeu 150 µg de clonidina subaracnóidea, os quais apresentaram incidências semelhantes entre si. Uma possível explicação para essa discordância é que no estudo de Jeon et al. (2005) não foram incluídas pacientes gestantes, o que poderia interferir no resultado uma vez que a dispersão da clonidina e a sensibilidade aos seus efeitos podem ser influenciadas pela gravidez.

Prurido foi o efeito colateral mais frequente no período pós-operatório, mas sem diferença estatística entre os grupos ( $p=0,052$ ); no entanto, comparando os 2 grupos que receberam somente morfina, demonstrou-se incidência estatisticamente maior no grupo que recebeu 100 µg de morfina ( $p=0,026$ ). O mesmo grupo também apresentou incidência de náuseas e vômitos maior, apesar desse resultado não ser estatisticamente significativo. De forma similar, no estudo de Paech et al. (2004) não houve diferença estatisticamente significativa em relação a náuseas e vômitos entre

os grupos que receberam morfina, clonidina ou a combinação das duas medicações; enquanto prurido teve incidência e intensidade significativamente maiores nos grupos que receberam morfina.

Embora sem significado estatístico, o intervalo entre a anestesia e a primeira micção foi maior, assim como a necessidade de sondagem vesical foi mais frequente quanto maior a dose de morfina subaracnóidea utilizada. Este resultado está em concordância com o estudo urodinâmico envolvendo voluntários do sexo masculino, que receberam por via subaracnóidea 10 ou 30 µg de sufentanil, ou 100 ou 300 µg de morfina, e demonstrou sensação de urgência miccional e contratilidade do músculo detrusor menores quanto maior a dose de opioide usada. (KUIPERS et al., 2004). Ambos os resultados sugerem que o efeito do opioide subaracnóideo sobre a função miccional varia de acordo com a dose. Da mesma forma, não houve diferença estatisticamente significativa, entre os grupos estudados, em relação a incidência de tontura. Contudo, foi mais frequente no grupo M/C seguido pelo grupo M100, o que sugere que a dose de morfina bem como a associação com clonidina podem influenciar na incidência deste efeito colateral.

Náusea/vômitos, prurido e tontura apresentaram incidência significativamente maior no primeiro período, assim como a dor foi significativamente mais intensa. Tais achados coincidem com o pico de ação da morfina subaracnóidea e com o período de maior estímulo nociceptivo.

O grau de satisfação das pacientes foi semelhante entre os grupos, com mais de 82% delas referindo analgesia ótima ou boa independente do período ou do grupo a que pertenciam. Além disso, somente 13%, 8% e 15% das pacientes dos grupos M/C, M100 e M50, respectivamente, requisitaram tramadol para analgesia suplementar. De maneira contraditória, mais da metade das pacientes estudadas apresentaram dor moderada a forte. Tais achados demonstram a dificuldade em avaliar de maneira fidedigna a dor, pois características como localização, tipo, irradiação e intensidade são difíceis ou impossíveis de mensurar. Além disso, aspectos emocionais, raciais, culturais e cognitivos também influenciam na percepção e dificultam ainda mais a caracterização da dor. (TURK; OKIFUJI, 1999; PAN et al., 2013). Na tentativa de uniformizar e facilitar a avaliação da intensidade dolorosa, muitas escalas foram idealizadas. As mais usadas são a escala analógico-visual (EAV), a escala numérico-verbal (ENV) e a escala verbal (EV). A EAV corresponde a uma reta horizontal com 10 cm de comprimento, não numerada, em

que a extremidade esquerda corresponde à ausência de dor e a extremidade direita corresponde à maior dor imaginável. O paciente deve assinalar um ponto nessa reta, cuja distância da extremidade esquerda corresponde à intensidade dolorosa. Na ENV, o paciente deve avaliar a intensidade da dor com uma nota de 0 a 10. Essa avaliação pode ser feita verbalmente ou através de uma reta numerada. A EV caracteriza a dor de forma subjetiva em ausente, leve, moderada ou forte. A dor leve corresponde à intensidade 1, 2 e 3 da ENV ou da EAV; a dor moderada corresponde à intensidade 4, 5 e 6 da ENV ou da EAV; e a dor forte corresponde à intensidade 7, 8, 9 e 10 da ENV ou da EAV. (BREIVIK et al., 2008). As EAV e ENV são igualmente sensíveis para graduar a dor no período pós-operatório e têm como objetivo tornar a avaliação mais simples e objetiva. No presente estudo optou-se por avaliar a intensidade dolorosa por meio de uma EAV, em repouso e em movimento, o que permitiu identificar as pacientes que referiram dor moderada/forte (>3 na EAV), o que é considerado analgesia inadequada. A alta incidência de dor moderada/forte associada ao baixo consumo de analgésico de resgate ilustram ineficácia das prescrições cujos analgésicos são administrados somente quando solicitados. Possivelmente, se o desenho deste estudo incluísse analgesia controlada pelo paciente, não só o consumo de analgésico suplementar seria maior, como a incidência de dor moderada/forte seria menor. Sendo assim, estaria de acordo com o estudo de Dolin, Cashman e Bland (2002), em que a incidência de dor moderada/forte foi significativamente maior nas pacientes que receberam medicação intramuscular quando solicitado em relação às pacientes que utilizaram analgesia controlada pelo paciente.

