

## Efeitos da Nalbufina na Depressão Respiratória e Analgesia Produzidas pelo Fentanil \*

Paulo Adilson Herrera <sup>1</sup>; Wolney Rodrigues Wanderley, TSA <sup>2</sup>

Herrera PA, Wanderley WR - Effects of Nalbuphine on the Respiratory Depression and Analgesia Produced by Fentanyl

**Background and Objectives** - Nalbuphine is an agonist-antagonist opioid with less antagonistic action as compared to naloxone. The objectives of this study were: a) to evaluate if 5 mg of nalbuphine can reverse the respiratory depression induced by fentanyl used for balanced general anesthesia, without reversing residual analgesia or producing undesirable hemodynamic effects; b) to evaluate if this dose of nalbuphine modifies the consumption of analgesics in the postoperative period.

**Methods** - Fifteen patients were administered postoperatively, in a double blind fashion, nalbuphine (n=6) or placebo (n=9), after abdominal surgeries performed under balanced general anesthesia with moderated doses of fentanyl (15  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ). The following variables were observed: a) reversal of fentanyl-induced respiratory depression; b) postoperative pain; c) postoperative consumption of analgesics; d) blood pressure and cardiac rate.

**Results** - Nalbuphine 5 mg exhibited irregular antagonistic effect against fentanyl-induced respiratory depression. There was no significant difference as regards postoperative pain evaluation. However, the administration of nalbuphine reduced the requirements of narcotics in the immediate postoperative period. Heart rate and arterial blood pressure increased significantly after nalbuphine injection.

**Conclusion** - Nalbuphine presented irregular response in antagonizing fentanyl-induced respiratory depression; however it decreased the consumption of narcotic analgesics in the postoperative period.

KEY WORDS - ANALGESICS: fentanyl, nalbuphine; COMPLICATIONS: respiratory depression

Anestesia balanceada com doses moderadas de fentanil ( $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) é utilizada com frequência por sua estabilidade hemodinâmica e recuperação relativamente precoce, associada à adequada analgesia pós-operatória. Alguns dos pacientes submetidos a essa técnica anestésica apresentam depressão respiratória ao final da cirurgia, necessitando de um agente antagonista dos opióides para estabelecer a respiração espontânea. Idealmente este antagonista de-

veria reverter a depressão respiratória sem alterações hemodinâmicas importantes, não antagonizando a ação analgésica do fentanil.

A nalbufina é um opióide agonista-antagonista, com ação antagonista equivalente a 1/5 à 1/50 da potência da naloxona. Obtida através de adição do radical ciclobutil-metil à fórmula estrutural da hidroximorfina, desenvolve atividade agonista ou antagonista dose dependente nos receptores  $\mu$ , antagonista nos receptores  $\mu$  e agonista nos receptores  $\sigma$  <sup>1</sup>.

A depressão respiratória produzida pela nalbufina é limitada por platô correspondente a doses de  $\pm 0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$  <sup>1,2</sup>.

Estudos não conseguiram demonstrar correlação entre a concentração plasmática e a dose de nalbufina necessária para reversão da depressão respiratória produzida pelo fentanil <sup>3</sup>. Doses entre  $0,05 - 0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$  têm sido usadas com resultados controversos. O início da respiração espontânea em menos de 10 minutos após a administração de nalbufina contrasta com um

\* Trabalho realizado no CET/SBA do Hospital Evangélico de Londrina, PR

1 Anestesiologista do CET/SBA

2 Coordenador do CET/SBA

Correspondência para Paulo Adilson Herrera

Rua Mato Grosso 1766/34

86010-190 Londrina - PR

Apresentado em 22 de abril de 1996

Aceito para publicação em 01 de agosto de 1996

relato onde a nalbufina não foi melhor que o placebo para reversão da depressão<sup>4-9</sup>. Esses resultados podem ser explicados pelas diferentes doses de opióides utilizadas nestes trabalhos antes da tentativa de reversão pela nalbufina. Ao que parece a nalbufina reverte mais eficazmente a depressão respiratória produzida por dose de opióides que levam a depressão respiratória de maior intensidade do que a máxima produzida pela nalbufina ao atingir a dose platô<sup>2</sup>.

A analgesia pós-operatória após a antagonização de doses moderadas de fentanil é satisfatória, com respostas hemodinâmicas aceitáveis, aproximando a nalbufina do antagonista ideal. A qualidade da analgesia após procedimentos cirúrgicos mais dolorosos é questionável<sup>3,7</sup>. Já a antagonização de doses elevadas de fentanil ( $50 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) é acompanhada de alterações hemodinâmicas desastrosas<sup>10,11</sup>.

