

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**EFEITO DO RITMO CIRCADIANO NA ANALGESIA DE PARTO E
NA HORA DO NASCIMENTO**

Waleska Schneider Vieira

Porto Alegre

2008

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**EFEITO DO RITMO CIRCADIANO NA ANALGESIA DE PARTO E
NA HORA DO NASCIMENTO**

Waleska Schneider Vieira

Orientador: Prof.Dr. Wolnei Caumo

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em Ciências
Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Médicas

Porto Alegre

2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

Porto Alegre, 2008

BANCA EXAMINADORA

Edison Capp

Prof. Dr. (UFRGS)

Helena Arenson-Pandikow

Prof^a. Dr^a. (UFRGS)

Iraci da Silva Lucena Torres

Prof^a. Dr^a. (UFRGS)

V658e **Vieira, Waleska Schneider**

Efeito do ritmo circadiano na analgesia de parto e na hora do nascimento / Waleska Schneider Vieira ; orient. Wolnei Caumo. – 2008.

86 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Cronoterapia 2. Analgesia obstétrica 3. Dor do parto 4. Fentanila 5. Bupivacaína 6. Analgesia controlada pelo paciente I. Caumo, Wolnei II. Título.

NLM: WB 340

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais e
marido, pelo carinho,
compreensão e amor*

AGRADECIMENTOS

À Prof^a Helena M. A. Pandikow, chefe do Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória do HCPA, pelo incentivo, pelo exemplo, por acreditar e pelas palavras ditas nos momentos difíceis.

Ao Prof. Wolnei Caumo, meu orientador e amigo, pelo estímulo, pela paciência durante estes anos, pelos ensinamentos, pela dedicação a este trabalho e por respeitar minhas dificuldades pessoais no decorrer desta tarefa. Com certeza, foi uma pessoa essencial para o término desta dissertação.

À Prof^a Maria Paz Hidalgo, pelas sugestões durante o desenvolvimento da pesquisa.

Aos colegas da Ginecologia e Obstetrícia, pela ajuda na coleta de pacientes, pelo respeito e pela parceria durante todos estes anos.

Às enfermeiras do centro obstétrico, pela ajuda e pela paciência.

A todas as técnicas de enfermagem do centro obstétrico pelo apoio ao longo da pesquisa.

A todas as pacientes voluntárias em entrar nesta pesquisa, pela paciência em responder aos questionários e pela confiança no trabalho.

À Janice B. Fischmann, pessoa sem a qual nunca conseguiria ter ido até o fim.

Aos familiares, pelo apoio e pela compreensão pela minha ausência.

Aos meus sogros, por serem um exemplo, pelo carinho e pelo estímulo.

Ao meu marido, Fabio Martins Vieira, pelas sugestões, pela ajuda constante, pelo incentivo, por acreditar em mim e pelo carinho e amor.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	10
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE FIGURAS	11
RESUMO	12
1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA	17
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações	18
2.2 Aspectos históricos e conceituais da cronofarmacologia	21
2.3 Fisiopatologia da dor	25
2.4 Fisiopatologia da dor do parto	27
2.5 Aspectos cronobiológicos da dor	29
2.6 Aspectos históricos da analgesia obstétrica	30
2.7 Técnicas de analgesia de obstetrica	33
2.8 Analgesia de parto e cronofarmacologia	34
3. JUSTIFICATIVA	37
4. MARCO TEÓRICO	40
5. OBJETIVOS	43
5.1 Objetivo geral	44

5.2 Objetivos específicos	44
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
7. ARTIGO EM INGLÊS: Effect of circadian rhythm on combined spinal- epidural labor analgesia and time to birth	54
Abstract	56
Introduction	57
Methods	58
Statistical analysis	60
Results	61
Discussion	62
Acknowledgements	65
REFERENCES	66
8. CONCLUSÕES	75
9. PERSPECTIVAS FUTURAS	77
10. ANEXOS	79

Quero, um dia, dizer às pessoas que nada foi em vão...
Que o amor existe, que vale a pena se doar às amizades e às pessoas, que
a vida é bela sim e que eu sempre dei o melhor de mim...
e que valeu a pena.

Mário Quintana

LISTA DE ABREVIATURAS

ACP	Analgesia Controlada pelo Paciente
ASA	American Society of Anesthesiologists (Sociedade Americana de Anestesiologia)
CO	Centro Obstétrico
GABA	Ácido Gama- Amino Butírico
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
MmHg	milímetros de mercúrio
SNC	Sistema Nervoso Central
$t_{1/2}$	meia-vida
C _{máx}	concentração plasmática máxima
DL	Dose Letal
EAV	Escala análogo-visual
AUC	<i>Area Under Curve</i> (Área Sob a Curva de concentração-tempo)
V _d	Volume de distribuição
RP	Raquiperidural
CSE	Combined spinal-epidural

LISTA DE TABELAS

Tabelas do artigo em inglês

Table 1. Patients characteristics and arterial pressure, pruritus and satisfaction levels	70
Table 2. Pain level, analgesic effect and time to birth after CSE analgesia	71

LISTA DE FIGURAS

Figuras da introdução

Fig 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas	20
Fig 2. Modelo conceitual	42

Figuras do artigo em inglês

Fig 1A. Pain reported on VAS presented as percentage of baseline before CSE analgesia and the percentage of pain reduction reported on VAS 30 min after CSE analgesia. Data are presented as mean \pm SEM of each day period during which CSE analgesia was administered	72
Fig 1B. Time to birth after CSE analgesia. Data are presented as mean \pm SEM of each day period during which CSE analgesia was administered	72
Fig 2. Time to first demand for analgesic dose by PCA after CSE analgesia. Data are presented as mean \pm SEM of each day period during which CSE analgesia was administered	73

RESUMO

A analgesia é amplamente utilizada para diminuir a dor do parto. A técnica raqui-peridural é considerada hoje de eleição para a analgesia de parto, devido à curta latência para aliviar a dor e à possibilidade de se fracionarem as doses analgésicas subseqüentes. Os anestésicos locais em baixas doses e opióides são os fármacos utilizados para esta finalidade. Embora tenha sido demonstrado um ritmo circadiano para a analgesia de parto espinhal com fentanil isolado, o tempo até o nascimento não foi considerado. Assim, foram avaliadas as variações no ritmo circadiano da analgesia raqui-peridural (RP) para trabalho de parto com a associação de fentanil com bupivacaína e a correlação com a duração do trabalho de parto após a analgesia RP. **Métodos:** Nesta coorte foram incluídas 41 mulheres, nulíparas que estavam no primeiro estágio do trabalho de parto. Foi colocado um cateter no espaço peridural para analgesia adicional com analgesia controlada pelo paciente (ACP), caso o alívio da dor não fosse satisfatório. A fim de análise, a hora do dia foi dividida em três períodos: noite (das 22h às 5h e 59 min), manhã (das 6h às 13h e 59 min) e tarde (das 14h às 21h e 59min). **Resultados:** O efeito da analgesia RP demonstrado pela EAV foi maior nas pacientes que receberam analgesia à noite ($83,29 \pm 20,31$) e pela manhã ($80,66 \pm 25,65$) quando comparadas com as que receberam analgesia à tarde ($41,25 \pm 37,28$), [($F=38, 1$); ($F=7,95$); ($P=0,00$)]. Além disto, o tempo de duração para a primeira dose da ACP foi maior nas pacientes do turno da noite. O padrão circadiano do nascimento teve uma correlação positiva com a dor reportada na EAV ($r^2= 0,46$), com o tempo até a primeira dose da ACP ($r^2=0,44$) e com o total de analgesia adicional necessária ($r^2=0,63$). **Conclusão:** A analgesia de parto apresentou um ritmo circadiano demonstrado pela

dor e pelo tempo de duração até a necessidade da primeira dose da ACP. Assim, o tempo de duração até o nascimento é dependente do momento em que a analgesia é administrada.

Palavras-chave: cronobiologia; dor; parto; analgesia; ACP

Enquanto a cronobiologia refere-se ao estudo sistemático das características temporais da matéria viva, em todos os seus níveis de organização, a cronofarmacologia se ocupa da investigação de variações previsíveis na ação e no efeito dos fármacos, em função da hora de administração num ciclo de 24 horas. Embora os ritmos biológicos sejam de natureza endógena, determinados por osciladores ou marca-passos que funcionam em livre curso no tempo, eles podem ser caracterizados por variações temporais cíclicas, sendo divididos em circadianos (período de 24 h), ultradianos (um ciclo com menos de 24 h) e infradiano (um ciclo que pode durar semanas, meses ou estações). Pode-se definir ritmo como um processo que varia periodicamente no tempo. Os valores de uma variável rítmica aumentam e diminuem numa escala definida, dentro de um intervalo cujos valores determinam a amplitude da oscilação (1).

A farmacologia clínica baseia-se na hipótese de que os efeitos das drogas são independentes do momento de administração durante as 24 horas do dia. Entretanto, evidências acumuladas de estudos em animais e em humanos demonstram que esta hipótese não é verdadeira (2-5). O sustentáculo para essa teoria é fornecido pela cronofarmacologia, área que estuda, como dito anteriormente, os efeitos dos fármacos de acordo com os ritmos biológicos, assim como os efeitos dos ritmos biológicos sobre a ação dos fármacos. A cronofarmacocinética inclui o estudo da variação rítmica dos parâmetros de absorção, distribuição e metabolização. Similarmente, a cronofarmacodinâmica ocupa-se da variação nos efeitos dos fármacos relacionada ao tempo. Muitos fármacos variam na potência e/ou toxicidade de acordo com a hora administrada no ciclo de 24 horas (6-13). O efeito desses ritmos foi demonstrado em certas doenças e na sensibilidade à dor em humanos (14-16).

Ainda que o enfoque da cronofarmacologia inclua a eficácia e a toxicidade relacionada ao tempo de administração, há um número limitado de trabalhos que examinaram os efeitos da cronobiologia na analgesia obstétrica. Esses estudos demonstraram aspectos cronobiológicos da duração da analgesia de parto, (17, 18) mas não levaram em consideração a relação entre a hora da analgesia e o ritmo circadiano do nascimento (19–22), importante fator de confusão quando o desfecho de interesse é o efeito da analgesia relacionado com o momento da administração.

Com base nesses achados, a introdução da cronobiologia no campo da anestesia obstétrica se faz necessário a fim de melhorar a qualidade do manejo da dor do parto. Neste contexto em particular, verificar se os aspectos cronobiológicos do efeito analgésico previamente demonstrado com fentanil subaracnóideo isolado são mantidos quando administrado em associação com bupivacaína, bem como avaliar se há alguma vinculação entre o efeito do tempo em que a analgesia obstétrica é realizada e o tempo de duração do trabalho de parto. Esse efeito foi mensurado pelos escores de dor, pelo tempo de duração da analgesia raquiperidural (RP) e pela quantidade de analgesia adicional e, além disto, pela correlação entre ritmo circadiano da analgesia de parto e a duração do trabalho de parto. A presente pesquisa originou um artigo que está estruturado de acordo com as normas da revista *British Journal of Anaesthesia*, à qual o mesmo foi enviado para apreciação e possível publicação. A estrutura da apresentação desse trabalho segue as normas do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

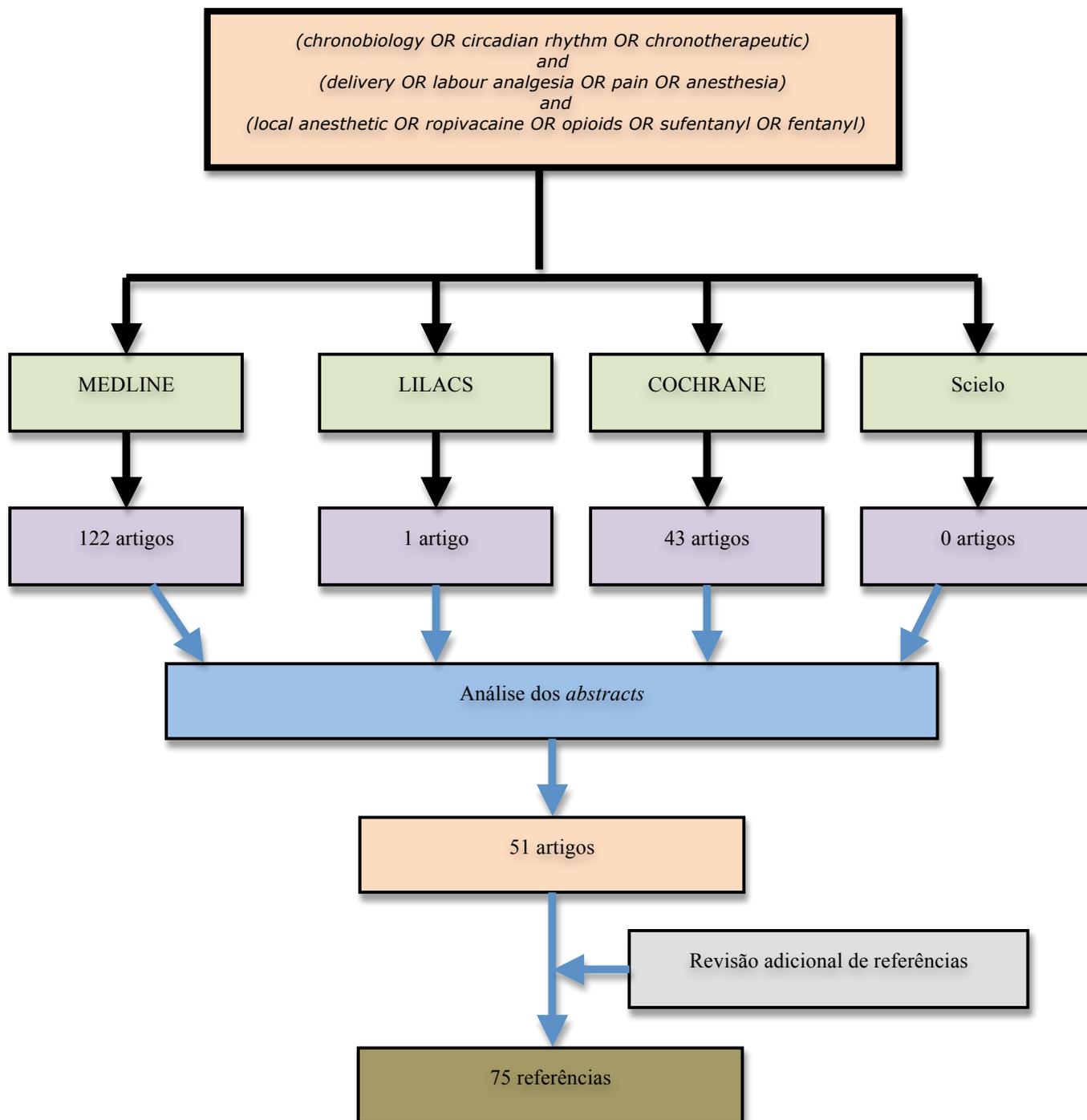
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Nesta revisão, apresenta-se uma síntese da aplicação dos conceitos da cronofarmacologia e suas possíveis implicações clínicas. Os seguintes pontos foram enfatizados: aspectos históricos e conceituais da cronofarmacologia, fisiopatologia da dor, fisiopatologia da dor do parto, aspectos cronobiológicos da dor, aspectos históricos da analgesia obstétrica, técnicas de analgesia de parto e analgesia de parto e cronofarmacologia. Para tanto, buscou-se suporte em experimentos realizados com animais, em estudos observacionais e em ensaios clínicos randomizados duplo-cegos controlados. Para localizar esses estudos pesquisamos nas seguintes bases de dados: MEDLINE (1960–2008), LILACS, Scielo e o site da Biblioteca COCHRANE. Artigos escritos em inglês e português usando as seguintes palavras chave: “*chronobiology*”, “*circadian rhythm*”, “*chronotherapeutic*”, “*local anesthetic*”, “*delivery*”, “*pain*”, “*anesthesia*”, “*analgesia*”, “*ropivacaine*”, “*opioid*”, “*sufentanyl*” e “*fentanyl*”. Para localizar os artigos utilizou-se a seguinte combinação das palavras-chave: (*chronobiology OR circadian rhythm OR chronotherapeutic*) and (*delivery OR labour analgesia OR pain OR anesthesia*) and (*local anesthetic OR ropivacaine OR opioids OR sufentanil OR fentanyl*). (Figura 1)