A principal limitação deste estudo foi o intervalo compreendido entre o momento da anestesia e a primeira avaliação pós-operatória, que foi de 9 a 11 horas (540 a 660 minutos), o que impediu avaliar o efeito analgésico da clonidina nas primeiras horas após a cirurgia. A justificativa para a escolha desse intervalo foi a intenção de avaliar as pacientes após a recuperação completa da anestesia e estudar exclusivamente a interação entre morfina e clonidina, sem a interferência do anestésico local. Um estudo que comparou pacientes submetidos à correção cirúrgica de hérnia inguinal que receberam 15 mg de bupivacaína hiperbárica associados a 75 ou 150 µg de clonidina demonstrou que somente 10% desses pacientes apresentavam recuperação completa do bloqueio motor após 240 minutos da anestesia. (FONSECA, 2001). Braga et al. (2012) demonstraram tempo médio

para retorno do bloqueio motor em pacientes que receberam 10 mg de bupivacaína hiperbárica associadas a 75 µg de clonidina de 255,12 (±73,32) minutos. No estudo de Singh, Gupta e Jain (2013) as pacientes que receberam 10 mg de bupivacaína hiperbárica associadas a 50 µg e 75 µg apresentaram analgesia com duração média de 360,71 (±86,51) e 760,50 (±284,03) minutos, respectivamente. Neves et al. (2006) estudaram 60 gestantes submetidas à cesariana, que receberam anestesia subaracnóidea com 12,5 mg de bupivacaína hiperbárica juntamente com 100 µg de morfina isolada, ou associada a 15 µg ou 30 µg de clonidina. A duração média de analgesia nas pacientes recebendo 15 µg e 30 µg foram, respectivamente, 712 e 902 minutos. Baseado nesses estudos, concluiu-se que o intervalo de 9 a 11 horas era adequado para estudar a qualidade da analgesia proporcionada pela combinação de morfina com clonidina, via subaracnóidea, após cesarianas. Na primeira avaliação, as pacientes quantificaram a maior dor sentida entre a anestesia e aquele momento, que foi semelhante entre os grupos. Essa foi a forma escolhida para estimar a dor antes da primeira avaliação, ou seja, durante as primeiras horas após a anestesia.

De acordo com este estudo, não há benefício em associar clonidina à morfina subaracnóidea a fim de melhorar a analgesia após cesariana. Prurido, náusea e vômito apresentaram tendência de variar conforme a dose de morfina administrada. Portanto, dentre as opções estudadas, 50 µg de morfina parecem ser a melhor opção para analgesia. A incidência de tremor foi significativamente menor no grupo que recebeu clonidina e pode corresponder a um efeito protetor da medicação em gestantes. No entanto, o uso de clonidina subaracnóidea com o objetivo de reduzir a incidência de tremor pós-operatório deve ser validado em estudos futuros e ser balanceado com potenciais efeitos colaterais como hipotensão, bradicardia e sedação.

## 6 CONCLUSÃO

Nas doses utilizadas no presente estudo, não há benefício em associar clonidina à morfina para melhorar a qualidade da analgesia após cesarianas. Além disso, a incidência de dor moderada/forte é significativamente maior no primeiro período.

A incidência de efeitos colaterais foi semelhante entre os grupos, exceto tremor que foi significativamente menor no grupo M/C. Prurido, náusea/vômito e tontura apresentaram incidência significativamente maior no primeiro período.