A finalidade deste estudo foi avaliar a capacidade de 5 mg de nalbufina, administrada ao final de um procedimento anestésico-cirúrgico, reverter a depressão respiratória residual produzida por  $15 \mu\text{g.kg}^{-1}$  de fentanil em anestesia balanceada, verificar a analgesia pós-operatória decorrente e as possíveis complicações.

## MÉTODOS

Após a aprovação pela Comissão de Ética do Hospital Evangélico de Londrina, foram incluídos neste estudo quinze pacientes com idade entre 18 e 60 anos, estado físico ASA I e II, admitidos para realização de cirurgia abdominal eletiva, distribuídos aleatoriamente em dois grupos: grupo nalbufina e grupo controle. Os pacientes fizeram uso de midazolam (15 mg) por via oral como medicação pré-anestésica. O estudo foi feito encoberto, condição assegurada pela diluição da nalbufina em seringas não identificadas idênticas ao placebo (cloreto de sódio 0,9%). O pessoal responsável pela anestesia e pela avaliação pós-operatória desconhecia o conteúdo das seringas. A indução anestésica foi

realizada com tiopental ( $4 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), pancurônio ( $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) e fentanil ( $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ). O plano anestésico foi mantido com enflurano em oxigênio a 100% e fentanil  $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$  durante o procedimento cirúrgico. Os pacientes foram monitorizados continuamente com ECG através de cardioscópio na derivação CM<sub>5</sub>, pressão arterial auscultatória medida com esfigmomanômetro aneróide e bloqueio neuromuscular com estimulador de nervos periféricos.

Logo após o fechamento da aponeurose, o bloqueio neuromuscular residual foi revertido com neostigmina e atropina. Foi administrada nalbufina ou placebo por via venosa após o último ponto na pele. Depois do curativo foi interrompida a vaporização de enflurano e então observou-se o início dos movimentos respiratórios espontâneos, ventilando manualmente com frequência de quatro movimentos por minuto. Se após 10 minutos o paciente não iniciasse movimentos respiratórios espontâneos ou adequados, isto é, frequência respiratória acima de oito movimentos por minuto e volume minuto, medido através de ventilômetro de Wright, maior que  $70 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , injetava-se doses venosas de  $0,04 \text{ mg.kg}^{-1}$  de naloxona tituladas até obter-se os parâmetros acima indicados, quando então o paciente era extubado e encaminhado a sala de recuperação pós-anestésica.

A analgesia pós-operatória foi verificada 60, 120, 180 e 240 minutos após a administração da droga em teste, através do método de avaliação verbal por respostas categóricas (nenhuma dor, leve, moderada e forte) e pelo consumo de analgésicos no pós-operatório imediato.

Coube ao pessoal médico e paramédico, responsáveis pela sala de recuperação anestésica, administrarem analgésicos, conforme julgassem necessário.

A pressão arterial e frequência cardíaca foram registradas imediatamente antes e cinco minutos após administração da dose teste. Os valores estão expressos em média  $\pm$  desvio padrão. A diferença entre os grupos foram consideradas significantes quando  $p \leq 0,05$  para o teste

*t* de Student. Os dados não paramétricos foram avaliados através do teste exato de Fischer.

## RESULTADOS

Após a abertura dos testes de randomização verificou-se que seis pacientes receberam nalbufina e nove receberam placebo. A média de idade dos pacientes, os procedimentos cirúrgicos propostos, e o tempo decorrido entre a administração da dose teste e a última dose de fentanil foram semelhantes nos dois grupos (Tabela I).

Tabela I - Distribuição dos pacientes dos grupos nalbufina e placebo segundo idade e tempo entre a administração da dose teste e a última dose administrada de opióide (fentanil) e cirurgias realizadas. Médias  $\pm$  desvio padrão

	Nalbufina n=6	Placebo n=9
Idade(anos)	45,7 $\pm$ 10,4	47,6 $\pm$ 9,74
T <sub>I</sub> -T <sub>0</sub> (min)	90,8 $\pm$ 20,1	129,3 $\pm$ 62,1
Cirurgias		
Colecistectomia	5	4
Histerectomia	1	2
Ooforectomia	0	1
Gastrectomia parc/total	0	2

Três pacientes do grupo nalbufina (50%) e três pacientes do grupo placebo (33%) iniciaram movimentos respiratórios espontâneos em menos de 10 minutos após retirada do agente halogenado (média 2,7  $\pm$  3,1 min). Não houve diferença significativa entre os grupos. Um paciente do grupo nalbufina necessitou de naloxona para atingir parâmetros ventilatórios adequados, embora iniciasse movimentos respiratórios espontâneos em menos de 10 minutos. Os demais pacientes de ambos os grupos receberam dose tituladas de naloxona, em média 0,08 mg, até que atingissem parâmetros ventilatórios adequados.

