

Efeitos da Associação entre Pequenas Doses Subaracnóideas de Morfina e Cetoprofeno Venoso e Oral em Pacientes Submetidas à Cesariana

Analgesia Pós-Operatória em Cesarianas com a Associação de Morfina por Via Subaracnóidea e Antiinflamatório não Esteróide: Dicoflenaco Versus Cetoprofeno

Senhora Editora,

Li com interesse os artigos referenciados e recentemente publicados na Revista Brasileira de Anestesiologia^{1,2} e tenho alguns comentários a fazer:

I) No 50º Congresso Brasileiro de Anestesiologia, proferi palestra no módulo Medicina Baseada em Evidência - Anestesia em Obstetrícia "Analgesia Pós-Operatória: Como Fazê-la de Modo Seguro", na qual, após conceituar Medicina Baseada em Evidência (MBE), apresentei uma ampla iniciativa mundial para MBE, a *Cochrane Collaboration* cujo objetivo é identificar estudos aleatórios e controlados, relevantes em vários campos da Medicina e estimular os grupos a realizarem análises sistemáticas³. Para identificar os níveis de evidência para cada tratamento aplicado deve-se usar os estudos aleatórios e controlados como *gold standard*.

Um exemplo dos níveis de evidência é o que se segue:

Nível I - Evidência obtida de revisões sistemáticas de relevantes estudos aleatórios e controlados (com metanálise, quando for possível);

Nível II - Evidência obtida de um ou mais estudos aleatórios e controlados, bem conduzidos;

Nível III - Evidência obtida de estudos bem conduzidos, porém não controlados ou de estudos bem conduzidos, *cohort*, ou relatos de casos selecionados para servir de controle ao *cohort* preferentemente multicêntricos em diferentes épocas;

Nível IV - Opiniões de respeitadas autoridades baseadas na experiência clínica, estudos descritivos ou relatos de Comitês Especializados^{3,4}.

Em seguida citei os artigos mais importantes levantados na literatura à respeito do tema, com as principais conclusões:

- 1) Em 1995 foram publicados os protocolos para o manuseio da dor aguda pós-operatória, cujo conhecimento é muito importante para todos os anestesiológicos e que estão facilmente disponíveis⁵;
- 2) O *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), através de seu *Health Care Advisory Committee* publicou um documento⁶, o mais recente e, provavel-

mente, o melhor guia disponível para o tratamento da dor aguda em qualquer situação, baseado em protocolos anteriores publicados nos Estados Unidos pela *Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR), com dados obtidos do *Cochrane Collaborative Group* somente de estudos aleatórios e controlados em tópicos específicos e metanálises. Este documento apontou nível 1 de evidência apenas em poucas áreas, dentre elas: 1) analgesia peridural pós-operatória pode reduzir significativamente a morbidade pulmonar; 2) os opióides por via peridural são mais eficazes quando usados associados aos anestésicos locais para produzir ação analgésica sinérgica e reduzir a dose necessária e efeitos colaterais, do que quando usados isoladamente. Quando usados de forma isolada (os AL, ou os opióides) são menos eficazes; 3) embora os atuais AINE não reduzam a dor intensa quando usados isoladamente, sua eficácia como componente da analgesia multimodal é confirmada; 4) o paracetamol é um analgésico eficaz no pós-operatório e 60 mg de codeína produzem analgesia aditiva⁷.

II) Encerrando a palestra, citei um recente estudo prospectivo com 6000 casos, de segurança e eficácia da analgesia produzida pela administração subaracnóidea de morfina para controle da dor aguda pós-operatória intensa, inclusive com protocolos para as doses, que vão desde 0,2 mg para RTU, 0,4 mg (400 µg) para cesarianas e 0,8 mg para cirurgias de aneurisma de aorta abdominal e torácica. Foram detectados elevados índices de satisfação pessoal dos pacientes, baixos índices de efeitos colaterais e ausência de importantes complicações⁸.

III) Para encerrar meus comentários devo informar que, para analgesia pós-operatória em cesarianas, há mais de 15 anos, usamos 2 mg (200 µg) de morfina por via peridural associados a 2 ml (100 µg) de fentanil e 24 ml de anestésico local: lidocaína a 2%, posteriormente bupivacaína a 0,5%, atualmente levobupivacaína a 0,5% (total 28 ml) com ótima anestesia intra-operatória (avaliada pelo cirurgião) e analgesia pós-operatória também muito eficaz, com duração superior a 15 horas em mais de 80% das pacientes, sem complicações consideradas graves (depressão respiratória importante que necessitasse ventilação artificial, complicações neurológicas, seqüelas permanentes ou óbito). A necessidade de analgésicos (por solicitação da paciente), em nossos casos, é feita através da administração de dipirona ou paracetamol comprimidos. A satisfação pessoal das pacientes é muito gratificante. Temos mais de 10.000 casos (comunicação pessoal) e recomendamos como boa opção: fácil, segura e eficaz.