No MEDLINE, 122 artigos foram encontrados, a base de dados Cochrane gerou 43 artigos, sendo um artigo repetido com o MEDLINE. No instrumento de busca LILACS, somente 1 artigo foi separado e no Scielo nenhum artigo foi encontrado. Esta estratégia apontou 166 artigos. Foram selecionados apenas aqueles que tinham desfecho definido relacionado aos parâmetros de cronocinética, cronodinâmica e cronoterapia citado no *abstract*. Após análise dos abstracts restaram 47 artigos: 43 do MEDLINE, 3 da Cochrane e 1 no LILACS. As referências bibliográficas dos artigos selecionados, bem como das

revisões de literatura encontradas nesta busca, foram analisadas para detectar possíveis relatos adicionais e citações de pesquisas não publicadas. Além disto, capítulos de livros e teses relacionados ao tema e suas referências bibliográficas foram também revisados.

Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas



2.2 Aspectos históricos e conceituais da cronofarmacologia

A primeira tese que abordou os conceitos cronofarmacológicos foi defendida por Virey, em 1814, na Faculdade de Medicina de Paris, mostrando que o láudano (opióide) era mais benéfico ao paciente quando administrado no início da noite (23). As primeiras observações cronotoxicológicas se devem a Carlson e Serin, que mostraram a mortalidade induzida por nicetamida (estimulante do sistema nervoso central), medida pela dose letal (DL) 50, que variou de 33% às 2 h a 67% às 14 h. No entanto, a cronofarmacologia, passou a ser tratada como ciência somente na década de 1970 (24, 25).

Além das variabilidades intra-individuais e interindividuais, que devem ser consideradas ao administrar-se um fármaco, o uso racional da farmacoterapia prevê variações na potência e/ou toxicidade de modo tempo-dependente. Assim, a administração em certos horários do dia pode melhorar a eficácia e a efetividade dos fármacos. Antes de atingir os órgãos-alvo, o fármaco deve atravessar barreiras orgânicas e interagir na biofase com receptores, cujo número e afinidade também apresentam bioperiodicidade (26, 27). Um dos princípios da cronofarmacologia é aumentar a eficácia dos fármacos com redução dos efeitos adversos. Existem três conceitos firmemente vinculados entre si que definem a conoterapêutica: cronofarmacocinética, cronoestesia e cronoergia (28).

A cronofarmacocinética estuda o efeito tempo-dependente no ritmo da absorção, distribuição, metabolização e eliminação dos fármacos. Inclui também a concentração plasmática máxima (C_{max}), o tempo da administração do fármaco (T_0), a meia-vida ($t_{1/2}$), momento em que a droga alcança 50% da sua C_{max} , a área sob a curva

de concentração-tempo (AUC - *Área Under Curve*), os tempos médio de absorção ($t_{1/2\alpha}$) e de eliminação ($t_{1/2\beta}$), assim como o volume de distribuição (V_d). Também, o ritmo circadiano da síntese de proteínas plasmáticas induz mudanças circadianas na fração livre (ativa) de drogas e hormônios, assim como a excreção, que pode ser afetada pela flutuação circadiana do pH urinário. Ácidos fracos, como fenobarbital, tiopental e ácido acetilsalicílico, são mais facilmente eliminados no início da noite, quando a urina é menos ácida, enquanto fentanil, morfina, lidocaína e bupivacaína (bases fracas) têm a excreção urinária facilitada pela manhã, quando a urina é mais ácida (29).

Quanto à farmacocinética, Bruguerolle *et al.*, em 1983, (30) demonstraram que a lidocaína intramuscular administrada em ratos no período da tarde (às 16h) apresenta meia-vida menor do que quando administrada às 10h, às 22h e às 4h. A C_{max} foi maior às 16h (6 $\mu\text{g/ml}$) e menor nos outros intervalos. Evidências de experimentos com animais e algumas pesquisas clínicas demonstram que a intensidade e a duração dos efeitos dos anestésicos locais são dependentes do momento da administração (31, 32). A mesma dose de lidocaína, por exemplo, tem duração de ação na pele e nos dentes 2 a 3 vezes mais longa quando aplicada às 16 h em comparação com a administrada às 8 h. Podem estar envolvidos na variabilidade cronocinética dos anestésicos locais mudanças na permeabilidade da membrana e o acesso aos canais iônicos (38).

A cronoestesia ocupa-se das mudanças na suscetibilidade ou na sensibilidade de um órgão-alvo a determinado fármaco, não explicadas pela cronocinética (33). A alteração adaptativa da responsividade a um fármaco não está necessariamente vinculada à cronocinética, pois o fármaco pode atingir o órgão-alvo sem prévia distribuição hematogênica, como ocorre na instilação brônquica ou na injeção de

anestésico na região perineural (29).

A cronoergia estuda as diferenças rítmicas nos efeitos dos fármacos no organismo. Inclui as mudanças rítmicas de efeitos desejados e não desejados (toxicidade, tolerância) (33). A cronoergia visa à maximização do efeito terapêutico juntamente com a minimização da toxicidade do fármaco. Antiinflamatórios, como o ácido-acetilsalicílico, apresentam maior eficácia no final da tarde, possivelmente relacionada com a acrofase (pico de efeito máximo) da temperatura e de muitos processos inflamatórios (33). Assim sendo, a aplicação desses conceitos e um melhor entendimento da cronopatologia na prática clínica abrem um campo do conhecimento denominado cronoterapêutica, que prevê a obtenção de maior eficácia e efetividade, com possível impacto nos desfechos clínicos.

No campo do tratamento da analgesia obstétrica, é de particular importância uma melhor compreensão dos aspectos cronoterapêuticos dos anestésicos locais e dos opióides. Estudos em humanos e em animais demonstraram diferenças tempo-dependentes nas toxicidades aguda e crônica, farmacocinética e farmacodinâmica desses fármacos (16, 34–37).

A maioria dos estudos com anestésicos locais foi com os do tipo amida, cuja maior toxicidade no sistema nervoso central, em roedores, expressa por convulsões, ocorreu em 83% no início da noite (38). Em humanos, a duração mais longa da anestesia com lidocaína e betoxicaína se verificou às 15 h (36). Mais recentemente, a variação na duração de ação analgésica da ropivacaína peridural foi demonstrada em 194 mulheres em trabalho de parto. A duração foi mais longa quando a analgesia foi aplicada durante o período diurno (35, 38).

Diferenças quanto ao momento de administração e à farmacocinética dos anestésicos locais foram exploradas em roedores utilizando-se lidocaína, bupivacaína, etidocaína e mepivacaína. Variação significativa de 30% foi demonstrada na área sob a curva de concentração plasmática, o que foi atribuído à hora da injeção, sendo maior à tarde (38). A cronocinética da bupivacaína foi também avaliada para alívio da dor pós-operatória em pacientes que estavam recebendo infusão contínua peridural. Houve mudança de 60% no *clearance* plasmático no curso das 24 horas, sendo maior às 6 h (38). Do mesmo modo, Morris e Lutsch (39) foram os primeiros a documentar a variação circadiana na analgesia induzida por morfina, a qual foi mais intensa por volta das 3 h da madrugada. Kamerling *et al.* (40) avaliaram a sensibilidade dolorosa em cavalos, nos quais os estímulos dolorosos foram melhor tolerados às 9 h, com um segundo pico às 15 h. Esse efeito teve relação com os níveis plasmáticos de endorfinas.

Utilizando a analgesia controlada pelo paciente em 46 pacientes submetidos à cirurgia eletiva de *bypass* gástrico, Graves *et al.* (41) verificaram que o pico do uso de morfina ocorreu às 9 h e foi menor às 3 h. Resultados semelhantes foram apresentados por Auvil-Novack *et al.* (42) em estudo com 19 pacientes submetidas à cirurgia ginecológica. Os picos de demanda ocorreram no início da manhã e à noite. Em outro trabalho com 45 pacientes, (43) também em pós-operatório de cirurgia ginecológica, o pico de demanda de morfina se deu entre as 8 h e o meio-dia. Resultado semelhante foi apresentado em pacientes de cirurgia abdominal e torácica, mas o segundo pico de uso de morfina foi entre as 16 h e as 20 h (44). Em pacientes no pós-operatório de colecistectomia eletiva (45), a necessidade de fentanil foi menor quando a cirurgia foi realizada entre as 8h e as 10 h, do que entre as 11h e as 15 h. O pico de efeito

analgésico com opióides foi demonstrado por Citron *et al.* (46) que avaliaram a satisfação e a eficácia da analgesia controlada pelo paciente (em inglês, PCA) para o controle da dor do câncer; a dose auto-administrada de morfina foi 48% mais alta durante o dia.

Os mecanismos das variações temporais na eficácia dos analgésicos opióides ainda não estão bem esclarecidos. Mas a primeira hipótese levantada por Rasmussen e Farr, (47) sugere que se devam ao efeito diferencial na liberação de betaendorfinas plasmáticas. Os autores mostraram também que a morfina exógena elimina a reposta rítmica da betaendorfina à dor, porém a intensidade da dor não foi inibida igualmente em todos os momentos do dia. Gourlay *et al.* (48) documentaram a variabilidade cronofarmacocinética nas concentrações plasmáticas de morfina administrada por via oral, em pacientes com dores fortes por câncer. Os resultados sugerem uma variação interindividual na absorção, produção do metabólito ativo 6-glicuronídeo e no volume de distribuição no curso do dia. Em outra pesquisa com diidrocodeína, Hummel *et al.* (49) não detectaram diferença nos níveis plasmáticos ao longo do dia, mas observaram que o efeito analgésico foi maior quando administrado à noite.

2.3 Fisiopatologia da dor

Os mecanismos centrais da dor envolvem os neurônios de segunda ordem, interneurônios e sistemas moduladores. O corno dorsal da medula é o sítio onde terminam os aferentes primários. Nesse nível há uma complexa interação entre fibras aferentes, neurônios espinhais locais e fibras córtico-descendentes (50).

Os neurônios aferentes primários terminam primariamente nas lâminas I, II e V

de Rexed (51), onde fazem conexões com várias classes de segundos-neurônios do corno dorsal da medula. Algumas fibras sobem e descem por vários segmentos, no trato de Lissauer, antes de terminar nos neurônios que se projetam para os centros mais altos.

A transmissão da informação nociceptiva é modulada em vários níveis do neuroeixo, incluindo o corno dorsal da medula. Os impulsos aferentes nociceptivos são modulados por mecanismos inibitórios que limitam o efeito de impulsos subseqüentes. A inibição é mediada pelo efeito de interneurônios inibitórios locais e vias descendentes. As estruturas supra-espinhais que compõem o sistema modulador descendente incluem o hipotálamo, a substância cinzenta periaquedutal, o *locus ceruleus*, o núcleo magno da rafe e os núcleos *paragiganto celularis* laterais. A inibição descendente ocorre nos níveis pré-sináptico e pós-sináptico; envolve a ação de peptídeos opióides endógenos e de outros neurotransmissores, como a serotonina, a noradrenalina e o GABA.

A dor e os sinais nociceptivos podem exercer forte influência nas funções motora e autonômica e no estado emocional. Sabe-se também que a percepção da dor pode ser fortemente modulada por sistemas descendentes que se originam em várias partes do cérebro que mantêm a inibição tônica do sistema nociceptivo (52). Essa modulação pode levar tanto um *upregulation* da percepção da dor, quanto a um *down regulation* da percepção da dor (50).