Não houve diferença na avaliação da escala subjetiva de dor entre os dois grupos até 180 minutos após a administração da dose teste.

O consumo de analgésicos não opióides foi semelhante entre os grupos. Em média 450 mg de dipirona e 67 mg de cetoprofeno por paciente no grupo placebo e 500 mg de dipirona e 67 mg de cetoprofeno no grupo nalbufina (Tabela II). Sete pacientes (77,9%) dos pacientes do grupo placebo requereram medicação opióide (meperidina) para controle da dor pós-operatória nas primeiras quatro horas. Nenhum paciente do grupo nalbufina necessitou de medicação opióide no mesmo período (Tabela III). Um paciente de cada grupo não requereu analgésicos.

Tabela II-Número de pacientes que necessitaram de analgésicos não opióides nas primeiras quatro horas após a dose teste

Analgésico	Nalbufina n=6	Placebo n=9
Dipirona	1	2
Cetoprofeno	2	3
Dipirona+Cetoprofeno	2	3
Sem analgésicos	1	1

Tabela III - Número de pacientes que necessitaram meperidina nas primeiras quatro horas após a dose teste. Percentagem entre parênteses

Administração de meperidina (30-50 mg)	Nalbufina n=6	Placebo n=9
Até 60 minutos	0	0
60-120	0	1
120-180	0	2
180-240	0	4
Total	0	7 (7/9)*

\*significativo  $p < 0,005$

Cinco minutos após a administração de nalbufina houve elevação significativa da frequência cardíaca e da pressão arterial média (Tabela IV).

Seis pacientes do grupo placebo (66%) e três pacientes do grupo nalbufina (50%) apresentaram náuseas/vômitos, agitação e pruridos

no pós operatório imediato, como pode ser visto na tabela V, sem diferença significativa na incidência de complicações entre os grupos.

Tabela IV - Variáveis hemodinâmicas (frequência cardíaca e pressão arterial média-PAM) imediatamente antes e 5 minutos após a administração de nalbufina ou placebo. Médias  $\pm$  desvio padrão

	Nalbufina n=6	Placebo n=9
Frequência cardíaca antes da administração da droga em teste	59,3 $\pm$ 6,65	55,2 $\pm$ 6,74
Frequência cardíaca 5 min após a administração da droga em teste	66,3 $\pm$ 4,8*	55,5 $\pm$ 3,71
PAM antes da administração da droga em teste	79,6 $\pm$ 3,4	81,5 $\pm$ 6,14
PAM 5 min após a administração da droga em teste	102,3 $\pm$ 4,8	91,3 $\pm$ 3,16

\*  $p \leq 0,05$

Tabela V- Incidência de complicações no período pós-operatório imediato

	Nalbufina n=6	Placebo n=9
Náuseas/vômitos	2 (2/6)	4 (4/9)
Agitação/disforia	1 (1/6)	1 (1/9)
Prurido	0	1 (1/9)

## DISCUSSÃO

Estudos anteriores parecem demonstrar que a nalbufina reverte apropriadamente a depressão respiratória induzida pelo fentanil em doses moderadas<sup>5-9</sup>. No entanto este efeito não foi observado em nosso estudo. Provavelmente o tempo entre a última administração do opióide e a administração de nalbufina, 90,8  $\pm$  20,1 min no grupo nalbufina e 129,3  $\pm$  62,1 no grupo placebo, tenham contribuído para esta observação. Sugerimos que estudos futuros devam analisar a concentração plasmática de fentanil momentos antes da tentativa de reversão. Outras doses de nalbufina devem ser testadas. A re-

lação ideal entre as doses de fentanil utilizadas no procedimento cirúrgico e as doses de nalbufina utilizada na reversão da depressão respiratória ainda não foi encontrada.

