

Microdoses de Naloxona na Reversão da Depressão Respiratória Pós-Narcótica‡

J. M. Couto da Silva, TSA, FACA¶, H. Naspolini Filho§, Z. E. G. Vieira, TSA, FFRCSE & R. A. Saraiva, TSA, MsC¶

Couto da Silva J M, Naspolini Filho H, Vieira Z E G, Saraiva R A – Microdoses of naloxone for treatment of post-narcotic respiratory depression. Rev Bras Anest 1983; 33: 5: 343 - 350.

Narcotic analgesics and related drugs act as agonists on several receptors that are responsible for their effects on pain perception, mood and feeling, and respiration. Narcotic supplemented balanced anesthesia is a popular technique; however the narcotic must frequently be antagonized postoperatively. Authorities differ in their recommendations as to the dose, mode of administration and duration of the effect the narcotic antagonist used. Naloxone hydrochloride (Narcan®) is a pure narcotic antagonist whose ability of displace or prevent the binding of agonistic narcotics is responsible for its antagonistic effects. Microdoses of naloxone were used in this clinical trial to reverse the respiratory depression of patients anesthetized with narcotics.

Forty patients of either sex, ASA physical state I or II scheduled for different types of surgery were studied.

Innovar®, 6,5 (SD ± 1,83) ml was used in all cases. Tracheal intubation was performed following 0,1 mg. kg⁻¹ IV of pancuronium bromide. Anesthesia was maintained with fentanil 1610,6 (SD ± 620,7) µg, 66% nitrous oxide in oxygen and pancuronium bromide as needed.

At the end of surgery, reversal of the neuromuscular blockade was confirmed with a normal response to a 100 Hz tetanic stimulation of the ulnar nerve. After the tracheal tube had been removed the following control measurements were made: minute volume, respiratory rate, degree of pain (when possible), regression of anesthesia, blood pressure and pulse rate. A small (micro) dose of naloxone was injected (even when patient did not need it), and the same parameters were measured again 3 minutes later. If the patient respiratory response was acceptable they were transferred to the Recovery Room; otherwise, half of the initial dose was repeated. At the recovery room the same measurements were repeated at 15, 30, 60 and 120 minutes after the end of surgery. Blood gases were also measured in 20 patients. The average age of the patients was 41,5 (SD ± 11,2) years. The average weight of the patients was 56,4 (SD ± 12,4) kg the average duration of anesthesia was 192,5 (SD ± 62,5) minutes (Table I).

The average dose of naloxone hydrochloride was 40,5 (SD ± 22,1) µg equivalent to 0,72 (SD ± 0,39) µg. kg⁻¹ (Table I).

Minute volume and respiratory rate increased and was maintained after naloxone. There was a significant difference for the data before and after naloxone (Table II, Figure 1). The PaCO₂ was kept within normal limits in the great majority of patients. A slight metabolic acidosis was observed in a few patients (Table III, Figure 2).

At the end of surgery 12 patients were conscious (regression stage IV), 10 answered simple questions (stage III), 5 obeyed to verbal command (stage II) and 13 moved after a pin prick (stage I). At the end of the study (120 minutes after surgery) 38 patients were conscious and only 2 were in regression stage III (Figure 3). At the end of surgery only one patient complained of pain. Three minutes after the last dose of naloxone two other patients also complained of slight pain. At 15 minutes, 7 complained of slight pain and 2 of moderate pain; these received analgesic doses of dipirone IV. At 120 minutes, 10 patients complained of slight pain and 3 of moderate pain. Overall, 13 patients (32,5% of the total) complained of various degrees of pain during the study (Figure 4).

Systolic blood pressure was maintained in 16 patients (40%); it increased in 10 patients (25%) and decreased more than 20% of control in 14 patients (35%). There was no correlation between the increase in blood pressure and pain. One patient needed sodium nitroprusside. The heart rate was maintained in 16 patients (40%) and increased or decreased more than 20% in the remainder (Figure 4). Nausea and vomiting were seen in 3 patients and shivering in 4.