Estudos de imagem funcional têm mostrado evidências de múltiplos centros envolvidos na ativação do sistema nociceptivo e a associação desses àquelas áreas que controlam as funções motoras, autonômicas e o estado emocional. Por exemplo, o gânglio basal e a região da substância cinzenta periaquedutal tanto recebem

informações nociceptivas quanto coordenam importantes aspectos do movimento e do controle motor (53). Estas regiões do cérebro abrangem o sistema límbico e áreas como a substância cinzenta periaquedutal, que fornecem substrato anatômico para as interações entre nocicepção, estado emocional e atividade autonômica (54). Há uma considerável sobreposição entre o sistema neuroanatômico, o sistema neurotransmissor modulador da percepção da dor e aqueles que controlam o estado emocional (54).

A dor é de difícil manejo, devido a uma grande variabilidade interindividual. Alguns estudos sugerem que a intensidade da dor varia seguindo um ritmo circadiano (2,60). Além do mais, em animais de laboratório, se demonstrou uma possível relação entre tolerância à dor e ritmicidade das concentrações plasmáticas de endorfinas (5,30). Os resultados dos estudos em humanos sobre o ritmo da dor são contraditórios, apresentando uma grande variabilidade em seus padrões diários (16,63). No entanto, tais discrepâncias podem ser devidas às diferenças metodológicas das pesquisas e ao fato de que as características da dor variam de acordo com mecanismo fisiopatogênico, de tal modo que dores como enxaqueca e cólica biliar têm suas acrofases à noite, ao passo que a dor de dentes tem sua acrofase no início da manhã (2,70).

2.4 Fisiopatologia da dor do parto

No primeiro estágio do trabalho de parto, as dores são causadas pela contração uterina associadas à dilatação do colo. O colo uterino é o local de origem da maioria dos estímulos nociceptivos aferentes. O trabalho de parto é um processo contínuo, com progressiva contração e dilatação, que se relaciona à intensidade da dor. Durante o segundo estágio, à medida que a apresentação fetal distende o segmento inferior do

útero, as estruturas pélvicas e o períneo, ocorre ativação de fibras somáticas dos segmentos sacrais S2, S3 e S4 que constituem o nervo pudendo. Outras estruturas vizinhas que sofrem tração e compressão são os anexos, o peritônio parietal, a bexiga, a uretra, o reto e outras estruturas pélvicas sensíveis à dor. A compressão sobre as raízes do plexo lombossacro também pode originar estímulos dolorosos durante a contração e distensão uterinas. O fenômeno doloroso igualmente pode ocorrer em consequência de um espasmo reflexo da musculatura esquelética e de um vasoespasma nas estruturas correspondentes aos mesmos segmentos medulares que suprem o útero.

Os impulsos dolorosos são transmitidos pelas fibras A delta e C. Os estímulos viscerais gerados na primeira fase do parto são transmitidos por essas fibras, que acompanham as fibras simpáticas e entram na medula espinhal nos segmentos T10–T12 e L1. Essas fibras passam seqüencialmente pelo útero, plexo cervical e plexo hipogástrico, até atingirem a medula. Ao entrarem pelo corno dorsal da medula espinhal, região da lâmina V de Rexed, fazem múltiplas sinapses no corno dorsal e conexões com o trato espinotalâmico contralateral e ipsilateral, com o trato corticoespinhal e com o reticuloespinhal. Quando a dor do início do trabalho de parto é de pequena intensidade, seus impulsos são transmitidos pelos segmentos espinhais T10 e T11, mas, quando a dor torna-se intensa, outros segmentos adjacentes são envolvidos (T12 a L1).

Os impulsos nociceptivos do corno dorsal, após influências moduladoras, cruzam essa estrutura e passam para o corno anterior e ântero-lateral, onde estimulam neurônios cujos axônios constituem nervos motores somáticos periféricos e nervos simpáticos, desencadeando os reflexos segmentares. Outros impulsos, principalmente

por meio de feixes espino-talâmicos contralaterais e de outras vias ascendentes, transmitem estímulos para o tronco encefálico e para o cérebro, provocando respostas supra-segmentares, percepção da dor e sua dimensão psicológica, sensitivo-discriminativa, afetivo-motivacional e cognitivo-avaliativa. O feixe paleoespino-talâmico é composto por fibras que mantêm conexão com a formação reticular, com a ponte lateral, com o mesencéfalo e com os núcleos talâmicos intralaminares mediais, que emitem estímulos para o hipotálamo e para as estruturas límbicas do mesencéfalo e de várias partes do córtex. Essa via está envolvida na resposta reflexa supra-segmentar relacionada com a ventilação, a circulação, a função endócrina e a resposta afetivo-motivacional.

2.5 Aspectos cronobiológicos da dor

A dor é uma experiência multifacetada com comportamento cronobiológico tempo-dependente relacionado ao tipo e a causa da mesma. Por exemplo, o pico da dor induzida por isquemia miocárdica é matinal. A dor por artrite reumatóide tem sua acrofase no turno da manhã, enquanto a osteoartrite apresenta a acrofase ao final do dia (55-58). A resposta ao estímulo nociceptivo também não é constante no período de 24 h. A sensibilidade da gengiva a um estímulo frio foi máxima às 18 h e atingiu um pico às 3 h (uma diferença de 35%). A sensibilidade dos dentes foi mais baixa entre as 15 h e as 18 h, com um pico na intensidade da dor às 08 h (aumento de 160%) (38). Entretanto, o limiar da dor não seguiu o mesmo padrão em todos os tecidos. A sensibilidade da pele para o calor radiante é mínima às 18 h e máxima às 6 h.

Um pico de dor matinal e outro ao entardecer foram descritos em pessoas

saudáveis usando diferentes estímulos dolorosos (59). De outro modo, um pico noturno foi encontrado quando a dor foi induzida por um manguito inflável aplicado no antebraço por 20 segundos (59). Koch e Raschka (60) demonstraram uma significativa variação diurna no limiar de dor em voluntários saudáveis usando o modelo de torniquete. Nesse estudo, os escores de dor foram mais altos à noite. Esses achados contraditórios podem ser devidos a diferenças nos estímulos dolorosos das fibras nervosas envolvidas na transmissão do sinal nociceptivo, parâmetros usados para medir o limiar, a intensidade da dor e os fatores psicológicos.

O ritmo circadiano da dor da artrite reumatóide é bem conhecido tanto pelos médicos quanto pelos pacientes, pois a dor é intensa no período da manhã (38). Outro exemplo de dor com periodicidade conhecida é a do refluxo gastroesofágico, cujo pico é à noite (38). Em pacientes com cólica renal, Manfredini *et al* (61) e Boari e Manfredini (62) demonstraram pico de dor pela manhã, independente do sexo e da presença ou ausência de cálculos renais visíveis. Para esses autores, as mudanças rítmicas nas funções renais (ex: taxa de filtração glomerular, produção de urina e excreção renal de solutos) resultam em um aumento da concentração noturna de urina, e isto pode ser o fator predisponente para a maior ocorrência de crises de cólica renal pela manhã. A variação circadiana na percepção da dor do parto foi demonstrada por Ya *et al*. (63) num estudo com 222 mulheres nulíparas. Nessas mulheres em trabalho de parto, a dor relatada na escala análogo-visual foi menos intensa pela manhã e mais intensa à noite.

2.6 Aspectos históricos da analgesia obstétrica

James Young Simpson, professor em Edinburgh, na Escócia, é tido como o

primeiro a usar analgesia inalatória em obstetrícia, em 1847, quando introduziu o éter para o parto vaginal. Embora essa técnica tenha encontrado considerável resistência na época, especialmente pelos líderes de igrejas, o uso de analgesia para abolir a dor do parto foi assegurado quando a Rainha Victória recebeu clorofórmio com bom efeito analgésico pelo médico John Snow, durante o nascimento de seus oitavo e nono filhos, em 1853 e 1857, respectivamente (64, 65). Desde então, quase todos os anestésicos inalatórios que foram surgindo tiveram seus efeitos testados em analgesia obstétrica. Entretanto, poucos (exceto o óxido nitroso) foram aceitos para o uso em larga escala.

Os primeiros empregos de óxido nitroso datam de 1881, quando Stanislav Klikovich, médico polonês que trabalhava na Rússia, estudou os efeitos causados com uma pré-mistura de 80% de óxido nitroso em oxigênio em mulheres durante o trabalho de parto. Ele concluiu que era seguro, eficaz e não afetava as contrações uterinas. É interessante que, apesar de seu trabalho, misturas mais perigosas de óxido nitroso/oxigênio foram utilizadas durante o início do século XIX. De fato, embora essa mistura tenha sido reintroduzida nos anos 1940/1950, ela não foi utilizada até 1961, quando Tunstall descreveu seu uso para analgesia durante o trabalho de parto (66).

Essa técnica de analgesia estava longe da ideal, pois agentes inalatórios, principalmente o clorofórmio, causavam hipotonia uterina, hemorragia e depressão fetal (67). Diante dos riscos, Snow recomendou o uso de éter, limitando a administração ao segundo estágio do trabalho de parto. No início do século XX, a associação da morfina com escopolamina foi introduzida para promover analgesia e amnésia durante o parto.

O bloqueio regional iniciou-se com a descoberta da cocaína por Köller, em 1884, e da raquianestesia por August Bier, em 1898. O uso da raquianestesia para o parto

vaginal e para cesariana data do início do século XX. No início do século passado, a mortalidade com a administração da raquianestesia foi elevada, com incidência de 1:1.000 em pacientes cirúrgicos e de 1:139 em cesarianas. A experiência negativa com a raquianestesia e os resultados irregulares com a analgesia inalatória resultaram no abandono do alívio da dor do parto até 1950, período descrito como a idade negra da anestesia obstétrica.

Entre 1940 e 1950 foram introduzidos, além de alguns anestésicos locais (lidocaína e cloroprocaína), as técnicas de administração contínuas. Assim, iniciou-se a era da analgesia espinhal para a obstetrícia. Os primeiros cateteres utilizados foram os ureterais. Somente em 1962, Lee (68) introduziu o primeiro cateter atraumático de orifício lateral. No Brasil, o primeiro relato de analgesia com cateter peridural lombar data de 1962, quando Reis Júnior utilizou o cateter de polietileno. Em 1959, Leme e Ribeiro publicaram resultados obtidos em 358 anestésias peridurais sacrais, no período entre 1950 e 1955. A descoberta, em 1960, da bupivacaína contribuiu para o aprimoramento da analgesia, por não produzir efeitos colaterais para o conceito e apresentar a propriedade do bloqueio diferencial, isto é, bloquear com maior intensidade as fibras sensitivas do que as motoras.

O marco decisivo para o avanço da analgesia, especialmente a obstétrica, foi a descoberta dos receptores opióides, em 1970. Este fato contribuiu para transformar a anestesia em analgesia de parto. A associação de opióides com pequenas doses de anestésico local promove analgesia eficaz e discreto bloqueio motor, permitindo a deambulação, tanto na técnica de bloqueio combinado raquiperidural, quanto na peridural contínua.

À semelhança dos demais países, a técnica de anestesia regional passou a ser domínio dos anesthesiologistas brasileiros a partir da década de 1980. Desse período em diante, a analgesia de parto foi realizada pela técnica peridural lombar em administração única ou contínua. No início por falta de domínio da técnica ou em razão da dificuldade de dispor de cateter peridural, eram administrados grandes volumes de bupivacaína em dose única, o que comprometia a evolução do parto. Isso repercutiu negativamente, dificultando a implantação da analgesia de parto em muitos serviços.

Em 1990, a baixa concentração dos anestésicos locais associados a opióides lipofílicos (fentanil ou sufentanil) passou a ser dominante entre os anestesistas obstétricos. A partir do ano 2000, além do domínio da analgesia peridural contínua, a técnica combinada raquiperidural passou a fazer parte da analgesia de parto de maneira universalizada.

2.7 Técnicas de analgesia de parto

A analgesia para o parto vaginal visa minimizar a dor, a ansiedade materna e suas conseqüências sobre o feto. O momento adequado para a analgesia é aquele em que as pacientes a julguem necessária. Na realidade, a técnica analgésica é que deve ser adaptada ao momento em que a analgesia for requerida, garantindo conforto e segurança para a mãe e o bebê. No período de dilatação, três técnicas podem ser utilizadas: 1) Peridural lombar contínua: nesta técnica, os fármacos mais utilizados são bupivacaína nas concentrações de 0,0625%, 0,125% e 0,25% , ropivacaína nas concentrações de 0,1% e 0,2% e o fentanil na dose de 100 µg ou sufentanil na dose de 10 µg. 2) Analgesia combinada raquiperidural: os fármacos utilizados são sufentanil (2,5

a 5,0 µg) ou fentanil (10 a 25 µg) associados a 2,5 mg de bupivacaína hiperbárica ou isobárica a 0,5%. Os fármacos são administrados no espaço subaracnóideo e em seguida é feita a passagem do cateter peridural. A infusão contínua peridural é habitualmente feita com os fármacos descritos na técnica anterior, em velocidade de 6–12 ml/h.

3) Raquianestesia: esta técnica tem indicação restrita ao período expulsivo do trabalho de parto devido à sua duração limitada. O anestésico de escolha é a bupivacaína hiperbárica (2,5mg) associada ao opióide (sufentanil 2,5 a 5,0 µg ou fentanil 10 a 25 µg).

A técnica intravenosa é alternativa à realização da analgesia de parto, mas é restrita àquelas situações em que o bloqueio espinhal está contra-indicado. Os opióides administrados por via parenteral representam o grupo farmacológico mais freqüentemente utilizado como alternativa à analgesia de parto neuroaxial. A meperidina ainda é, provavelmente, o fármaco mais empregado, especialmente nas fases iniciais do trabalho de parto. Recentemente passou a ser investigada a utilização do remifentanil em analgesia de parto. Trata-se de um opióide que apresenta alta potência, baixa latência (90 segundos), meia-vida curta (3 minutos) e é metabolizado por esterases plasmáticas e teciduais. No entanto, precisa ser utilizado em bomba de infusão, e, sobretudo, as doses e as formas de administração (em *bolus* ou contínuo), ainda não são consensuais.