Foi relatada analgesia satisfatória entre três e seis horas após a utilização de nalbufina no per ou pós operatório<sup>12-16</sup>. Utilizando-se dose de 5 mg de nalbufina, metade da dose preconizada para analgesia pós-operatória, não obtivemos melhor alívio subjetivo da dor pós-operatória. Entretanto observamos redução significativa no consumo de analgésicos opióides no grupo nalbufina no período de quatro horas de avaliação, demonstrando que a nalbufina diminuiu o consumo de opióides no período pós operatório imediato. Os dois grupos deveriam apresentar o mesmo consumo de opióides se a analgesia pós-operatória da nalbufina fosse relacionada apenas a reversão parcial do fentanil.

Ocorreram alterações hemodinâmicas significativas após a reversão com nalbufina, similares àquelas obtidas com a naloxona<sup>5</sup>.

Acreditamos que a nalbufina não deva ser utilizada como analgésico no pós-operatório imediato até a 6ª hora após a última dose de opióide utilizada no ato anestésico<sup>1</sup>. Neste período os efeitos da nalbufina em reverter ou somar à ação analgésica dos outros opióides utilizados na anestesia é imprevisível. Deve-se lembrar ainda que o efeito platô também é válido para analgesia e doses acima de 20 mg de nalbufina não aumentam seu efeito analgésico<sup>1,3</sup>.

A eficácia da reversão da depressão respiratória induzida pelo fentanil pela nalbufina depende de muitos fatores, provavelmente da concentração plasmática do fentanil no momento da reversão, fator de difícil avaliação no dia a dia da anestesia geral. A utilização rotineira de nalbufina para a reversão da depressão respiratória induzida pelo fentanil não é aconselhada pelas irregularidades das respostas encontradas.

Herrera PA, Wanderley WR - Efeitos da Nalbufina na Depressão Respiratória e Analgesia Produzidas pelo Fentanil

**Justificativa e Objetivos** - A nalbufina é um

*opióide agonista-antagonista com ação antagonista menor do que a da naloxona. Os objetivos deste estudo foram verificar se a nalbufina, na dose de 5 mg, é capaz de reverter a depressão respiratória induzida pelo fentanil utilizado em doses moderadas para anestesia geral balanceada, permitindo analgesia residual sem efeitos hemodinâmicos indesejáveis; se a nalbufina altera o consumo de analgésicos no pós-operatório imediato.*

**Método** - Participaram do estudo 15 pacientes aos quais foi administrado de modo encoberto, nalbufina (n=6) ou placebo (n=9) no final de cirurgias abdominais, sob anestesia geral balanceada onde foram utilizadas doses moderadas de fentanil ( $15 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ). Foram observados e comparados os seguintes dados; a) reversão da depressão respiratória causada pelo fentanil; b) intensidade da dor no pós-operatório; c) consumo de analgésicos no pós-operatório; d) pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca.

**Resultados** - Na dose de 5 mg a nalbufina apresentou resposta antagonista irregular sobre a depressão causada pelo fentanil. Não se observou diferença significativa na avaliação da dor pós-operatória. Entretanto a administração de nalbufina diminuiu o consumo de analgésicos opióides no pós-operatório imediato. A frequência cardíaca e a pressão arterial aumentaram pela administração de nalbufina.

**Conclusão** - A nalbufina apresentou padrão irregular na reversão da depressão respiratória induzida pelo fentanil, porém diminuiu a quantidade de opióides necessários para o controle da dor pós-operatória.

**UNITERMOS** - ANALGÉSICOS: fentanil, nalbufina; **COMPLICAÇÕES**: depressão respiratória

Herrera PA, Wanderley WR - Efectos de la Nalbufina en la Depresión Respiratoria y Analgesia Producidas por el Fentanil

**Justificativa y Objetivos** - La nalbufina es un

*opióide agonista-antagonista con acción antagonista menor que la naloxona. Los objetivos de este estudio fueron verificar si la nalbufina: a) en dosis de 5 mg es capaz de revertir la depresión respiratoria inducida por el fentanil utilizado en dosis moderadas para anestesia general balanceada, permitiendo analgesia residual sin efectos hemodinámicos indeseables; b) o si altera el consumo de analgésicos en el pós-operatorio inmediato.*

**Método** - Participaron del estudio 15 pacientes a los cuales fue administrado de forma encubierta, nalbufina (n=6) o placebo (n=9) al final de cirugías abdominales, bajo anestesia general balanceada donde fueron utilizadas moderadas dosis de fentanil ( $15 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ). Los siguientes datos fueron observados y comparados; a) reversión de la depresión respiratoria causada por el fentanil; b) intensidad del dolor en el pós-operatorio; c) consumo de analgésicos en el pós-operatorio; d) presión arterial sistólica y diastólica y frecuencia cardíaca.