IV) Diante do exposto torna-se claro que doses de morfina por via subaracnóidea (28, 50 ou 100 µg)^{1,2} não são a melhor alternativa, pois são menos eficazes, menos duradouras, como mostram os ilustres articulistas, necessitam mais complementação parenteral potencialmente mais perigosas que a oral, e, finalmente, não são baseadas em evidências.

Atenciosamente.
 Dr. Itagyba Martins Miranda Chaves, TSA
 Co-responsável pelo CET do Hospital
 Universitário de Juiz de Fora
 Av. Independência, 1585/1403
 36016-320 Juiz de Fora, MG
 E-mail: itagybachaves@artnet.com.br

Effects of Low Spinal Morphine Doses Associated to Intravenous and Oral Ketoprofen in Patients Submitted to Cesarean Sections

Post-Cesarean Section Analgesia with Low Spinal Morphine Doses and Systemic Nonsteroid Anti-Inflammatory Drug: Diclofenac Versus Ketoprofen

Ms. Editor,

I have read with interest the above-mentioned articles recently published by the Brazilian Journal of Anesthesiology^{1,2} and have some comments on them:

I) I have presented the subject "Postoperative Analgesia: How to Induce it Safely" in the module Evidence-Based Medicine - Anesthesia in Obstetrics, during the 50th Brazilian Congress of Anesthesiology. There, after defining Evidence-Based Medicine (EBM), I have mentioned a major world initiative for EBM, namely *Cochrane Collaboration*, the objective of which is to identify randomized controlled studies relevant for several Medical fields and to encourage groups to perform systematic analyses³. Randomized and controlled studies should be the gold standard for the identification of evidence levels for each treatment. An example of evidence levels is presented below:

Level I - Evidence obtained from systematic reviews of relevant randomized controlled studies (with meta-analysis, whenever possible);

Level II - Evidence obtained from one or more well-conducted randomized controlled studies;

Level III - Evidence obtained from well-conducted however not controlled studies, or from well-conducted studies, cohort or selected case reports (preferably multicentric or performed in different times) to act as controls for the cohort;

Level IV - Opinions of recognized authorities, based on clinical experience, descriptive studies or Specialized Committees reports^{3,4}.

I have then mentioned major literature studies about the subject, with the following major conclusions:

1) Protocols were published in 1995 for acute postoperative pain management, the understanding of which is very important for anesthesiologists and which are widely available⁵;

2) The National Health and Medical Research Council (NHMRC), through its Health Care Advisory Committee, has recently published a document⁶ which is probably the best available guideline for acute pain management in any situation, and which is based on previous protocols published in the United States by the Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), with data obtained from Cochrane Collaborative Group exclusively from randomized controlled studies on specific subjects, and meta-analysis.

This document has defined evidence level I just for few areas, among them: 1) postoperative epidural analgesia may significantly decrease pulmonary morbidity; 2) epidural opioids are more effective when used in association with local anesthetics (LA) to induce synergistic analgesic action and decrease doses and side-effects, as compared to their single use. They are less effective when used as a single drug (LA or opioids); 3) although current NSAIDs do not decrease severe pain when used as a single drug, their efficacy as multimodal analgesia component is confirmed; 4) paracetamol is an effective postoperative analgesic drug and 60 mg codeine induce additive analgesia⁷.

II) Closing the presentation I have mentioned a recent prospective study with 6000 cases of safety and efficacy of analgesia induced by spinal morphine for severe postoperative pain management, including dose protocols, which go from 0.2 mg for RTU, 0.4 mg (400 µg) for Cesarean sections and 0.8 mg for abdominal and thoracic aorta aneurysm correction. High personal satisfaction levels were detected with low incidence of side effects and no major complications⁸.

III) To close my comments I should mention that for more than 15 years we are using for post-Cesarean section analgesia 2 mg (200 µg) epidural morphine associated to 2 mL (100 µg) fentanyl and 24 mL local anesthetics: 2% lidocaine, then 0.5% bupivacaine, currently 0.5% levobupivacaine (total 28 mL) with excellent intraoperative anesthesia (evaluated by the surgeon) and effective postoperative analgesia lasting more than 15 hours in more than 80% of patients, without severe complications (major respiratory depression needing artificial ventilation, neurological complications, permanent sequelae or death). Patient-required analgesics are administered in our service by oral dipirone or paracetamol. Patients' satisfaction is very gratifying. We have more than 10 thousand cases (personal communication) and recommend it as an easy, safe and effective option.

IV) From what has been said, it is clear that spinal morphine (28, 50 or 100 µg)^{1,2} is not the best alternative, since it is less effective, not so long-lasting as shown by the authors, needs parenteral complementation potentially more dangerous than oral complementation and, last but not least, is not evidence-based.