2.8 Analgesia de parto e cronofarmacologia

A eficácia dos anestésicos locais no espaço peridural para o trabalho de parto já foi estabelecida por numerosos estudos duplo-cegos, prospectivos e randomizados (17,

18, 35, 63). No entanto, mudanças temporais na cinética dos fármacos (anestésicos locais e opióides), tais como, diferenças na duração de ação, atribuídas à hora de administração em cirurgias ortodônticas e analgesia de pele com misturas eutéticas, têm sido demonstradas em animais e em humanos (69, 70). Em 2002, Debon *et al.* (35) avaliaram 194 mulheres no primeiro estágio de trabalho de parto. As pacientes foram distribuídas em quatro grupos: grupo 1 (1h e 1 min às 7h), grupo 2 (7h e 1 min às 13 h), grupo 3 (13 h e 1 min às 19 h) e grupo 4 (19h e 1 min à 1 h). Os autores demonstraram que a duração da analgesia peridural para trabalho de parto foi tempo-dependente, com importantes diferenças entre as fases noturnas e diurnas. A duração da analgesia foi 20–28% maior no período diurno. No entanto, os escores de dor na escala análogo-visual não foram diferentes nos diversos momentos do dia. É importante, porém, enfatizar que não foram controlados fatores obstétricos que poderiam influenciar na intensidade da dor, como ruptura de membranas, e nem foi considerado se o trabalho de parto foi espontâneo ou induzido farmacologicamente. Além disso, a população do estudo incluiu tanto nulíparas quanto múltiparas. Este é outro fator a ser levado em conta, pois a paridade pode afetar a percepção dolorosa e o ritmo circadiano de nascimento (20).

Os mesmos autores, em 2004, (17) estudaram o uso de sufentanil intratecal para analgesia do trabalho de parto. Houve uma média de duração da analgesia de $93 \pm 3,8$ min. Foram observados dois picos de duração: um próximo à meia-noite e outro próximo ao meio-dia. O estudo demonstrou variações de 30% no modelo temporal dentro do período do dia. Em pesquisa com características similares, Aya *et al.* (63), em 2004, avaliaram 222 pacientes em trabalho de parto. No entanto, para a análise, o ciclo

do dia foi dividido em quatro grupos. Os escores de dor mais baixos foram observados durante o período do dia e, na comparação entre os quatro grupos, os menores escores de dor foram registrados no período da manhã. Em um terceiro estudo (18), que envolveu 77 parturientes em trabalho de parto ativo, cuja analgesia consistiu na injeção de 20 µg de fentanil no espaço subaracnóideo e colocação de um cateter no espaço peridural a duração da analgesia de parto foi de 92 ± 34 min para o grupo do dia e de 67 ± 21 min para o grupo da noite. É importante ressaltar que houve apenas dois grupos, nos períodos compreendidos entre as 12 h e as 18 h (grupo do dia) e entre as 20 h e as 2 h (grupo da noite). Os resultados demonstraram ter havido uma diferença de 27% na duração da analgesia entre os dois períodos considerados.

A analgesia de parto é componente indissociável do parto humanizado sendo assim, é premente que se avalie com maior profundidade o perfil cronofarmacológico da analgesia de parto, tendo em conta o tempo de nascimento, pois este aspecto não foi explorado nos estudos mencionados.

Os mecanismos envolvidos na cronocinética e na cronodinâmica constituem um novo paradigma da farmacologia clínica, pois os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos não são influenciados somente pela meia-vida do fármaco, mas também pelo momento da administração. Quanto ao comportamento cronofarmacológico dos anestésicos locais, é de particular interesse avaliar o efeito cronoterapêutico de sua combinação com fentanil na analgesia de parto por raquiperidural, pois existem evidências, embora incipientes e com algumas controvérsias, de que sua eficácia e toxicidade são crono-dependentes. Esse aspecto reveste-se de importância clínica, pois os critérios usados na seleção do anestésico local e opióide são parâmetros como latência, meia-vida, grau de bloqueio diferencial sensitivo-motor e toxicidade. Contudo, as evidências apontam que a eficácia e a efetividade podem também estarem vinculadas ao momento da administração. Nos estudos apresentados (17, 18, 35, 63) foram avaliados o comportamento cronofarmacológico isolado dos anestésicos locais e dos opióides, mas o comportamento da associação fentanil e bupivacaína ainda não foi explorado. Além disso, a falta de evidências sobre a relação entre a cronofarmacologia da analgesia de parto e o curso do trabalho de parto, desde a analgesia até o nascimento.

É nessa lacuna que se insere o presente estudo. A evolução da cronoterapêutica em uma área como a analgesia obstétrica, de amplo espectro clínico e validade clínica inegável, é muito importante, uma vez que as pacientes obstétricas são mais suscetíveis ao efeito tóxico dos fármacos. É imprescindível, também, aprofundar o estudo nessa área clínica, objetivando aumentar a eficácia terapêutica. É essencial, ainda, que se considere na análise dessa relação tempo-dependente o curso do trabalho de parto,

pois é determinante indissociável do nível de dor e da demanda de analgésicos.

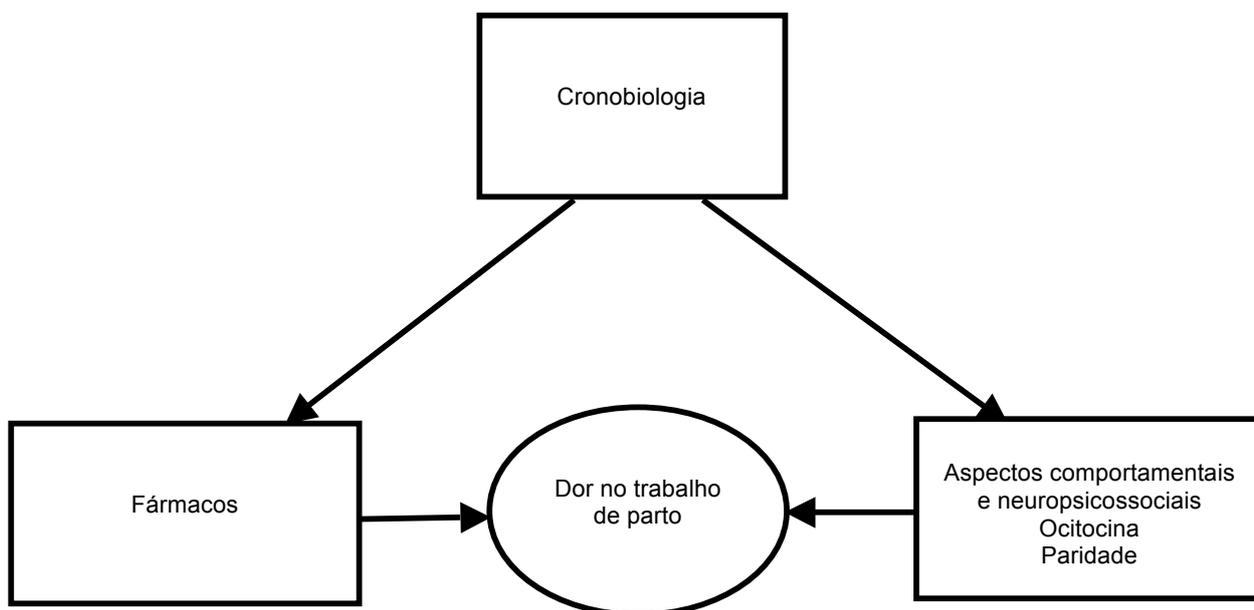
Estudos apontam que a dor do trabalho de parto, em primíparas, sem preparo, é quase comparável à da amputação de um dedo sem anestesia (71). Sabe-se que vários fatores influenciam na percepção e na intensidade da dor, dentre eles: a paridade, a idade materna, o peso dos bebês, a dilatação do colo uterino e a hora em que o parto ocorre. A indicação da analgesia baseia-se na intensidade da dor.

As técnicas analgésicas regionais (raquiperidural) são muito eficazes e largamente utilizadas e recomendadas. Técnicas regionais provêm analgesia e ao mesmo tempo possibilitam que a paciente se mantenha acordada e participativa no trabalho de parto e no nascimento do bebê. A diminuição das catecolaminas maternas após a analgesia melhora a perfusão útero-placentária, oferecendo benefícios tanto para mãe como para o feto. Há trabalhos que demonstram que a analgesia de parto exhibe um modelo temporal com importantes diferenças entre as fases noturnas e diurnas. A não consideração das condições cronobiológicas nos estudos com analgesia de parto pode acarretar um significativo viés estatístico.

Neste estudo buscou-se uma amostra homogênea, composta de pacientes em trabalho de parto submetidas à analgesia obstétrica raquiperidural, com controle de múltiplos fatores potencialmente confundidores, para avaliar de maneira independente o impacto da cronofarmacologia na analgesia de parto, com o uso combinado de fentanil e bupivacaína levando em consideração o efeito dessa analgesia desde o momento de administração no espaço subaracnóideo até o nascimento. (Fig.2)

Figura 2. Modelo conceitual das relações entre fármacos, dor no trabalho de parto e efeito tempo-dependente.

Modelo Conceitual



5. 1 Objetivo geral

Avaliar o efeito tempo-dependente da analgesia de parto por via raquiperidural com fentanil (25 µg) associado a bupivacaína a 0,5% hiperbárica (2,5mg).

5. 2 Objetivos específicos

Avaliar o efeito tempo-dependente de fentanil associado a bupivacaína hiperbárica na analgesia obstétrica RP, nos seguintes desfechos:

- Magnitude de resposta analgésica no curso do dia, pelos escores da EAV e tempo até a primeira demanda de analgésico suplementar por ACP.
- Quantidade de analgésico suplementar no curso da analgesia de parto, tendo em conta o período de administração da analgesia RP.
- Correlação entre a periodicidade da administração da analgesia RP e o tempo até o nascimento.

- 1 Marques N, Menna-Barreto L. Cronobiologia: princípios e aplicações. 3a ed. São Paulo: EDUSP 2003.
- 2 Labrecque G, Vanier M-C. Rhythms, pain and pain management. In: Redfern P, ed. Chronotherapeutics. London: Pharmaceutical Press 2003:212-33.
- 3 Lemmer B, Nold G, Behne S, Kaiser R. Chronopharmacokinetics and cardiovascular effects of nifedipine. Chronobiol Int. 1991;8:485-94.
- 4 Lemmer B. The chronopharmacology of cardiovascular medications. Ann Rev Chronopharmacol 1986;2:199-228.
- 5 Lemmer B, Bathe K, Lang P-H, Neumann G, Winkler H. Chronopharmacology of β -adrenoceptor blocking drugs: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in rats. J Amer Coll Toxicol 1983;2:347-58.
- 6 Walker CA, Owasoyo JO. The influence of serotonin, GABA and DL-dopa on the circadian rhythm in the toxicity of picrotoxin, pentylenetetrazol and phenobarbital in mice. Int J Chronobiol. 1974;2:125-30.
- 7 Ohdo S, Nakano S, Ogawa N. Chronopharmacological study of sodium valproate in mice: dose-concentration-response relationship. Jpn J Pharmacol. 1988;47:11-9.
- 8 Ohdo S, Grass GM, Lee VH. Improving the ocular to systemic ratio of topical timolol by varying the dosing time. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991;32:2790-8.
- 9 Ohdo S, Ogawa N, Nakano S, Higuchi S. Influence of feeding schedule on the chronopharmacological aspects of sodium valproate in mice. J Pharmacol Exp Ther. 1996;278:74-81.
- 10 Ohdo S, Makinosumi T, Ishizaki T, Yukawa E, Higuchi S, Nakano S, et al. Cell

cycle-dependent chronotoxicity of irinotecan hydrochloride in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;283:1383–8.

11 Ohdo S, Arata N, Furukubo T, Yukawa E, Higuchi S, Nakano S, et al. Chronopharmacology of granulocyte colony-stimulating factor in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;285:242–6.

12 Ohdo S, Koyanagi S, Suyama H, Higuchi S, Aramaki H. Changing the dosing schedule minimizes the disruptive effects of interferon on clock function. *Nat Med.* 2001;7:356–60.

13 Koyanagi S, Ohdo S. Alteration of intrinsic biological rhythms during interferon treatment and its possible mechanism. *Mol Pharmacol.* 2002;62:1393–9.

14 Frederickson RC, Burgis V, Edwards JD. Hyperalgesia induced by naloxone follows diurnal rhythm in responsivity to painful stimuli. *Science.* 1977;198:756–8.

15 Davis GC, Buchsbaum MS, Bunney WE, Jr. Naloxone decreases diurnal variation in pain sensitivity and somatosensory evoked potentials. *Life Sci.* 1978;23:1449–59.

16 Labrecque G, Vanier MC. Biological rhythms in pain and in the effects of opioid analgesics. *Pharmacol Ther.* 1995;68:129–47.

17 Debon R, Boselli E, Guyot R, Allaouchiche B, Lemmer B, Chassard D. Chronopharmacology of intrathecal sufentanil for labor analgesia: daily variations in duration of action. *Anesthesiology.* 2004;101:978–82.

18 Pan PH, Lee S, Harris L. Chronobiology of subarachnoid fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiology.* 2005;103:595–9.