## REFERÊNCIAS

- ABBOUD, T.K. et al. Mini-dose intrathecal morphine for the relief of post-cesarean section pain: Safety, efficacy, and ventilatory responses to carbon dioxide. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.67, n.2, p.137-143, 1988.
- ALDRETE, J.A. The post-anesthesia recovery score revisited. **J. Clin. Anesth.**, New York, v.7, n.1, p.89-91, 1995.
- ALVES, T.C.A.B., BRAZ, J.R.C.; VIANA, P.T.G. 2-agonists in anesthesiology: Clinical and pharmacological aspects. **Braz. J. Anesthesiol.**, Rio de Janeiro, v.50, n.5, p.396-404, 2000.
- BAILEY, P.L. et al. Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine, in humans. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.74, n.1, p.43-48, 1991.
- BAJWA, S.J. et al. Prevention of hypotension and prolongation of postoperative analgesia in emergency cesarean sections: a randomized study with intrathecal clonidine. **Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.**, Mumbai, v.2, n.2, p.63-69, 2012.
- BARAKA, A.; NOUEIHID, R.; HAJJ, S. Intrathecal injection of morphine for obstetric analgesia. **Anesthesiology**, Philadelphia, 54, n.2, p.136-140, 1981.
- BONNET, F. et al. Dose-related prolongation of hyperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.68, n.5, p.619-622, 1989.
- BRAGA, A.F.A. et al. Spinal anesthesia for cesarean section. Use of hyperbaric bupivacaine (10mg) combined with different adjuvants. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Rio de Janeiro, v.62, n.6, p.775-787, 2012.
- BRAGA, A.F.A. et al. Spinal anesthesia for elective cesarean section: Use of different doses of hyperbaric bupivacaine associated with morphine and clonidine. **Acta Cir. Bras.**, São Paulo, v.28, n.1, p.26-32, 2013.
- BREIVIK, H. et al. Assessment of pain. **Br. J. Anaesth.**, Oxford, v.101, n.1, p.17-24, 2008.
- CARDOSO, M. M. et al. Small doses of intrathecal morphine combined with systemic diclofenac for postoperative pain control after cesarean delivery. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.86, n.3, p.538-541, 1998.
- CARVALHAES, M.A.; CORREA, C.R. Identification of difficulties at the beginning of breastfeeding by means of protocol application. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v.79, n.1, p.13-20, 2003.
- CHANEY, M.A. Side effects of intrathecal and epidural opioids. **Can. J. Anaesth.**, New York, v.42, n.10, p.891-903, 1995.
- CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO FÍSICO DO PACIENTE PELA SOCIEDADE AMERICANA DE ANESTESIOLOGIA (ASA). Disponível em:

<<https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>>. Acesso em: 11 fev.2016.

COOMBS, D.W. et al. Intrathecal morphine tolerance: Use of intrathecal clonidine, daldemethide, and intraventricular morphine. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.62, n.3, p.358-363, 1985.

COUSINS, M.J.; MATHER, L.E. Intrathecal and epidural administration of opioids. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.61, n.3, p.276-310, 1984.

DAHL, J. B. et al. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: A qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.91, n.6, p.1919-1927, 1999.

DOLIN, S.J.; CASHMAN, J.N.; BLAND, J.M. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. **Br. J. Anaesth.**, Oxford, v.89, n.3, p.409-423, 2002.

DUARTE, D.F. Opium and opioids: a brief history. **Braz. J. Anesthesiol.**, Rio de Janeiro, v.55, n.1, p.135-146, 2005.

DUFLO, F. et al. Spinal muscarinic and nicotinic subtypes activated by clonidine in postincisional pain. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.103, n.6, p.1253-1258, 2005.

EISENACH, J.; DETWEILER, D.; HOOD, D. Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.78, n.2, p.277-287, 1993.

EISENACH, J.C. et al. An isobolographic study of epidural clonidine and fentanyl after cesarean section. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.79, n.2, p.285-290, 1994.

EISENACH, J.C. et al. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. **Pain**, Amsterdam, v.140, n.1, p.87-94, 2008.

EISENACH, J.C.; DE KOCK, M.; KLIMSCHA, W. Alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia; a clinical review of clonidine (1984-1995). **Anesthesiology**, Philadelphia, v.85, n.3, p.655-674, 1996.

EISENACH, J.C.; LYSAK, S.Z.; VISCOMI, C.M. Epidural clonidine analgesia following surgery: phase I. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.71, n.5, p.640-646, 1989.

ELIA, N. et al. Clonidine as an adjuvant to intrathecal local anesthetics for surgery: Systematic review of randomized trials. **Reg. Anesth. Pain Med.**, Philadelphia, v.33, n.2, p.159-167, 2008.

ENGELMAN, E.; MARSALA, C. Efficacy of adding clonidine to intrathecal morphine in acute postoperative pain: Meta-analysis. **Br. J. Anaesth.**, Oxford, v.110, n.1, p.21-27, 2013.