Yours Truly

Itagyba Martins Miranda Chaves, TSA, M.D.
 Co-responsible for CET, Hospital Universitário,
 Juiz de Fora
 Av. Independência, 1585/1403
 36016-320 Juiz de Fora, MG
 E-mail: itagybachaves@artnet.com.br

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Ganen EM, Módolo NSP, Ferrari F et al - Efeitos da associação entre pequenas doses subaracnóideas de morfina e cetoprofeno venoso e oral em pacientes submetidas à cesariana. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;53:431-439.
02. Hirahara JT, Bliacheriene S, Yamaguchi ET et al - Analgesia pós-operatória em cesarianas com a associação de morfina por via subaracnóidea e antiinflamatório não esteróide: diclofenaco *versus* cetoprofeno. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;53:737-742.
03. Cousins MJ - IARS Review Course Lectures, 2001;15-25.
04. Stockall CA - Evidence-based Medicine and clinical guidelines: past, present and future. *Can J Anaesth*, 1999;46:105-108.
05. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. A Report by the American Society of Anesthesiology Task Force on Pain Management. *Anesthesiology*, 1995;82:1071-1081.
06. NHMRC Report. Acute Pain Management: the Scientific Evidence. NHMRC, Camberra, Australia, 1999.
07. Smith G, Power I, Cousins MJ - Acute pain - is there scientific evidence on which to base treatment? *Br J Anaesth*, 1999;82: 817-819.
08. Gwartz KH, Young JV, Byers RS et al - The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: seven years experience with 5969 surgical patients at Indiana University Hospital. *Anesth Analg*, 1999;88:599-604.

Réplica - Efeitos da Associação entre Pequenas Doses Subaracnóideas de Morfina e Cetoprofeno Venoso e Oral em Pacientes Submetidas à Cesariana

Com relação às considerações do Prof. Itagyba Martins Miranda Chaves, gostaria de esclarecer que a associação da morfina ao anestésico local, por via subaracnóidea, para proporcionar analgesia pós-operatória em pacientes submetidas à cesariana, tem sido utilizada, de rotina, pelos membros do Serviço de Anestesiologia há anos, e precauções têm sido tomadas¹ para evitar os possíveis efeitos colaterais desta técnica.

Apartir da publicação de estudo² que mostrou que a associação de antiinflamatório (diclofenaco) ao opióide, por via subaracnóidea, foi eficiente na prevenção da dor em pacientes submetidas à cesariana, mesmo quando a morfina foi utilizada em baixas doses, foi proposto, em nosso serviço, a redução da dose de morfina subaracnóidea e sua associação com o cetoprofeno, que é o antiinflamatório padronizado neste hospital. O objetivo principal, além de analgesia, foi reduzir a ocorrência de efeitos colaterais.

Gostaria de ressaltar que nesta ocasião alguns médicos do nosso departamento já vinham utilizando doses menores de morfina associadas ao cetoprofeno em cesarianas, com resultados satisfatórios, porém, para tornar nossas observações cientificamente confiáveis, propusemos a realização da pesquisa em questão para validá-las.

O estudo começou a ser realizado no final de 1999, como critério de inclusão, constavam pacientes com estado físico ASA I, com fetos saudáveis. A pesquisa foi desenvolvida com morosidade

visto que trabalhamos em hospital com atendimento obstétrico de nível terciário (pacientes com gestações complicadas, hipertensas, diabéticas, cardiopatas, gestantes com má formação fetal).

Durante a realização desse trabalho foi publicada revisão sistemática que mostrou que a dose ideal de morfina, por via subaracnóidea, como único agente para analgesia pós-operatória de pacientes submetidas à cesariana, era de 0,1 mg (padrão ouro)³.

Como estávamos propondo associar o opióide ao antiinflamatório, nosso objetivo era observar o comportamento dos efeitos de doses menores da morfina.

Para concluir, os resultados obtidos são produtos de método rigorosamente aplicado e, portanto, não poderiam ser mascarados ou manipulados porque diferem do que reza a literatura.

Atenciosamente

Profª. Dra. Eliana Marisa Ganem, TSA
 Deptº de Anestesiologia da FMB - UNESP
 18618-970 Botucatu, SP
 E-mail: eganem@fmb.unesp.br

Reply - Effects of Low Spinal Morphine Doses Associated to Intravenous and Oral Ketoprofen in Patients Submitted to Cesarean Sections

With regards to Prof. Itagyba Martins Miranda Chaves comments, I would like to explain that the association of spinal morphine to local anesthetics to provide postoperative analgesia in patients submitted to Cesarean section has been routinely used for years by members of the Anesthesiology Department and that care has been taken¹ to prevent possible side-effects of this technique.

As from the publication of a study² showing that the association of anti-inflammatory (diclofenac) to spinal opioids has been effective to prevent pain in patients submitted to Cesarean section, even when low morphine doses were used, it has been proposed in our service to decrease spinal morphine dose and associate it to ketoprofen, which is the standard anti-inflammatory drug in our hospital. Major objective was to decrease the incidence of side effects, in addition to induce analgesia.

I would also stress that by that time, some physicians in our department were already using lower morphine doses associated to ketoprofen in Cesarean sections with satisfactory results. However, to make our observations scientifically reliable, we have proposed the above-mentioned research to validate our observations.

The study was started on late 1999 and inclusion criteria were physical status ASA I patients with healthy fetuses. Research was slowly developed since we work in a hospital of tertiary level obstetric service (complicated gestations, hypertensive, diabetic, cardiac disease, patients with fetal malformation).