19 Yerushalmy J. Neonatal mortality by order of birth and age of parents. *Am J Hyg.* 1938;28:244–70.

- 20 Malek J. The manifestation of biological rhythms in delivery. *Gynaecologia*. 1952;133:365-72.
- 21 Smolensky M, Halberg F, Sargent F. Chronobiology of the life sequence. In: Ito, Ogata, Yoshimura, eds. *Advances in Climatic Physiology*. Tokyo: Igaku Shoin 1972:281-318.
- 22 Panduro-Baron G, Gonzalez-Moreno J, Hernandez-Figueroa E. The biorhythm of birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 1994;45:283-4.
- 23 Virey JJ. Ephémérides de la vie humaine ou recherches sur la révolution journalière et les périodicité de ses phénomènes dans la santé et les maladies [These de la Faculté de Médecine]. Paris; 1814.
- 24 Reinberg A, Halberg F. Circadian chronopharmacology. *Annu Rev Pharmacol*. 1971;11:455-92.
- 25 Radzialowski FM, Bousquet WF. Daily rhythmic variation in hepatic drug metabolism in the rat and mouse. *J Pharmacol Exp Ther*. 1968;163:229-38.
- 26 Wirz-Justice A. Circadian rhythms in mammalian neurotransmitter receptors. *Prog Neurobiol*. 1987;29:219-59.
- 27 Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res*. 1972;42:201-6.
- 28 Madrid JA, Lama ARd. *Cronobiología: Básica y clínica*. Madrid: Editec@Red 2006.
- 29 Vale Nbd, Menezes AL, Capriglione M. Cronofarmacología e anestesiología. *Rev bras anesthesiol*. 1990;40:29-37.
- 30 Bruguerolle B, Valli M, Bouyard L, Jadot G, Bouyard P. Effect of the hour of administration on the pharmacokinetics of lidocaine in the rat. *Eur J Drug Metab*

Pharmacokinet. 1983;8:233–8.

31 Reinberg A, Smolensky MH. Biological Rhythms and Medicine: Cellular, Metabolic, Physiopathologic, and Pharmacologic Aspects. Berlin: Springer-Verlag 1983.

32 Moore-Ede MC, Czeisler CA, Richardson GS. Circadian time keeping in health and disease. Part 2. Clinical implications of circadian rhythmicity. N Engl J Med. 1983;309:530–6.

33 Reinberg AE. Concepts in chronopharmacology. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1992;32:51–66.

34 Baraldo M. The influence of circadian rhythms on the kinetics of drugs in humans. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008;4:175–92.

35 Debon R, Chassard D, Duflo F, Boselli E, Bryssine B, Allaouchiche B. Chronobiology of epidural ropivacaine: variations in the duration of action related to the hour of administration. Anesthesiology. 2002;96:542–5.

36 Reinberg A, Reinberg MA. Circadian changes of the duration of action of local anaesthetic agents. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1977;297:149–52.

37 Oliverio A, Castellano C, Puglisi-Allegra S. Opiate analgesia: evidence for circadian rhythms in mice. Brain Res. 1982;249:265–70.

38 Bruguerolle B, Labrecque G. Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy. Adv Drug Deliv Rev. 2007;59:883–95.

39 Lutsch EF, Morris RW. Effect of constant lighting on the morphine susceptibility rhythm. Experientia. 1972;28:673–4.

40 Kamerling SG, Hamra JG, Bagwell CA. Naloxone-induced abdominal distress in the horse. Equine Vet J. 1990;22:241–3.

- 41 Graves DA, Batenhorst RL, Bennett RL, Wettstein JG, Griffen WO, Wright BD, et al. Morphine requirements using patient-controlled analgesia: influence of diurnal variation and morbid obesity. *Clin Pharm.* 1983;2:49-53.
- 42 Auvil-Novak SE, Novak R, Smolensky MH, Kavanagh JJ, Kwan JW, Wharthon JT. Twenty-four hour variation in self-administration of morphine sulfate and hydromorphone by postsurgical gynecologic cancer patient. *Ann Rev Chronopharmacol.* 1988;5:343-6.
- 43 Auvil-Novak SE, Novak R, Smolensky MH, Morris MM, Kwan JW. Temporal variation in the self-administration of morphine sulfate via patient-controlled analgesia in postoperative gynecologic cancer patient. *Ann Rev Chronopharmacol.* 1990;7:253-6.
- 44 Labrecque G, Lepage-Savary D, Poulin E. Time-dependent variation in morphine-induced analgesia. *Ann Rev Chronopharmacol.* 1988;5:135-8.
- 45 Anastasopoulou-Sampani D, Sampanis E, Karargiris G. The need for analgesia in elective cholecystectomies influenced by the time of day the operation is performed *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996;40:955.
- 46 Citron M, Kaira J, Seltzer V, Hoffman M, M.Walczak. Patient-controlled analgesia for cancer pain: a long term study of inpatient and outpatient use. *Cancer Investig.* 2002;10:335-41.
- 47 Rasmussen NA, Farr LA. Effects of morphine and time of day on pain and beta-endorphin. *Biol Res Nurs.* 2003;5:105-16.
- 48 Gourlay GK, Plummer JL, Cherry DA. Chronopharmacokinetic variability in plasma morphine concentrations following oral doses of morphine solution. *Pain.* 1995;61:375-81.

- 49 Hummel T, Kraetsch HG, Lotsch J, Hepper M, Liefhold J, Kobal G. Analgesic effects of dihydrocodeine and tramadol when administered either in the morning or evening. *Chronobiol Int.* 1995;12: 62–72.
- 50 Cervero F, Laird JM. From acute to chronic pain: mechanisms and hypotheses. *Prog Brain Res.* 1996;110:3–15.
- 51 Light AR, Perl ER. Spinal termination of functionally identified primary afferent neurons with slowly conducting myelinated fibers. *J Comp Neurol.* 1979;186:133–50.
- 52 Stamford JA. Descending control of pain. *Br J Anaesth.* 1995;75:217–27.
- 53 Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain.* 1995;60:3–38.
- 54 Chapman CR. Limbic processes and the affective dimension of pain. *Prog Brain Res.* 1996;110:63–81.
- 55 Kowanko IC, Pownall R, Knapp MS, Swannell AJ, Mahoney PG. Circadian variations in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in the therapeutic effectiveness of flurbiprofen at different times of day. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;11:477–84.
- 56 Cutolo M, Masi AT. Circadian rhythms and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:115–29, ix–x.
- 57 Levi F, Le Louarn C, Reinberg A. Timing optimizes sustained-release indomethacin treatment of osteoarthritis. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;37:77–84.
- 58 Bellamy N, Sothorn RB, Campbell J. Rhythmic variations in pain perception in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 1990;17:364–72.
- 59 Gobel H, Cordes P. Circadian variation of pain sensitivity in pericranial musculature. *Headache.* 1990;30:418–22.

- 60 Koch HJ, Raschka C. Diurnal variation of pain perception in young volunteers using the tourniquet pain model. *Chronobiol Int.* 2004;21:171-3.
- 61 Manfredini R, Gallerani M, Cecilia O, Boari B, Fersini C, Portaluppi F. Circadian pattern in occurrence of renal colic in an emergency department: analysis of patients' notes. *Bmj.* 2002;324:767.
- 62 Boari B, Manfredini R. [Circadian rhythm and renal colic]. *Recenti Prog Med.* 2003;94:191-3.
- 63 Aya AG, Vialles N, Mangin R, Robert C, Ferrer JM, Ripart J, et al. Chronobiology of labour pain perception: an observational study. *Br J Anaesth.* 2004;93:451-3.
- 64 Caton D. The history of obstetric anesthesia. . In: Chesnut D, ed. *Obstetric anesthesia: principles and practice.* St Louis: Mobby 1999:3-13.
- 65 Cohen S. Strategies for labor pain relief--past, present and future. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1997;110:17-21.
- 66 Tunstall ME. Obstetric analgesia. The use of a fixed nitrous oxide and oxygen mixture from one cylinder. *Lancet.* 1961;2:964.
- 67 Yamashita AM. Analgesia e anestesia para o parto vaginal. In: Yamashita AM, Gozzani JL, eds. *Anestesia em Obstetricia.* 2a ed. São Paulo: Atheneu 2007:73-96.
- 68 Lee JA. A new catheter for continuous extradural analgesia. *Anaesthesia.* 1962;17:248-50.
- 69 Bruguerolle B, Giaufre E, Prat M. Temporal variations in transcutaneous passage of drugs: the example of lidocaine in children and in rats. *Chronobiol Int.* 1991;8:277-82.
- 70 Bruguerolle B, Isnardon R, . Daily variations in plasma levels of lidocaine during

local anaesthesia in dental practice. *Ther Drug Monit.* 1985;7:369-70.

71 Melzack R. The myth of painless childbirth (the John J. Bonica lecture). *Pain.* 1984;19:321-37.

72 Pang CS, Tsang SF, Yang JC. Effects of melatonin, morphine and diazepam on formalin-induced nociception in mice. *Life Sci.* 2001;68:943-51.

73 Caumo W, Levandovski R, Hidalgo MP. Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pain.* 2008;in press.

74 Caumo W, Torres F, Moreira NL, Jr., Auzani JA, Monteiro CA, Londero G, et al. The clinical impact of preoperative melatonin on postoperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg.* 2007;105:1263-71, table of contents.

75 Lee KA, Gay CL. Sleep in late pregnancy predicts length of labor and type of delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:2041-6.

Effect of circadian rhythm on combined spinal-epidural labour analgesia and time to birth**Waleska Schneider Vieira,^{1,2} Maria Paz Loayza Hidalgo,^{1,4} Wolnei Caumo^{1,2,3}**

¹Post-Graduation Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); ²Anesthetist, Anesthesia and Perioperative Medicine Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); ³Pharmacology Department, Instituto de Ciências Básicas da Saúde of UFRGS; ⁴Department of Psychiatry, School of Medicine, UFRGS; Psychiatric Service of Hospital Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil); Porto Alegre, Brazil

From the Post-Graduation Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

Short running title: Circadian effect on spinal labour analgesia

Conflict of Interest: There was no financial relationship between any of the authors or any commercial interest in the outcome of this study.

Address for correspondence and reprint requests:

Wolnei Caumo, MD, PhD

Coronel Corte Real, 295

Bairro Petropolis

CEP: 90630-008 –

Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: +55-51-30237448

Fax: +55-51-33339733

E-mail: caumo@cpovo.net

Background: A circadian rhythm of combined spinal-epidural (CSE) labour analgesia has been demonstrated. However, its effect on time to birth has not been previously considered. Thus, we evaluated the variations in the circadian pattern of CSE labour analgesia with fentanyl combined with bupivacaine and its correlation with time to birth.

Methods: This prospective cohort included 41 healthy, nulliparous women, in the first stage of labour. They had an epidural catheter to use additional analgesia by PCA (patient-controlled analgesia) if their pain relief was unsatisfactory. For the analysis, the day was divided into three periods: night (10:00 p.m to 5:59 a.m), morning (6:00 a.m. to 1:59 p.m) and afternoon (2:00 p.m to 9:59 p.m).

Results: When CSE analgesia was given in the afternoon compared with the night and morning periods, there was a respective reduction of 39.40% and 42.03% in the analgesic effect assessed by the percent pain relief. Also, in the afternoon the time to first demand for additional analgesia and the time to birth were shorter. The determination coefficient (r^2) demonstrated that the time to birth accounted for 46% of the fluctuation in the circadian pattern of the percent pain relief, 44% in the duration of intrathecal analgesia and 64% in the additional analgesic demanded.

Conclusion: CSE analgesia with fentanyl combined plus bupivacaine has a circadian rhythm expressed by percent pain relief, duration of spinal analgesia and demand for additional analgesia. However, part of the fluctuation in this rhythmic pattern was because of time to birth.

Key-words: Chronobiology; pain; labour; analgesia; PCA

The rhythms in pain sensitivity and of μ -opioid receptor function have been demonstrated⁷⁻⁹. Also, a previous investigation¹⁰ reported that the analgesic duration of 10 μ g sufentanil intrathecally in parturients in active labour has one peak near midday and another close to noon. In another report¹¹, the analgesic duration of intrathecal fentanyl was longer during the day. However, in the above studies, the circadian rhythm of the hour of birth was not considered¹²⁻¹⁵, an important potential confounding factor when the aim of the study is to assess the circadian pattern of labour analgesia. According to a previous report, the peak time for hour of labour was 2:25 p.m. in primiparous and 8:34 a.m. in multiparous women¹⁵. Therefore, the effect of time-dependency of labour analgesia needs to be more deeply explored to determine the effect of time of day that the analgesia was given on the time to birth.

Thus, this study assessed the variations in the circadian pattern of intrathecal labour analgesia with fentanyl combined with bupivacaine by percent pain relief, duration of intrathecal analgesia and demand for additional analgesia. Also, we determined the correlation between circadian rhythm of combined spinal-epidural (CSE) labour analgesia and the time to birth.

METHODS

The protocol of this prospective cohort study was approved by the ethics committee at the institution in which the work was carried out. Written informed consent was obtained from all patients. We enrolled 41 women with American Society of Anesthesiologists physical status class I, nulliparous ([Table 1](#)), with a singleton pregnancy and vertex presentation, of at least 37 weeks of gestation. Each woman was in the first stage of labour and required CSE analgesia. Only patients with uncomplicated pregnancies, cervical dilatation of 3-5 cm, and normal foetal heart rate tracings were enrolled. We excluded patients receiving antihypertensive drugs and patients who had already received opioid analgesia or oxytocin during this labour.

All parturients received an intravenous infusion of 500 ml saline over 10 min before induction of CSE analgesia. With the patient placed in sitting position, a 27-gauge pencil-point spinal needle was used to give an intrathecal injection of fentanyl 25 µg (prepared with a 1-ml tuberculin syringe), mixed with 0.5 ml of 0.5% hyperbaric bupivacaine (2.5 mg) in a total volume of 1 ml. Cerebrospinal fluid (CSF) was confirmed with aspiration before and after injection. Included in the study were only those patients with CSF return both before and after subarachnoid injection. After removal of the spinal needle, the epidural was cannulated at L2-L3 or L3-4 using the loss of resistance technique, and a 16-gauge catheter was inserted. The epidural catheter was secured with tape and it was confirmed that there was no blood or CSF return from aspiration of the catheter. The epidural catheter remained untested until the patient requested additional analgesia. The parturient was then repositioned to lie with a left lateral tilt and connected to a PCA (patient-controlled analgesia) epidural to request additional analgesia (8 ml 0.1% ropivacaine plus 16 µg of fentanyl) as a bolus if the pain relief was unsatisfactory with a 15-min lockout. If the patient's pain was unrelieved after the administration of two boluses, then 20 mg of 0.2% ropivacaine was given (10 ml). PCA was maintained until delivery or cesarean section. Analgesic consumption was measured by recording the amount of ropivacaine and fentanyl used via PCA plus the bolus doses. No other pain medication was allowed. All analgesia was performed by the same experienced attending anaesthesiologist (who had performed more than

1000 obstetric analgesia procedures). The staff providing instructions on PCA and the anaesthesiologist were blinded to the hypothesis of the study.