FILOS, K.S. et al. Intrathecal clonidine as a sole analgesic for pain relief after cesarean section. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.77, n.2, p.267-274, 1992.

FILOS, K.S. et al. Hemodynamic and analgesic profile after intrathecal clonidine in humans. A dose-response study. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.81, n.3, p.591-601, 1994.

FONSECA, N. M. Effects of combined clonidine and 0,5% hyperbaric bupivacaine on spinal anesthesia. **Braz. J. Anesthesiol.**, Rio de Janeiro, v.51, n.6, p.483-492, 2001.

GANEM, E.M. et al. Effects of low spinal morphine doses associated to intravenous and oral ketoprofen in patients submitted to cesarean sections. **Braz. J. Anesthesiol.**, Rio de Janeiro, v.53, n.4, p.431-439, 2003.

GAUMANN, D.M.; BRUNET, P.C.; JIROUNEK, P. Clonidine enhances the effects of lidocaine on c-fiber action potential. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.74, n.5, p.719-725, 1992.

GAUMANN, D.M.; BRUNET, P.C.; JIROUNEK, P. Hyperpolarizing afterpotentials in c fibers and local anesthetic effects of clonidine and lidocaine. **Pharmacology**, Basel, v.48, n.1, p.21-29, 1994.

GENTILI, M.; BONNET, F. Spinal clonidine produces less urinary retention than spinal morphine. **Br. J. Anaesth.**, Oxford, v.76, n.6, p.872-873, 1996.

GERANCHER, J.C.; FLOYD, H.; EISENACH, J. Determination of an effective dose of intrathecal morphine for pain relief after cesarean delivery. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.88, n.2, p.346-351, 1999.

GORDH JR. T. et al. Interactions between noradrenergic and cholinergic mechanisms involved in spinal nociceptive processing. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, Oxford, v.33, n.1, p.39-47, 1989.

IWASAKI, H. et al. Low-dose clonidine enhances pregnancy-induced analgesia to visceral but not somatic stimuli in rats. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.72, n.3, p.325-329, 1991.

JEON, Y.T. et al. Intrathecal clonidine does not reduce post-spinal shivering. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, Oxford, v.49, n.10, p.1509-1513, 2005.

JIN, F.; CHUNG, F. Multimodal analgesia for postoperative pain control. **J. Clin. Anesth.**, New York, v.13, n.7, p.524-539, 2001.

KHEZRI, M.B. et al. Comparison of postoperative analgesic effect of intrathecal clonidine and fentanyl added to bupivacaine in patients undergoing cesarean section: a prospective randomized double-blind study. **Pain Res. Treat.**, New York, v.2014, n.51, p.3628, 2014.

KLIMSCHA, W. et al. Hemodynamic and analgesic effects of clonidine added repetitively to continuous epidural and spinal blocks. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.8, n.2, p.322-327, 1995.

KOTHARI, N.; BOGRA, J; CHAUDHARY, A.K. Evaluation of analgesic effects of intrathecal clonidine along with bupivacaine in cesarean section. **Saudi J. Anaesth.**, Mumbai, v.5, n.1, p.31-35, 2011.

KUIPERS, P.W. et al. Intrathecal opioids and lower urinary tract function: a urodynamic evaluation. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.100, n.6, p.1497-1503, 2004.

MAZE, M.; TRANQUILLI, W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.74, n.3, p.581-605, 1991.

MENDEZ, R.; EISENACH, J.C.; KASHTAN, K. Epidural clonidine analgesia after cesarean section. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.73, n.5, p.848-852, 1990.

MIKUNI, I. et al. Efficacy of intrathecal morphine with epidural ropivacaine infusion for postcesarean analgesia. **J. Clin. Anesth.**, New York, v.22, n.4, p.268-273, 2010.

NEVES, J.F. et al. Postoperative analgesia for cesarean section: Does the addition of clonidine to subarachnoid morphine improve the quality of the analgesia? **Braz. J. Anesthesiol.**, Rio de Janeiro, v.56, n.6, p.370-376, 2006.

OSSIPOV, M.H. et al. Antinociceptive interaction between opioids and medetomidine: Systemic additivity and spinal synergy. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.73, n.6, p.1227-1235, 1990.

PAECH, M.J. et al. Postcesarean analgesia with spinal morphine, clonidine, or their combination. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.98, n.5, p.1460-1466, 2004.

PALMER, C.M. et al. Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.90, n.2, p.437-444, 1999.

PAN, P.H. et al. Predicting acute pain after cesarean delivery using three simple questions. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.118, n.5, p.1170-1179, 2013.