The authors conclude that microdoses of naloxone are capable to reverse the respiratory depression produced by narcotic anesthesia (fentanil). In a few cases there is also reversion of the post-operative analgesia.

Key - Words: ANTAGONISTS NARCOTIC: naloxone; LUNG: respiratory depression

‡ Trabalho realizado no Serviço de Anestesia do Hospital Presidente Médici - INAMPS. Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, DF

¶ Professor Colaborador, UnB

§ Médico Estagiário do 2º. ano

§ Professor Titular (Anestesiologia), UnB

¶ Professor Adjunto, UnB

Correspondência para José Maria Couto da Silva
SQS 210 - Bloco A, apto. 403
70273 - Brasília, DF

Recebido em 10 de fevereiro de 1983
Aceito para publicação em 10 de março de 1983

© 1983, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Couto da Silva J M, Naspolini Filho H, Vieira Z E G, Saraiva R A — Microdoses de naloxona na reversão da depressão respiratória pós-narcótica. *Rev Bras Anest* 1983; 33: 5: 343 - 350

O cloridrato de naloxona é um antagonista puro dos morfinomiméticos capaz de reverter com doses mínimas a depressão respiratória produzida por fentanil e outros morfinomiméticos. A analgesia residual também é antagonizada em considerável número de casos.

Como toda droga, deve ser usada com cautela, parcimônia e indicação precisa. O emprego de uma dose adequada para reverter a depressão respiratória induzida por morfinomiméticos implica nos seguintes conhecimentos: dose total do morfinomimético, última dose administrada, grau de depressão respiratória e nível de consciência. Além desses conhecimentos, é necessária a observação permanente do enfermo no pós-operatório até que tenha recobrado completamente a consciência e os parâmetros respiratórios estejam dentro da normalidade.

Com base nos resultados obtidos pode-se recomendar que a reversão da depressão por hipnoanalgésicos seja iniciada com microdoses de naloxona a $0,5 \mu\text{g kg}^{-1}$, repetindo-se a metade da dose inicial se a resposta não for suficiente.

Unitermos: ANTAGONISTAS, HIPNOANALGÉSICOS; naloxona; PULMÃO: depressão respiratória

O CLORIDRATO de naloxona foi o primeiro antagonista puro dos narcóticos a ser sintetizado. Além de reverter a depressão respiratória produzida por morfinomiméticos, é também capaz de fazer cessar os efeitos disfóricos, psicogênicos e até mesmo convulsões produzidos por certos narcóticos analgésicos e antagonistas¹. Mesmo administrado em altas doses não provoca analgesia ou depressão respiratória². Após a descoberta das endorfinas^{3,4}, surgiu a hipótese de que a analgesia, a depressão respiratória, a disforia e as ações alucinógenas dos morfinomiméticos agonistas e agonistas-antagonistas seriam produzidas pela ação destas drogas em receptores específicos destes neuromediadores, no sistema nervoso central^{5,6}. Baseados nestes trabalhos e, com o objetivo de evitar estas ocorrências e devido à alta incidência de dor após a reversão da depressão respiratória Desmots e col⁷ sugerem a possibilidade da reversão da depressão respiratória com microdoses de naloxona. Com esta técnica, haveria analgesia residual do morfinomimético, com a vantagem de diminuição na incidência de tremores e calafrios, náuseas e vômitos, hipertensão e taquicardia.

O objetivo deste ensaio clínico foi comprovar aquela afirmativa, usando o cloridrato de naloxona em microdoses para tal observação, no pós-operatório de pacientes anestesiados com morfinomiméticos e óxido nítrico.

METODOLOGIA

Consentiram fazer parte do ensaio clínico, 40 pacientes Estado Físico I ou II (ASA), sem doença cardiorespiratória, e escalados em sua maioria para cirurgia eletiva abdominal de grande porte.

A idade média dos enfermos foi de $41,5 \pm 11,2$ anos

sendo 8 homens de 32 mulheres. O peso médio foi de $56,4 \pm 12,4$ kg. (Tabela I).