Arterial pressure and heart rate were monitored using a noninvasive monitor before injection, every 5 min during the first 30 min, and every 15 min thereafter. Only some of the time points are noted in this article, consisting of measurement before the first top-up injection, at 15 min and at 30 min after spinal analgesia. All patients received an infusion of oxytocin after 30 min of intrathecal analgesia.

The main outcomes were the circadian rhythm of the intrathecal analgesia assessed by the percent pain relief by the pain scores reported on VAS, duration of the intrathecal analgesia and demand for additional analgesia. The main factors of interest were the time of day that the CSE was given and the time to birth after CSE analgesia.

The assessment of pain was made on a visual linear analog scale of pain intensity at the same time intervals. Each patient was presented with a 10-cm long line and was told that the left end represented no pain (zero) and the right end represented the worst pain imaginable (10 cm). They were then asked to make a mark on the line to indicate the intensity of their pain on baseline (immediately before intrathecal injections), and afterward the pain assessment was carried out at every 30 min throughout the study period. Since pain is a subjective experience, to calibrate the changes to the baseline at thirty minutes after CSE analgesia, we considered the efficiency of the treatment (percent pain relief) 30 min after CSE analgesia according to the following equation: [pain intensity on VAS (before CSE analgesia (P_i)) minus [VAS pain (30 min after CSE analgesia)] divided by VAS_{P_i} multiplied by 100.

The duration of analgesia was defined as the interval between intrathecal injections and time of first request for epidural analgesia. The time to birth after CSE analgesia was assessed in minutes. The additional analgesia demand was recording by the PCA or in boluses.

A 10-cm VAS was used to assess pruritus and sleepiness. Scores ranged from zero (absence of symptom) to 10 (maximum symptom). Furthermore, after delivery the satisfaction with pain management was assessed by the same method, and scores ranged from zero (very dissatisfied) to 100 (very satisfied). Pruritus and sleepiness were assessed 30 min after intrathecal

analgesia, and a second assessment of pruritus was obtained 60 min after CSE analgesia.

STATISTICAL ANALYSIS

For statistical analysis, the parturients comprised three groups corresponding to three periods of the day in accordance with the rhythmic pattern demonstrated in previous studies with local anesthetic epidural and spinal sufentanil^{10 16}. Thus, the day was divided into three periods: night (10:00 p.m. to 5:59 a.m.), morning (6:00a.m. to 1:59 p.m.) and afternoon (2:00 p.m to 9:59 p.m.). This strategy was used because in the studies cited above there was a rhythmic variation in analgesia duration over the course of the day with a peak effect (acrophase) near midnight (0:31 a.m.) and a second peak effect near noon (12:31 p.m.). After first checking assumptions of normality by skewness and Kurtosis tests, the variables (percent pain relief, duration of intrathecal analgesia, demand for additional analgesia and time to birth) were compared between the periods of day (night, morning and afternoon) by analysis of variance (ANOVA) followed by Bonferroni's *post hoc* test. Consistent with a prospective and descriptive study, a power analysis for the intergroup mean difference (Table 2) was subsequently carried out to determine the relevance of the results. In all comparisons, it was higher than 80%, 2-tailed test with an error of 0.05. The categorical data were examined by the χ^2 or Fisher's exact test.

The correlation between the percent pain relief 30 min after CSE analgesia and the sleepiness level was assessed by the Pearson correlation coefficient (r). The circadian distribution was determined at 4-h time intervals (Figures 1A, 1B and 2). The strength of the linear association between the dependent variables (percent pain relief 30 min after CSE analgesia, duration of intrathecal analgesia and demand for additional analgesia) and independent variables (time to birth after CSE analgesia and period of the day that CSE was given) was demonstrated by the coefficient of determination (r^2) of the residual standard error (RSE) with 95% confidence interval (CI) of the slope of the regression line. This coefficient demonstrates the proportion of the variance (fluctuation) of the dependent variable determined by the independent variables and measure of how well the regression line represents the data^{34 35}. In the current study, the estimated power for all r^2 was higher than 80% (with a two-tailed α level of 0.05)¹⁷.

RESULTS

The characteristics of the patients were similar for the three different groups who received analgesia during the night, morning or afternoon (Table 1). Nineteen percent of patients required cesarean section.

The pain score on VAS at baseline, the analgesic effect reported on VAS, the duration of intrathecal analgesia, the additional analgesic demand and the time to birth are presented in Table 2. When CSE analgesia was given in the afternoon compared with the night and morning periods, there was a respective reduction of 39.40% [95% confidence interval (CI); 12.65 to 66.15] and 42.03% (95% CI, 10.98 to 73.17) in the analgesic effect assessed by the percent pain relief.

The rhythm of the analgesic effect assessed by the percent pain relief observed on VAS during the 24 h of the day is presented in Figure 1A. This circadian rhythm is linked to the circadian pattern of the hour of birth (Figure 1B). The proportion of the fluctuation of circadian pattern of the percent pain relief accounted by the time to birth was 46% [$r^2=0.46$ ($P=0.00$; 95% CI, 17.7 to 67.2)]. However, sleepiness was not correlated with the percent pain relief 30 min after CSE analgesia $r=-0.02$; [$P=0.93$; 95% CI, -0.32 to 0.28].

The circadian pattern of the duration of intrathecal analgesia is presented in Figure 2. There were two peaks which had a mean analgesia duration of 85.00 ± 62.64 min, while trough periods lasted 41.87 ± 26.68 min. The proportion of the fluctuation in this rhythm and in the rhythm of additional analgesic demand as a result of the time to birth was 44% [$r^2=0.44$ ($P=0.00$; 95% CI, 0.15 to 0.65)] and 64% [$r^2=0.63$ ($P=0.00$; 95% CI, 0.36 to 0.76)], respectively.

DISCUSSION

In the present study it is possible to observe that the rhythmic pattern of the analgesic effect induced by fentanyl combined with bupivacaine is similar to the sensitivity of mice to painful stimuli¹⁸⁻²⁰, and it is also in consonance with previous findings in animals where more intense analgesic response occurred when morphine was used at night²¹. However, to the best of our knowledge, this is the first clinical report that extends some literature data, providing additional evidence of the link between the time-dependent effects of labour analgesia and time to birth after CSE analgesia. Another important finding of this study was the discrepancy between the rhythm of labour analgesia assessed by the duration of intrathecal analgesia (Figure 2) and percent pain relief observed on VAS (Figure 1A). Even though an explanation for these findings is not clear, it is possible that the duration of intrathecal analgesia assessed by the time to first demand for additional analgesic may be more effective in expressing the variation in opioid effect over the day, while pain reported on VAS may be more rational to demonstrate the oscillations in pain during the active phase of labour. This hypothesis is supported by the present findings, since pain reported on VAS had the same circadian rhythm as the time to birth (Figures 1A and 1B). Furthermore, it is important to realize that the affective dimension and appraised meaning of pain, as well as beliefs about the etiology of pain, may be influenced by a complex interaction among several factors such as variations in the effect of drugs by rhythmic differences in the susceptibility or sensitivity of a target biosystem, pharmacokinetic properties, and the circadian pattern of labour, which was demonstrated some time ago^{12-15 22}.

Another confounding factor that could bias the assessment of pain at the different points in time of day may be the sleepiness level, which could be higher at night. Even though this hypothesis is biologically plausible, in the present report it did not correlate with the percent pain relief, possibly because of activation of the excitatory system that regulates sleep-awake when one is suffering pain³⁶. Additionally, other factors such as sleep deprivation, educational or socio-economic states (e.g., support from partner), anxiety, fear level and duration of labour^{12 23} may influence the labour analgesic effect. However, additional research is necessary to determine the actual mechanism that explains this result before conclusions can be drawn.

In this study, a rhythmic pattern was observed for first demand for additional analgesic dose, with two peaks occurring over the course of the day (Figure 2). This ultradian cycle (a cycle that is shorter than 24 h) is in consonance with a previous study that demonstrated the analgesic effect of spinal sufentanil for labour analgesia¹⁰. However, there is some contrast between our findings and a previous investigation that assessed spinal labour analgesia with fentanyl, which demonstrated a longer duration of labour analgesia when it was administered around midday¹¹. These discrepancies may be explained by methodological differences, such as the adjustment of the duration of intrathecal analgesia by the time to birth, exclusion of patients who reported pain on VAS higher than 20 mm 20 min after spinal analgesia, and the analysis of only two periods of the day.

Also, there may be additional mechanisms explaining the link between the analgesic time-dependent effect and the time of day that spinal analgesia was given. First, it may be caused by the higher concentrations of melatonin at night, which has a co-analgesic effect demonstrated in clinical studies^{24 25}. In view of this, it is possible that the hormonal melatonin message delivered by the pineal gland produces its analgesic effects mainly by the activation of MT₂ receptors located in primary afferent neurons²⁶ in the spinal cord²⁷. Its analgesic effect may add to the analgesic effect of opioids. On the other hand, these co-analgesic effects could not explain the second peak of analgesic effect observed during the day, but the higher concentrations of other antinociceptive hormones and peptides (ACTH, cortisol, and β -endorphin) in the morning could explain the greater reduction in the pain score reported on VAS (Figure 1A)²⁸. Third, the two peaks of the analgesic effect observed in this study (Figure 2) may also be attributed to a hybrid effect determined by the additive effect of the combination of bupivacaine with fentanyl. This hypothesis is plausible, since a previous study demonstrated that the maximal analgesic duration of epidural ropivacaine was around midday¹⁶. This effect may be explained by the sensitivity of sodium channels, which appears to be time-dependent over the course of the day^{29 30}. However, further studies are needed to explore these questions more deeply, because the design of this study did not allow us to establish a cause-effect type relationship.

Several methodological questions need to be addressed in the present study. First, we used

PCA analgesia to permit the use of additional analgesia at the moment at which the patient desired; this permits the control of one possible bias determined by the judgment of the staff to administer or not additional analgesic. Also, the VAS scores were reported as change in scores from baseline^{32 33}, because it probably allows for a better control of personal variability in self-reported measures. Second, to reduce the possible bias of cointerventions the attending staff and evaluators did not know the hypothesis of the study. Furthermore, the same anesthetist performed all analgesia procedures. Thus, bias here was unlikely; some unmeasured, confounding residual effects could have persisted, but it is unlikely that it would have changed the direction of the conclusion. Third, the time to birth was about 90 min longer when analgesia was at night and in the morning (Table 2). However, the mean of additional analgesic was just around 10 ml higher compared with those who received analgesia in the afternoon (Table 2). Thus, it may be assumed that the time to birth is one of multiple factors that account for the fluctuation of the circadian pattern of analgesic demand. Finally, the population included only nuliparous women who began labour spontaneously, and none were induced pharmacologically. Also, all patients began oxytocin after the assessment of the analgesic effect by VAS 30 min after CSE analgesia.

These results demonstrated that CSE labour analgesia with fentanyl combined with bupivacaine has a circadian rhythm expressed by percent pain relief, duration of spinal analgesia and demand for additional analgesia. However, part of the fluctuation of this rhythmic pattern was a result of time to birth.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported by the Postgraduate Research Group at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, and the Postgraduate Program in Medical Science, School of Medicine, and Federal University of Rio Grande do Sul.