PEREZ-ESCAMILLA, R.; MAULEN-RADOVAN, I.; DEWEY, K.G. The association between cesarean delivery and breast-feeding outcomes among mexican women. **Am. J. Public Health**, Washington, v.86, n.6, p.832-836, 1996.

RACLE, J.P. et al. Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.66, n.5, p.442-446, 1987.

ROELANTS, F. The use of neuraxial adjuvant drugs (neostigmine, clonidine) in obstetrics. **Curr. Opin. Anaesthesiol.**, Philadelphia, v.19, n.3, p.233-237, 2006.

SANDLER, A.N. The role of clonidine and alpha 2-agonists for postoperative analgesia. **Can. J. Anaesth.**, Nova York, v.43, n.12, p.1191-1194, 1996.

SCHUG, S.A. et al. Neuraxial drug administration: a review of treatment options for anaesthesia and analgesia. **CNS Drugs**, Auckland, v.20, n.11, p.917-933, 2006.

SCOTT, P.V. et al. Intrathecal morphine as sole analgesic during labour. **Br. Med. J.**, London, v.281, n.6236, p.351-353, 1980.

SHAFER, S.; RATHMELL, J.P.; FLOOD, P. **Stoelting's pharmacology and physiology in anesthetic practice**. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. p.980-1166.

SINGH, R.; GUPTA, D.; JAIN, A. The effect of addition of intrathecal clonidine to hyperbaric bupivacaine on postoperative pain after lower segment caesarean section: a randomized control trial. **Saudi J. Anaesth.**, Mumbai v.7, n.3, p.283-290, 2013.

STEIN, C. et al. Peripheral mechanisms of pain and analgesia. **Brain Res. Rev.**, Amsterdam, v.60, n.1, p.90-113, 2009.

TAMSEN, A.; GORDH, T. Clonidine is not neurotoxic. **Lancet**, London, v.2, n.8407, p.876, 1984a.

TAMSEN, A.; GORDH, T. Epidural clonidine produces analgesia. **Lancet**, London, v.2, n.8396, p.231-232, 1984b.

TRYBA, M.; GEHLING, M. Clonidine: a potent analgesic adjuvant. **Curr. Opin. Anaesthesiol.**, Philadelphia, v.15, n.5, p.511-517, 2002.

TURK, D.C.; OKIFUJI, A. Assessment of patients' reporting of pain: an integrated perspective. **Lancet**, London, v.353, n.9166, p.1784-1788, 1999.

VAN TUIJL, I. et al. The effect of addition of intrathecal clonidine to hyperbaric bupivacaine on postoperative pain and morphine requirements after caesarean section: A randomized controlled trial. **Br. J. Anaesth.**, Oxford, v.97, n.3, p.365-370, 2006.

WANG, J.K.; NAUSS, L.A.; THOMAS, J.E. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.50, n.2, p.149-151, 1979.

WONG J.Y.; CARVALHO B.; RILEY E.T. Intrathecal morphine 100 and 200 µg for post-caesarean delivery analgesia: a trade-off between analgesic efficacy and side effects. **Int. J. Obstet. Anesth.**, Edinburgh, v.22, n.3, p.36-41, 2013. 2012.

## **APÊNDICES**

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	43
APÊNDICE 2 - QUESTIONÁRIO PARA COLETA DE DADOS.....	48

## **APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Estudo comparativo entre doses de morfina intratecal associadas ou não à clonidina intratecal para analgesia após cesariana.**

**Pesquisador:** Dr. Francisco Amaral Egydio de Carvalho

**Responsável:** Serviço de Anestesiologia do Hospital Santa Cruz  
Av. Batel, 1889 CEP 80460-090 Curitiba – PR.  
Tel: (41) 3312-3074

**Orientador:** Dr. Sérgio B. Tenório

Este documento pode conter palavras desconhecidas, nesse caso peça à equipe do estudo para lhe explicar a(s) palavra(s) ou informações que você não entenda claramente. Após a leitura, caso aceite participar do estudo, você deverá assinar este termo de consentimento, para confirmar que recebeu todas as informações necessárias e pertinentes sobre o estudo e que permitiu, voluntariamente, sua participação. Você receberá uma via assinada e datada pela pessoa que lhe explicou este documento.

### **INTRODUÇÃO**

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa médica que prevê inclusão de 195 mulheres grávidas, com mais de 38 semanas de idade gestacional e plano de cesariana eletiva. Esta pesquisa resultará em dois estudos: em um deles, serão comparadas duas doses de morfina intratecal; no outro, essas doses serão comparadas à associação de morfina e clonidina, ambas via intratecal.