O tempo médio do procedimento anestésico cirúrgico foi de $192,5 \pm 62,5$ minutos (Tabela I).

Como medicação pré-anestésica, foi empregado diazepam na dose de 10 mg por via oral, associado ou não a morfina na dose de 10 mg por via intramuscular 45 minutos antes da anestesia.

Desde a entrada na sala de operações foram monitorizados continuamente: a pressão arterial (método Riva-Rocci), os batimentos cardíacos (estetoscópio precordial ou esofágico) e o eletrocardiograma (osciloscópio).

Após oxigenação sob máscara durante 3 minutos, a anestesia foi induzida por via venosa, em todos os pacientes, com dose única de 1 ml de Inoval para 10 kg de peso corporal, administrada fracionadamente. A intubação orotraqueal (IOT) foi realizada com auxílio do brometo de pancurônio na dose de $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$.

A anestesia foi mantida com óxido nítrico (N_2O) - oxigênio (O_2) a 66%, em sistema de reinalação parcial, com absorção de CO_2 , e doses intermitentes de fentanil. A ventilação pulmonar foi controlada, manual ou mecanicamente, através do ventilador Narcofolex, regulado para administrar um volume corrente de 10 ml.kg^{-1} e uma frequência respiratória de 12 ciclos por minuto.

Ao final da cirurgia, o grau de bloqueio neuromuscular foi testado com a estimulação elétrica do nervo ulnar antes e após a reversão do bloqueio neuromuscular realizada com atropina e neostigmina venosa, na proporção de 1: 2, 5 mg, injetadas lentamente. Para evitar desconforto ao enfermo, o N_2O só era desligado após ser obtido tétano com corrente de 50 Hz.

Confirmada a completa ausência de bloqueio neuromuscular, os pacientes receberam 100% de O_2 durante 3 minutos e, em seguida, foram medidos: o volume minuto (ventilômetro de Wright), frequência respiratória, pressão arterial, o nível de consciência do enfermo e a ausência ou grau de dor. Esses foram os parâmetros basais de referência para o estudo e identificados como parâmetros do tempo 0 (zero). Quaisquer que fossem os resultados, uma dose venosa única de 0,5 microgramos (μg) kg^{-1} de naloxona foi lentamente injetada. As mesmas medidas foram repetidas 3 minutos após a injeção.

Quando o enfermo apresentava ventilação espontânea, com frequência respiratória superior a 12 incursões por minuto, e um volume minuto superior a 70 ml.kg^{-1} , era transferido para a recuperação pós-anestésica, onde passava a receber ar úmido enriquecido com oxigênio, sob máscara, e mantido em observação permanente nas duas horas seguintes. Se o enfermo apresentasse frequência respiratória e volume minuto insuficientes, metade da dose inicial de cloridrato de naloxona era repetida a cada 3 minutos, até que estivesse com parâmetros respiratórios dentro da normalidade, quando era, então, transferido para a sala de recuperação pós-anestésica.

Durante o período de observação pós-operatória os parâmetros medidos aos 0 e 3 minutos foram novamente verificados aos 15, 30, 60 e 120 minutos após a última injeção de cloridrato de naloxona. Em 20 casos foram colhidas amostras de sangue arterial para a medida de gases sanguíneos num aparelho Radiometer.

O grau de analgesia pós-anestésica foi verificado soli-

TABELA I

DADOS DOS PACIENTES	MÉDIA	SD
IDADE (anos)	41,5	11,2
PESO (kg)	56,4	12,4
DURAÇÃO DA ANESTESIA (minutos)	192,5	62,5
VOLUME DE INOVAL (ml)	6,51	1,71
DOSE TOTAL DE FENTANIL (μg)	1620,6	620,7
RELAÇÃO FENTANIL/PESO CORPORAL ($\mu\text{g kg}^{-1}$)	28,6	9,9
DOSE DE NALOXONA (μg)	40,5	22,1
RELAÇÃO NALOXONA/PESO CORPORAL ($\mu\text{g kg}^{-1}$)	0,72	0,39
TEMPO ENTRE A ÚLTIMA DOSE DE FENTANIL E O FIM DA CIRURGIA (minutos)	47,6	25,2
NÚMERO DE DOSES DE NALOXONA USADA DURANTE O ESTUDO	1,9	1,3

citando informações dos pacientes, numa escala de 0 (nenhuma) a 3 (dor forte).