REFERENCES

1. Lemmer B. Chronopharmacology: time, a key in drug treatment. *Ann Biol Clin (Paris)* 1994; **52**: 1-7
2. Walker CA, Owasoyo JO. The influence of serotonin, GABA and DL-dopa on the circadian rhythm in the toxicity of picrotoxin, pentylenetetrazol and phenobarbital in mice. *Int J Chronobiol* 1974; **2**: 125-30
3. Ohdo S, Nakano S, Ogawa N. Chronopharmacological study of sodium valproate in mice: dose-concentration-response relationship. *Jpn J Pharmacol* 1988; **47**: 11-9
4. Ohdo S, Ogawa N, Nakano S, Higuchi S. Influence of feeding schedule on the chronopharmacological aspects of sodium valproate in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; **278**: 74-81
5. Ohdo S, Arata N, Furukubo T, et al. Chronopharmacology of granulocyte colony-stimulating factor in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; **285**: 242-6
6. Koyanagi S, Ohdo S. Alteration of intrinsic biological rhythms during interferon treatment and its possible mechanism. *Mol Pharmacol* 2002; **62**: 1393-9
7. Frederickson RC, Burgis V, Edwards JD. Hyperalgesia induced by naloxone follows diurnal rhythm in responsivity to painful stimuli. *Science* 1977; **198**: 756-8
8. Davis GC, Buchsbaum MS, Bunney WE, Jr. Naloxone decreases diurnal variation in pain sensitivity and somatosensory evoked potentials. *Life Sci* 1978; **23**: 1449-59
9. Labrecque G, Vanier MC. Biological rhythms in pain and in the effects of opioid analgesics. *Pharmacol Ther* 1995; **68**: 129-47
10. Debon R, Boselli E, Guyot R, Allaouchiche B, Lemmer B, Chassard D. Chronopharmacology of intrathecal sufentanil for labour analgesia: daily variations in duration of action. *Anesthesiology* 2004; **101**: 978-82
11. Pan PH, Lee S, Harris L. Chronobiology of subarachnoid fentanyl for labour analgesia. *Anesthesiology* 2005; **103**: 595-9

12. Yerushalmy J. Neonatal mortality by order of birth and age of parents. *Am J Hyg* 1938; **28**: 244-70
13. Malek J. The manifestation of biological rhythms in delivery. *Gynaecologia* 1952; **133**: 365-72
14. Smolensky M, Halberg F, Sargent F. Chronobiology of the life sequence. In: Ito, Ogata, Yoshimura, eds. *Advances in Climatic Physiology*. Tokyo: Igaku Shoin, 1972: 281-318
15. Panduro-Baron G, Gonzalez-Moreno J, Hernandez-Figueroa E. The biorhythm of birth. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; **45**: 283-4
16. Debon R, Chassard D, Duflo F, Boselli E, Bryssine B, Allaouchiche B. Chronobiology of epidural ropivacaine: variations in the duration of action related to the hour of administration. *Anesthesiology* 2002; **96**: 542-5
17. Browner WS, Black D, Newman TB, Hulley SB. Estimating sample size and power. In: Hulley SB, Cummings SR, eds. *Designing clinical research*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1998: 139-58
18. Oliverio A, Castellano C, Puglisi-Allegra S. Opiate analgesia: evidence for circadian rhythms in mice. *Brain Res* 1982; **249**: 265-70
19. Kavaliers M, Hirst M. Daily rhythms of analgesia in mice: effects of age and photoperiod. *Brain Res* 1983; **279**: 387-93
20. Pang CS, Tsang SF, Yang JC. Effects of melatonin, morphine and diazepam on formalin-induced nociception in mice. *Life Sci* 2001; **68**: 943-51
21. Karakucuk EH, Yamanoglu T, Demire O, Bora N, Zengil H. Temporal variation in drug interaction between lithium and morphine-induced analgesia. *Chronobiology International* 2006; **23**: 675-82
22. Heres MH, Pel M, Borkent-Polet M, Treffers PE, Mirmiran M. The hour of birth: comparisons of circadian pattern between women cared for by midwives and obstetricians. *Midwifery* 2000; **16**: 173-6
23. Naaktgeboren C. The biology of childbirth. In: Chalmers I EM, Keirse MJNC, ed. *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*. Oxford OUP, 1989: 795-804

24. Caumo W, Torres F, Moreira NL, Jr., et al. The clinical impact of preoperative melatonin on postoperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2007; **105**: 1263-71, table of contents
25. Caumo W, Levandovski R, Hidalgo MP. Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pain* 2008; **in press**
26. Nosedá R, Hernández A, Valladares L, Mondaca M, Laurido C, Soto-Moyano R. Melatonin-induced inhibition of spinal cord synaptic potentiation in rats is MT2 receptor-dependent. *Neurosci Lett* 2004; **360**: 41-4
27. Ayar A, Martín DJ, Özcan M, Keleştimur H. Melatonin inhibits high voltage activated calcium currents in cultured rat dorsal root ganglion neurones. *Neurosci Lett* 2001; **313**: 73-7
28. Lindow SW, Newham A, Hendricks MS, Thompson JW, van der Spuy ZM. The 24-hour rhythm of oxytocin and beta-endorphin secretion in human pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; **45**: 443-6.
29. Bruguerolle B, Prat M. Circadian phase-dependent pharmacokinetics and acute toxicity of mepivacaine. *J Pharm Pharmacol* 1988; **40**: 592-4.
30. Reinberg A, Reinberg MA. Circadian changes of the duration of action of local anaesthetic agents. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1977; **297**: 149-52.
31. Aya AG, Vialles N, Mangin R, et al. Chronobiology of labour pain perception: an observational study. *Br J Anaesth* 2004; **93**: 451-3
32. Kain ZN, Sevarino F, Pincus S, et al. Attenuation of the preoperative stress response with midazolam: effects on postoperative outcomes. *Anesthesiology* 2000; **93**: 141-7
33. Hidalgo MP, Auzani JA, Rumpel LC, Moreira NL, Jr., Cursino AW, Caumo W. The clinical effect of small oral clonidine doses on perioperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2005; **100**: 795-802, table of contents
34. Casaleggio A, Rossi P, Malavasi V, Musso G, Oltrona L. Circadian variation in the occurrences of ventricular tachyarrhythmia: differences between coronary artery disease and dilated cardiomyopathy. *Computers in Cardiology*, 2007; 34:415-418.

35. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 7: Correlation and regression. *BMJ* 2003 ;7:451-9.
36. Moldofsky H (2001). Sleep and pain. *Sleep Medicine Reviews* 5:385-396.

Table 1. Patients' characteristics and arterial pressure, pruritus, sleepiness and satisfaction levels. Values are given as a mean or frequency (SD) (n=41).

Independent variable	Night (n=12)	Morning (n=15)	Afternoon (n=14)	F	P
	(10p.m. to 5:59a.m.)	(6:00a.m. to 1:59p.m.)	(2:00p.m. to 9:59p.m.)		
Age (years) †	22.45 ± 3.14	22.70 ± 3.82	22.61 ± 3.88	0.01	0.98
Weight (kg) †	72.06±6.00	74.6±10.34	72.38±10.12	0.22	0.79
Height (cm) †	160.1±5.25	162.3±5.97	160.3±6.09	0.48	0.61
Formal education (years) †	7.27± 3.00	7.27± 1.89	8.61± 2.84	0.31	0.73
Number of prenatal visits †	7.63±3.04	9.35±2.95	7.46±2.96	1.84	0.17
Time of pregnancy by ultrasonography (weeks) †	39.23±1.09	39.23±1.09	39.38±1.19	1.57	0.20
Number of cesarean sections‡	3 (30%)	4 (20%)	1 (9.1%)	—	0.23
Arterial pressure (mmHg) before analgesia†	83.00±6.07	88.09±9.52	83.00±14.14	2.36	0.10
Arterial pressure (mmHg) 15 min after analgesia†	80.66±5.67	83.25±9.50	89.66±12.13	2.45	0.09
Arterial pressure (mmHg) 30 min after analgesia†	80.16±6.69	82.80±7.86	88.50±9.44	2.65	0.08
Pruritus reported on VAS (0-10cm) 30 min after analgesia †	4.09±2.67	2.90±2.76	2.69±2.94	0.86	0.43
Sleepiness reported on VAS (0-10cm) 30 min after analgesia †	5.39±3.33	6.45±3.07	4.58±3.30	1.27	0.29
Satisfaction with pain control †	9.82±0.15	9.84±0.15	9.93±0.07	2.52	0.09

‡= Mantel-Haenzel to compare frequencies

†= ANOVA to compare means ± standard deviation

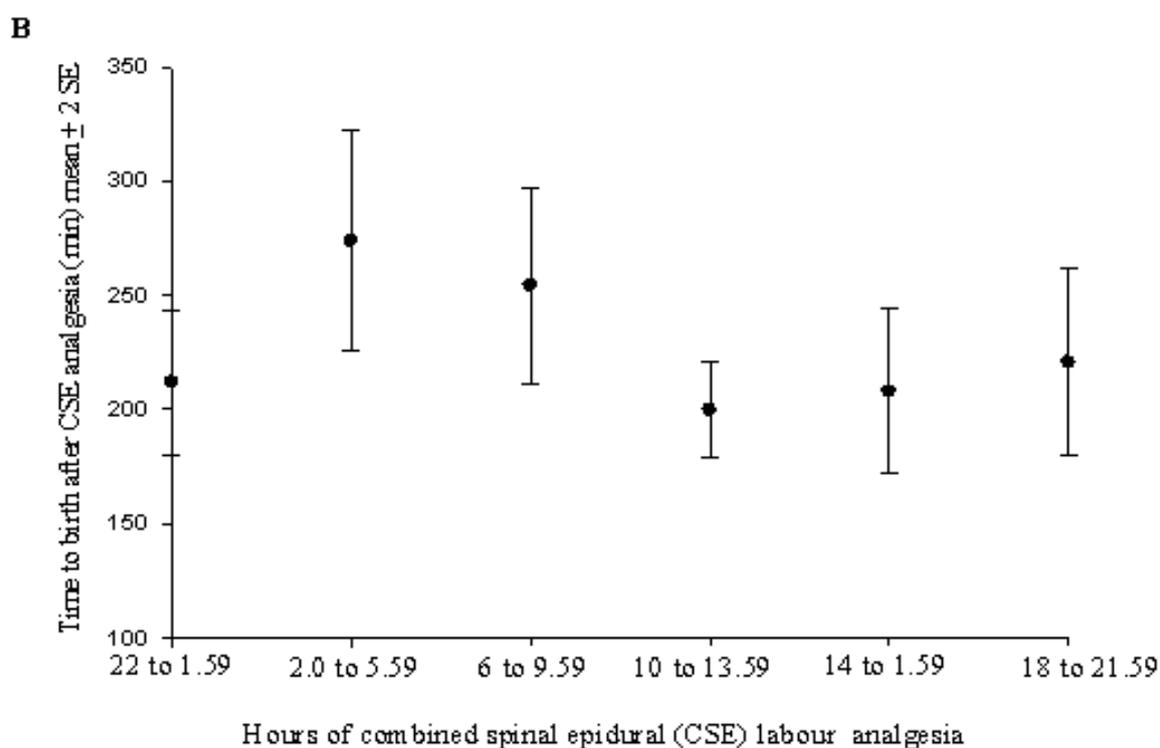
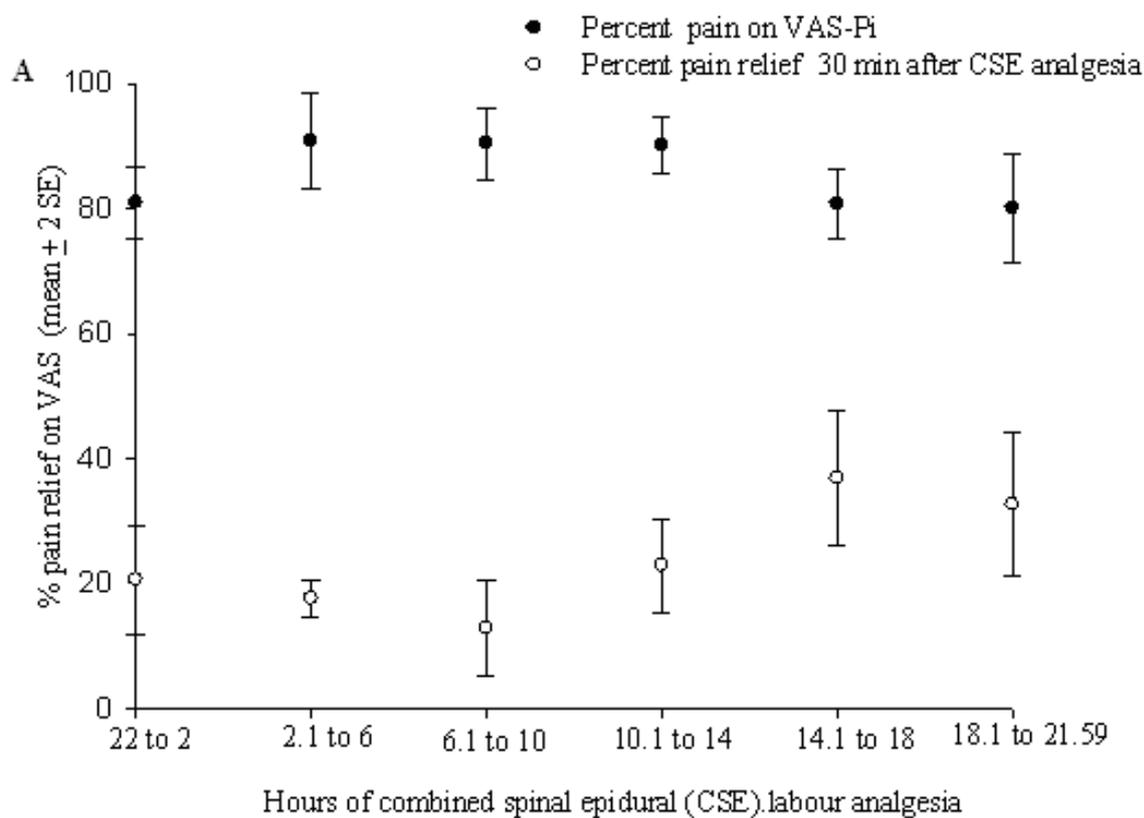
Table 2. Pain level, analgesic effect, additional analgesic demand and time to birth after CSF labour analgesia. Values are means (SD) (n=41).