A anestesia intratecal também é conhecida como anestesia raquidiana ou espinhal. Nesse tipo de anestesia introduz-se uma fina agulha entre as vértebras (os ossos da coluna) até a identificação do espaço raquidiano. Nesse local está a origem dos nervos que inervam o abdômen, e é aí que as medicações para anestesia são

depositadas. Esse tipo de anestesia é o mais indicado para a realização das cesarianas, pois é realizada com menores doses, é mais segura para a gestante e para o feto, tem início e término de efeito mais rápido e promove maior conforto à paciente.

As medicações que serão estudadas na pesquisa são: morfina e clonidina. Ambas são medicações seguras e amplamente usadas para analgesia pós-operatória. No entanto, as doses que proporcionam a melhor analgesia, com menor incidência de efeitos colaterais ou indesejáveis, permanecem incertas.

Considerando a alta frequência de nascimentos via cesariana, definir a melhor forma de oferecer a melhor analgesia pós-operatória, com menos efeitos colaterais, beneficiará um grande número de pacientes.

## **OBJETIVO**

Avaliar e comparar a qualidade da analgesia em repouso e em movimento, proporcionada por morfina intratecal nas doses de 50 e 100 microgramas e a combinação de morfina com clonidina (50 e 75 microgramas, respectivamente) no pós-operatório de cesarianas. Será avaliada também a incidência dos efeitos colaterais, a relação deles com cada um dos tratamentos e o seu grau de satisfação.

## **PROCEDIMENTOS DURANTE A PESQUISA**

Após receber este termo de consentimento livre e esclarecido, você será encaminhada ao centro obstétrico ou ao seu quarto, deverá lê-lo para decidir se irá participar desta pesquisa ou não e verificar a existência de possíveis dúvidas. No centro obstétrico você terá a chance de falar com seu anestesiológico para mais esclarecimentos, caso seja necessário.

Após concordar em participar da pesquisa e assinar este termo de consentimento, você será alocada aleatoriamente num grupo que receberá um dos três tratamentos. Em seguida, será encaminhada para a sala de cirurgia, onde será realizada a anestesia intratecal (“na espinha”) para a realização da cesárea, de acordo com as normas e recomendações técnicas necessárias. A morfina e a clonidina serão administradas após o anestésico local, durante a anestesia intratecal. No decorrer da pesquisa, somente o anestesista responsável pelo caso



saberá a qual grupo você pertence. Nem você nem a enfermeira que irá visitá-la no quarto saberão.

Nas primeiras 24 horas de pós-operatório, você receberá duas visitas: a primeira entre a 9<sup>a</sup> e 11<sup>a</sup> hora após a anestesia, e a segunda entre a 22<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> hora também após a anestesia. Nessas visitas será avaliada a intensidade da dor em repouso, em movimento (após você tossir 3 vezes) e se você está satisfeita com a analgesia. A intensidade de dor será verificada através de escala analógico-visual, quando você deverá comparar a dor que estiver sentindo com ausência de dor ou a maior dor possível e marcar na escala o local que corresponde à sua dor. Independente do grupo a que você pertença, haverá à sua disposição outras medicações caso sinta dor.

### **POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS**

Os riscos relacionados à sua anestesia e à sua cirurgia não são maiores pelo fato de você participar da pesquisa. A anestesia intratecal pode causar redução da frequência cardíaca, redução da pressão arterial, náusea e vômito. Retenção urinária, coceira, sedação, náusea e vômito no período pós-operatório são efeitos decorrentes do uso da morfina intratecal. A clonidina pode causar redução da frequência cardíaca, redução da pressão arterial e sedação.

Cerca de 1% da população submetida à anestesia intratecal ou raquidiana pode ter cefaleia (dor de cabeça); esse risco não está aumentado pela atual pesquisa e, caso você sinta dor de cabeça após sua anestesia, você deverá contactar o serviço de anestesiologia: alguém irá avaliá-la e definir se a causa foi a anestesia ou não e definir o melhor tratamento.

Todas essas situações serão monitoradas para que não haja prejuízo para você; além disso, o serviço de anestesiologia estará à disposição para auxiliá-la e sanar possíveis desconfortos. Você será informada caso algum novo risco ou desconforto seja identificado.

### **POSSÍVEIS BENEFÍCIOS**

Não há garantia de benefícios pela participação nesta pesquisa. Entretanto, é garantido que você receberá acompanhamento multidisciplinar constante, com

visitas feitas pela enfermagem e acesso a um anesthesiologista durante todo o internamento. Sua participação, juntamente com a de outras gestantes, contribuirá para estabelecer a melhor forma de obter analgesia após cesáreas.