**Resultados** - La nalbufina en dosis de 5 mg presentó respuesta antagonista irregular de la depresión causada por el fentanil. No fue observada significativa diferencia en la evaluación del dolor pós-operatorio. Entretanto la administración de nalbufina disminuyó el consumo de analgésicos opióides en el pós-operatorio inmediato. La frecuencia cardíaca y la presión arterial aumentaron por la administración de nalbufina.

**Conclusión** - La nalbufina presentó patrón irregular en la reversión de la depresión respiratoria inducida por el fentanil, por tanto disminuyó la cantidad de opióides necesarios para el control del dolor pós-operatorio.

#### REFERÊNCIAS

01. Arnould JF, Pinaud M - Pharmacologie de la nalbuphine. Ann Fr Anesth Réanim, 1992;11:221-228.
02. Gal TJ - Morphine antagonism with nalbuphine.

#### AGRADECIMENTOS

Ao professor e amigo José Cristiano de Barros Gomes (*in memoriam*) pela orientação inicial deste estudo.

- Anesth Analg, 1987;66:97.
03. Jaffe RS, Maldenhauer CC, Hug CC et al - Nalbuphine antagonism of fentanyl-induced ventilatory depression: a randomized trial. *Anesthesiology*, 1988;68:254-260.
  04. Baylei PL, Clark NJ, Pace NL et al - Failure of nalbuphine to antagonize morphine: a double blind comparison with naloxone. *Anesth Analg*, 1986; 65:605-611.
  05. Baylei PL, Clark NJ, Pace NL et al - Antagonism of postoperative opioid induced respiratory depression: nalbuphine vs naloxone. *Anesth Analg*, 1987;66:1109-1114.
  06. Latasch L, Probst S, Dudziak R - Reversal by nalbuphine of respiratory depression caused by fentanyl. *Anesth Analg*, 1984;63:814-816.
  07. Maldenhauer CC, Hug CC, Finlayson DC et al - Nalbuphine antagonism of ventilatory depression following high dose fentanyl anesthesia. *Anesthesiology*, 1985;62:647-650.
  08. Noriega RL, Alatorre MAM, Martinez AC et al - Reversion del citrato de fentanyl con clorhidrato de nalbufina. *Rev Mex Anestesiología*, 1984;7:127-132.
  09. Tabatabai M, Jvadi P, Tadjiechy M et al - Effect of nalbuphine hydrochloride on fentanyl-induced respiratory depression and analgesia. *Anesthesiology*, 1984;61:A 475.
  10. Blaise GA, Mc Michan JC, Nugent M et al - Nalbuphine produces side-effects while reversing narcotic-induced respiratory depression. *Anesth Analg*, 1986;65:S 19.
  11. Des Marteau JK, Cassot AL - Acute pulmonary edema resulting from nalbuphine reversal of fentanyl-induced respiratory depression. *Anesthesiology*, 1986;65:237.
  12. Admiraal PV, Woznick S - Comparison of intramuscular nalbuphine and nicomorphine in the treatment of postoperative pain. *Acta Anaesth Belg*, 1989;40:59-64.
  13. Imbeloni LE, Maia CP - Emprego de nalbufina em anestesia balanceada. *Rev Bras Anestesiologia*, 1985; 35:341-346.
  14. Noriega RL, Gómez TG, Alatorre MA et al - Control del dolor postoperatorio con clorhidrato de nalbufina. *Rev Mex Anestesiologia*, 1985;8:195-199.
  15. Rawal N, Wenhager M - Influence of perioperative nalbuphine and fentanyl on postoperative respiration and analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1990; 34:197-202.
  16. Silva JMC, Saraiva RA, Costa Filho AC et al - Anestesia pela nalbufina e enflurano. *Rev Bras Anestesiologia*, 1985;35:347-355.
  17. Alatorre CM, Diaz MVP, Sandoval SA et al - Nalbufina-naloxona antagonistas del fentanyl en anestesia pediátrica. *Rev Mex Anestesiologia*, 1985; 8:201-206.
  18. Blaise GA, Mc Michan JC, Nugent M et al - Side effects of nalbuphine while reversing opioid-induced respiratory depression: Report of four cases. *Can J Anesth*, 1990;37:794-797.
  19. Zsigmond EK, Durani Z, Borobas E et al - Endocrine and hemodynamics effects of antagonism of fentanyl-induced respiratory depression by nalbuphine. *Anesth Analg*, 1987;66:421-426.