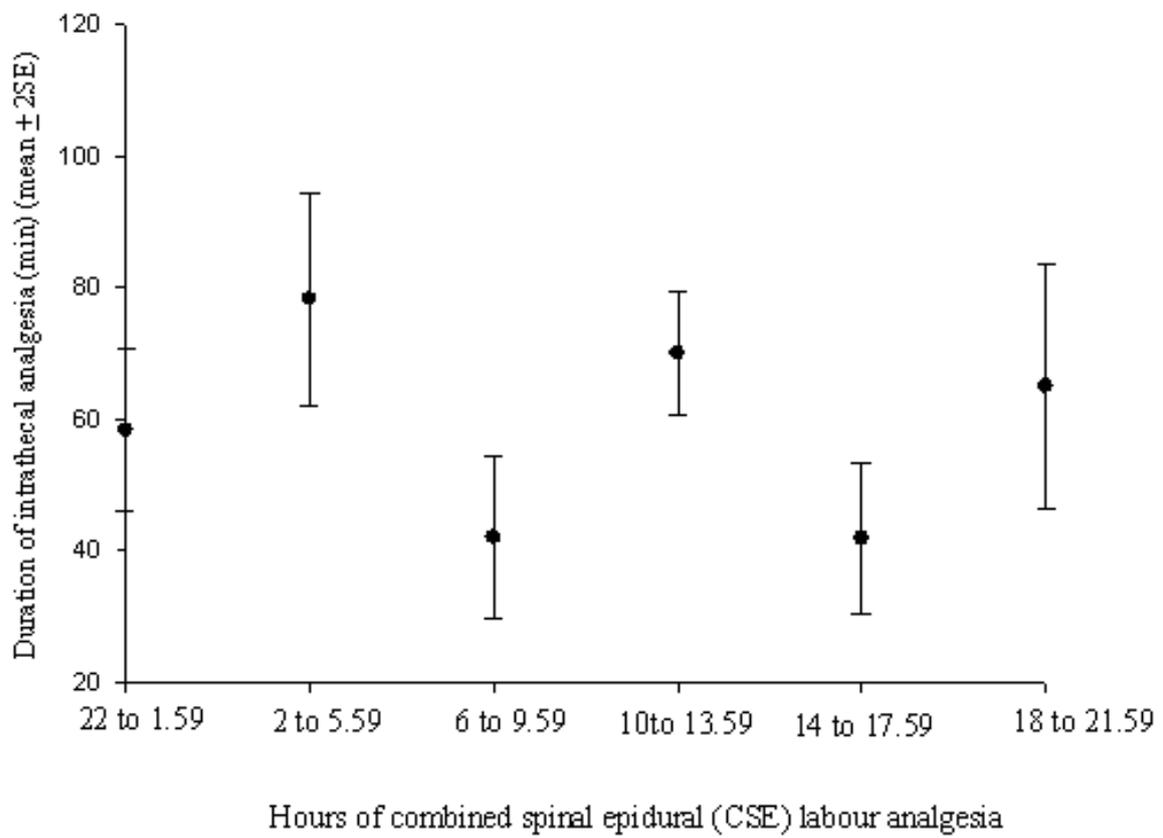
Characteristic	Evening (n=12)	Morning (n=15)	Afternoon (n=14)	F	P
	10 p.m. to 5:59a.m	6:00 a.m. to 1:59p.m.	2:00p.m. to 9:59 p.m.		
VAS score before CSE analgesia (0–10 cm)	9.25±1.41	9.13±1.44	8.73±1.70	0.39	0.67
Mean of percent pain relief 30 min					
after CSE analgesia	83.29±20.31 ^a	80.66±25.65 ^a	41.25±37.28 ^b	7.95	0.00*
Duration of intrathecal analgesia (min)	69.06±35.18 ^a	63.70±35.00 ^{a, b}	55.98±34.38 ^b	3.15	0.03*
Additional analgesic demand (ml)	26.18±8.07 ^a	26.35±11.92 ^a	16.00±5.65 ^b	5.39	0.00*
Time to birth after CSE analgesia (min)	252.90± 88.58 ^b	222.81±108.13 ^{b, a}	147.90± 62.92 ^a	3.66	0.03*

CSE (Combined spinal-epidural analgesia)

*P <0.05

Note- Different superscript (a, b) indicates significant difference between treatment groups using *post hoc analysis by Bonferroni test*





Legends of figures

Fig 1A. Mean VAS-Pi in percent for each of the indicated times of evaluation and mean of percent pain relief 30 min afterward. Data are presented as mean \pm SEM of these percentages for each 4-h time interval.

Fig 1B. Time to birth after CSE (spinal-epidural analgesia). Data are presented as mean \pm SEM of each 4-h time interval.

Fig 2. Duration of intrathecal analgesia. Data are presented as mean \pm SEM of each 4-h time interval.

Com base nos resultados deste estudo, as pacientes em analgesia de parto apresentaram diferenças relacionadas à dor e à duração da analgesia quando foram comparadas entre grupos submetidos à analgesia nos turnos da noite, manhã e tarde.

A correlação entre a maior duração do trabalho de parto após a analgesia até o nascimento e a maior redução da dor após a analgesia demonstra um nítido padrão circadiano.

Os dois picos apresentados nas 24 horas do dia em relação à primeira dose adicional feita pela bomba de ACP também reforçam a existência de um ritmo. Quanto menos tempo a paciente levou para pressionar o gatilho da bomba, menor foi também o tempo até o nascimento; aquelas que necessitaram de analgésicos com maior brevidade tiveram o trabalho de parto mais rápido. Além disso, quanto maior a duração do trabalho de parto, maior o número de gatilhos que as pacientes apertaram na bomba de ACP. Estes dados sugerem que as variações tempo-dependentes na percepção da dor podem ser relevantes na prática da anestesia obstétrica para adaptar o tratamento, alterando as doses das medicações e o momento de administração com o objetivo de minimizar os efeitos adversos e ampliar a eficácia dos medicamentos.

O presente estudo confirmou que a analgesia obstétrica apresenta um caráter tempo-dependente, que se manteve com o uso combinado de fentanil com bupivacaína. No entanto, os mecanismos fisiológicos que participam dessa resposta precisam ser mais bem compreendidos. Assim sendo, é de interesse particular do grupo de pesquisa em Cronobiologia Humana a investigação dos mecanismos neurofarmacológicos que integram essa resposta.

Essa perspectiva está inserida numa das linhas de pesquisa em curso na nossa equipe de trabalho sobre melatonina, dor e inflamação (72). Daí a razão do interesse enfático de estudos futuros sobre o papel dos níveis líquidos da melatonina na intensidade da resposta analgésica. Aqui também se insere a participação do sistema opióide, pois evidências têm apontado estreita interação entre os sistemas melatonérgico e opióide (73, 74). Em razão disso, o interesse pelos níveis líquidos de betaendorfinas, o que elucidaria possíveis mecanismos que integram o efeito sinérgico entre melatonina e opióides. Além disso, este estudo abre um campo de pesquisa sobre a sincronidade circadiana e a evolução do parto, já que tem sido observado que pacientes obstétricas com distúrbios do sono apresentaram trabalho de parto mais longo e maior incidência de cesarianas(75).

ANEXO 1 – CONSENTIMENTO INFORMADO

Número do protocolo: 470/04

INSTITUIÇÃO: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Pesquisadores responsáveis: Dr. Wolnei Caumo, Dra. Maria Paz Loayza Hidalgo e Dra. Waleska Schneider Vieira

Nome do paciente:_____

1. OBJETIVOS DESTE ESTUDO

A finalidade deste estudo é avaliar se a duração das medicações usadas para diminuir a dor do parto muda nas diferentes horas do dia.

2. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

A senhora terá de responder perguntas para avaliar o grau da sua dor, a qualidade do sono e seus sentimentos .

Todo o seu atendimento será feito conforme a rotina do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Sua participação é voluntária.

3. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

O possível desconforto do presente estudo serão as perguntas realizadas antes e após o procedimento de analgesia.

4. POSSÍVEIS BENEFÍCIOS

Este estudo tenta avaliar se existe diferença na duração do efeito das medicações usadas para combater dor quando administradas em diferentes momentos. Com este conhecimento, poderemos planejar melhor o tratamento da dor do parto nas diferentes horas do dia.

5. DIREITO DE DESISTÊNCIA

A senhora pode desistir de participar a qualquer momento. Suas decisões de não participar ou de deixar a pesquisa depois de iniciada não afetarão o atendimento médico posterior.

6. SIGILO

Todas as informações obtidas poderão ser publicados com finalidade científica, com garantia de sigilo quanto à identificação dos participantes.

7. CONSENTIMENTO

Declaro ter lido – ou me foi lido – as informações acima antes de assinar este documento. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, tomo parte, voluntariamente, do presente estudo.

Assinatura do paciente

Assinatura da testemunha

Assinatura do pesquisador responsável

Porto Alegre, de de 200 .

ANEXO 2 – ESCALAS**ESCALA ANÁLOGO VISUAL PARA AVALIAR O GRAU DE DOR**

Avalie o grau da dor que está sentindo. Marque claramente na linha com um traço vertical.

0

10

SEM DOR**PIOR DOR POSSÍVEL****ESCALA ANÁLOGO VISUAL PARA AVALIAR O PRURIDO**

Avalie o grau de prurido que está sentindo. Marque claramente na linha com um traço vertical

0

10

SEM PRURIDO**PIOR PRURIDO POSSÍVEL**

ESCALA DE SEDAÇÃO

O avaliador atribui o escore de sedação. Inicialmente apenas observará o paciente, se apresentar sedação o chamará pelo nome, se não responder o avaliador fará estímulo mecânico tocando na paciente

- () zero = ausência de sedação
- () 1 - sedação leve (sono ocasional, desperta fácil)
- () 2 - moderada (sono freqüente, não desperta fácil)
- () 3 - sedação intensa (sono mantido, difícil de despertar)

ESCALA ANÁLOGO VISUAL PARA AVALIAR O GRAU DE SATISFAÇÃO COM TRATAMENTO

Instruções: Avalie o grau da sua **SATISFAÇÃO COM O TRATAMENTO DA DOR**. Para marcar, considere a linha como se fosse uma régua, onde zero representa não satisfeito com o tratamento e 10 representa totalmente satisfeito. Marque claramente na linha com um traço vertical.

0

10

NÃO SATISFEITO

TOTALMENTE SATISFEITO

ANEXO 3 - FICHA DA ANALGESIA DURANTE O TRABALHO DE PARTO E NA SALA DE PARTO

Nome: _____ Entrevistador: _____
 Data: _____

Nº no Banco: _____

HORA DA RAQUIANESTESIA

Escala Análogo Visual

Momento	Hora	Valor
Antes do BSA		
1º EAV		
2º EAV		
3º EAV		
4º EAV		
5º EAV		
6º EAV		
7º EAV		
8º EAV		
9º EAV		
10º EAV		

Hora do primeiro gatilho da bomba:

Bolus efetivos com bomba PCEA	Hora
Qtde de bolus efetivamente usados	
Qtde de vezes que pcte apertou o gatilho	

Medidas de Pressão Arterial (mmHg)

Pré analgesia	
Após 15 minutos	
Após 30 minutos	
Após 60 minutos	
Após 90 minutos	
Após 120 minutos	

Uso de vasopressores? (1) Sim (2) Não Se (1) Qual(is)? _____

Total de dose de vasopressores(mg) _____

Necessidade de doses de anestésicos locais complementares? (1) SIM (2) Não

Se (1): Medicamento utilizado: _____

	Hora:	Hora:	Hora:	Hora:
Dose(s) utilizada(s)				

Dose Total de anestésico local complementar utilizada: Dose perineal: (1) Sim (2) Não

Hora da dose perineal:

APGAR	1º minuto	5º minuto

Evolução para cesárea: (1) Sim (2) Não Se (1): Porquê? _____

Intercorrências: (1) Sim (2) Não

Se (1): Qual(is): _____

ANEXO 4

QUESTIONÁRIO DE VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS

Número do paciente:____/____/____ Prontuário:_____

Data:___/___/___ Fone:_____

Nome:_____

Entrevistador:_____

1 Idade (ANOS COMPLETOS):_____

2.1 Peso (Kg)atual:_____ 2.2 Peso no início da gravidez(kg): -----

3 Altura (cm):_____

4 Estado civil: (1) solteira (2) casada (3) separada (4) divorciada (5) amigada

5 Escolaridade (ANOS DE ESTUDO COMPLETOS, NÃO CONTAR REPETÊNCIA(S), EXCLUIR OS ANOS FEITOS ATRAVÉS DO SUPLETIVO):_____

6 Profissão (ou tipo de função):_____

7 Está empregada ? (1) sim (2) Não (SE NÃO, SALTAR PARA QUESTÃO 9)

8 Turno de atividade: (1) M (2) T (3) N (4) NS

(NS = APOSENTADA, ENCOSTADA)

9 Você usou alguma droga durante a gravidez? (1) Sim (2) Não SE RESPOSTA POSITIVA, PROSSEGUE AS PERGUNTAS

10	Droga	Frequência de uso	Duração do uso
10.1	Maconha		
10.2	Haxixe		
10.3	Cocaína		
10.4	Crack		
10.5	Alucinógenos (LSD, chá de cogumelo)		
10.6	Solventes voláteis (Cola, Loló, Lança-perfume)		
10.7	Chimarrão		
10.8	Álcool		
10.9	Cigarro		
10.10	Café		
10.11	Anfetaminas (Hipofagin, Inibex, Ecstasy, Ritalina, Boleta)		

10.12	Outras (especificar)		
11	Você tem alguma doença diagnosticada?	(1) Sim	(2) Não
12	Doença	Sim (1)	Não (2)
12.1	Hipertensão		
12.2	Infarto		
12.3	Insuficiência cardíaca		
12.4	Diabetes		
12.5	Doença da tireóide		
12.6	Epilepsia		
12.7	Asma		
12.8	Outras (ESPECIFIQUE)		

13 Já fez alguma cirurgia? (1) Sim (2) Não

14. Quais?

15 Tem diagnóstico de doença dos nervos? (1) Sim (2) Não

16 Quais os tipos de tratamento que fez para doença mental ?
(1) psicofármacos (2) psicoterapia (3) eletrochoque (4) outros quais
.....

17 Se (1) especificar:

A senhora sentia dor antes da gravidez?

(1) Sim (2) Não

0.....10

18 A senhora sentia dor durante a gravidez? (1) Sim (2) Não

0.....10

19 Costuma tomar algum tipo de remédio para dor? (1) Sim (2) Não

	Medicamento	Quantidade	Frequência

20 Dados Obstétricos:

21 Gestação desejada: (1) Sim (2) Não

22 Gestação planejada: (1) Sim (2) Não

23 Idade Gestacional _____ semanas DUM:

24 Paridade:.....

25 Abortos (1) Sim (2) Não

- 26 Seu sono durante a gravidez, comparado ao período antes da gestação, foi:
0-----10
(1) Pior (2) Igual (3) Melhor
- 27 Fez Pré-Natal: (1) Sim (2) Não
- 28 Número de consultas na carteira:-----
- 29 Acompanhante na Sala de Pré Parto (1) Sim (2) Não
- 30 Quem? (1) companheiro; (2) mãe; 3) irmã(o); (4) amiga(o); (5) outros
- 31 Tempo do início das dores até analgesia de parto: ----- minutos