## **COMPENSAÇÃO POR PARTICIPAÇÃO E RESSARCIMENTO DE DESPESAS**

Você não receberá pagamento pela participação nesta pesquisa uma vez que ela é voluntária, e você pode se retirar a qualquer momento; nem será responsável por qualquer tipo de gasto ou custo referente a ela. Todos os custos com material, transporte, pessoal ou o que mais se fizer necessário para a realização da pesquisa serão assumidos pelos pesquisadores e autores deste estudo.

## **CONTATO PARA PERGUNTAS E/OU DESISTÊNCIA**

A participação neste estudo é voluntária, portanto você poderá desistir da participação no estudo a qualquer momento sem sofrer consequências ruins ou perda de seus direitos. Para perguntas relacionadas a esta pesquisa, ou para relatar um problema de saúde relativo à pesquisa, ou desistência, você deve procurar: **Dr. Francisco Amaral Egydio de Carvalho, no Hospital Santa Cruz - Av. Batel, 1889. CEP 80460-090 Curitiba-PR, Tel.: (41) 3312-3074 ou 3343-8072 ou 9974-5143.**

Se você tiver dúvidas sobre os seus direitos como sujeito da pesquisa, poderá procurar o **Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do HC/UFPR - Tel.: (41) 3360-1896.**

O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimentos científicos e não científicos que realiza a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-la segura e proteger seus direitos.

## **ACESSO E USO DOS DADOS OBTIDOS DA PESQUISA E CONFIDENCIALIDADE**

Os dados do estudo serão registrados em um documento confeccionado exclusivamente para a coleta dos dados obtidos durante a pesquisa. Essas

informações serão combinadas com as de outras gestantes que participarem do estudo de maneira que não seja possível identificá-las. As informações coletadas serão mantidas sob sigilo e confidencialidade de acordo com as legislações, resoluções e códigos de ética brasileiros. Os resultados do estudo poderão ser publicados ou utilizados também em relatórios e apresentações científicas; entretanto, sua identidade não será revelada em nenhum momento.

### **CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO**

Eu li e entendi o conteúdo deste documento e me sinto suficientemente familiarizada com o estudo para dar o meu consentimento voluntário para a participação neste estudo. Eu recebi uma cópia deste consentimento, e minhas dúvidas foram esclarecidas de maneira satisfatória e em linguagem que posso facilmente entender.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo e possíveis desconfortos, assim como as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que a qualquer momento eu posso me retirar do estudo, sem prejuízos em relação ao acompanhamento médico a que tenho direito.

---

NOME DA PACIENTE

---

ASSINATURA DA PACIENTE

---

NOME DO MÉDICO

---

ASSINATURA DO MÉDICO

---

NOME DO RESPONSÁVEL \*

---

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL

\* Nos casos de pacientes menores de 18 anos.

\_\_/\_\_/\_\_\_\_ Curitiba, PR.

## APÊNDICE 2 - QUESTIONÁRIO PARA COLETA DE DADOS

Dados da paciente					
Número	Idade	Peso	Altura	Sexo	Hora do bloqueio

### A SER PREENCHIDO PELA PACIENTE

**1-** Primeira avaliação – entre a 9<sup>a</sup> e 11<sup>a</sup> hora após o bloqueio. Hora: \_\_\_\_\_

- Avaliação da dor em repouso:

Ausência de dor

Pior dor imaginável

- Avaliação da dor em movimento (tosse):

Ausência de dor

Pior dor imaginável

- Qual foi sua maior dor desde que chegou ao quarto?

Ausência de dor

Pior dor imaginável

- Grau de satisfação desde que chegou ao quarto:

Ótimo (9-10) ( ) Bom (7-8) ( ) Regular (4-6) ( ) Ruim (1-3) ( )

**2-** Primeira avaliação – entre a 22<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> hora após o bloqueio. Hora: \_\_\_\_\_

- Avaliação da dor em repouso:

Ausência de dor

Pior dor imaginável

- Avaliação da dor em movimento (tosse):

Ausência de dor

Pior dor imaginável

- Qual foi sua maior dor desde a última vez que esteve aqui?

Ausência de dor

Pior dor imaginável

- Grau de satisfação desde a última vez que estive aqui:

Ótimo (9-10) ( ) Bom (7-8) ( ) Regular (4-6) ( ) Ruim (1-3) ( )

#### A SER PREENCHIDO PELO AVALIADOR

##### 1- Efeitos colaterais nas 24 horas

EFEITOS COLATERAIS	Sim	Não		
Prurido			Intensidade	
Náuseas				
Vômitos			Número de episódios	
Dificuldade urinária			A que horas urinou?	
Sondagem vesical			A que horas?	
Depressão respiratória (Frequência respiratória < 8)				
Sedação			Intensidade	
Tontura				

- Grau de sedação: nota 0 = acordado; nota 1 = acorda com estímulo verbal; nota 2 = acorda com estímulo tátil; nota 3 = acorda com estímulo doloroso.

- Grau de prurido: nota 0 = sem prurido; nota 1 = leve, sem necessidade de coçar; nota 2 = moderado, coceira ocasional; nota 3 = intenso, coceira constante; nota 4 = prurido intratável.

##### 2- Medicações recebidas no 1º período:

tramadol ( ) ondansetrona ( ) difenidramina ( )

Horário do tramadol: \_\_\_\_\_

##### 3- Medicações recebidas no 2º período:

tramadol ( ) ondansetrona ( ) difenidramina ( )

Horário do tramadol: \_\_\_\_\_

##### 4- Consumo total de tramadol: \_\_\_\_\_

##### 5- O que mais a incomodou?

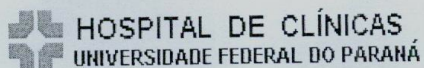
Dor ( ) Prurido ( ) Náusea/Vômito ( ) Dificuldade miccional ( ) Sedação ( ) Tontura ( )

ASSINATURA DO AVALIADOR: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

## ANEXOS

ANEXO 1 - PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS UFPR.....	51
ANEXO 2 - CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO FÍSICO DO PACIENTE PELA SOCIEDADE AMERICANA DE ANESTESIOLOGIA.....	52
ANEXO 3 - ESCALA DE ALDRETE-KROULIK MODIFICADA PARA ALTA DE SALA DE RECUPERAÇÃO PÓS-ANESTÉSICA.....	53

**ANEXO 1 – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS UFPR**



Curitiba, 15 de julho de 2011.

Ilmo (a) Sr. (a)  
**Francisco Amaral Egydio de Carvalho**  
Hospital Santa Cruz S.A.  
Curitiba - PR

Prezado Pesquisador:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado: “ESTUDO COMPARATIVO ENTRE DOSES DE MORFINA INTRATECAL ASSOCIADAS OU NÃO A CLONIDINA INTRATECAL PARA ANALGESIA APÓS CESAREAS”, foi analisado com pendência pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 28 de junho de 2011. Após, analisada a resposta da pendência encaminhada pelo pesquisador, este CEP/HC considera o projeto aprovado em 15 de julho de 2011.

O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e complementares, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 1223.0.000.208-11  
Registro CEP: 397ext030/2011-06

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: janeiro de 2012.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Renato Tambara Filho'.

**Renato Tambara Filho**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

**ANEXO 2 – CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO FÍSICO DO PACIENTE PELA SOCIEDADE AMERICANA DE ANESTESIOLOGIA**

ASA I	Pacientes Saudáveis
ASA II	Doença sistêmica leve ou moderada
ASA III	Doença sistêmica grave limitando as atividades
ASA IV	Doença sistêmica incapacitante ou que represente risco de vida
ASA V	Paciente moribundo
ASA VI	Doador de órgãos

FONTE: SOCIEDADE AMERICANA DE ANESTESIOLOGIA



### ANEXO 3 - ESCALA DE ALDRETE-KROULIK MODIFICADA PARA ALTA DE SALA DE RECUPERAÇÃO PÓS-ANESTÉSICA

ATIVIDADE MUSCULAR	Movimenta os 4 membros	2
	Movimenta 2 membros	1
	Incapaz de movimentar voluntariamente ou sob comando	0
RESPIRAÇÃO	Respira profundamente e/ou tosse	2
	Dispneia ou limitação da respiração	1
	Tem apnéia	0
CIRCULAÇÃO	Pressão arterial até 20% diferente do pré-anestésico	2
	Pressão arterial entre 20% e 49% diferente do pré-anestésico	1
	Pressão arterial mais de 50% diferente do pré-anestésico	0
CONSCIÊNCIA	Paciente lúcido e orientado em tempo e espaço	2
	Paciente sonolento, desperta quando solicitado	1
	Não responde	0
SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO	Oximetria maior que 92% em ar ambiente	2
	Necessita oxigênio para manter oximetria maior que 90%	1
	Oximetria menor que 90% mesmo com oxigênio	0

FONTE: ALDRETE (1995)