Para melhor observar a recuperação da consciência, utilizou-se a escala de regressão de anestesia descrita por Saraiva⁸, que classifica os enfermos em 4 estágios de regressão a saber: Estágio I - responde a estímulo doloroso; Estágio II - obedece a comando verbal (abre os olhos ou a boca quando solicitado). Estágio III - responde a perguntas simples (nome, idade etc.), Estágio IV - orientado no tempo e espaço (sabe onde está, o que está fazendo, qual o dia da semana).

A análise estatística dos resultados foi realizada através do teste "t" de Student.

RESULTADOS

Os resultados são apresentados pelos valores médios e desvio padrão, nas diversas tabelas, com a sigla internacional "SD" (sigla inglesa de "Standard Deviation").

O volume total médio de Inoval foi de $6,51 \pm 1,71$ ml e a dose total média de fentanil foi de $1610,6 \pm 620,7$ μg equivalendo a uma média de $0,115 \pm 0,050$ $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$.

A dose média de cloridrato de naloxona foi de $40,5 \pm 22,1$ μg , equivalendo a $0,72 \pm 0,39$ $\mu\text{g kg}^{-1}$ (Tabela I). A grande maioria dos enfermos (54%) recebeu uma única dose de naloxona, enquanto dois pacientes (5%) receberam 6 doses.

Parâmetros Respiratórios - Após descurarização, 9 enfermos (22, 5%) apresentavam um volume minuto acima de 6 litros (valor adequado) e uma frequência respiratória acima de 12 respirações por minuto, em ventilação espontânea nitidamente adequada, enquanto 31 pacientes (77, 5%) apresentavam ventilação espontânea inadequada. Destes, 15 deles (37,5%) encontravam-se em apnéia.

Após a 1ª dose de naloxona houve melhora acentuada da ventilação pulmonar, embora 7 pacientes (17, 5%) ainda se encontrassem em apnéia. Aos 15 minutos, todos os pacientes respiravam satisfatoriamente, embora 14 deles (35%) apresentavam uma frequência respiratória abaixo dos parâmetros fisiológicos aceitáveis. Estes receberam dose adicional de naloxona. Ao final do estudo, somente 6 pacientes (15%) não apresentavam uma frequência respiratória aceitável, embora todos eles tivessem um volume minuto acima de 70 ml kg^{-1} . Dois destes pacientes receberam dose adicional de naloxona. Houve diferenças estatisticamente significativas de todas as etapas em relação ao controle (Tabela 2, Figura 1).

Apesar do aumento do volume minuto ventilatório, a PaCO_2 permaneceu dentro dos parâmetros normais, na grande maioria dos enfermos, em todas as etapas em que foram medidos os gases sanguíneos. Aos 15 minutos (1ª amostra), 8 enfermos (20%) apresentavam uma PaCO_2 acima de 45 torr (6 KPa). Ao final dos 120 minutos, somente dois pacientes (5%) apresentavam uma PaCO_2 acima destes valores. Embora esses enfermos não apresentassem sinais clínicos de hipercapnia, foram, no entanto, observados por mais tempo na sala de recuperação. A PaO_2 ($\text{FIO}_2 = 0,4$) esteve sempre elevada nas diversas amostras obtidas durante os 120 minutos de observação. Ligeira acidose metabólica foi verificada durante o tempo de observação, com melhora progressiva durante o período do estudo (Tabela 1 a 3, Figura 2).

Nível de Consciência - Ao final da cirurgia (tempo 0) 12 pacientes (30%) encontravam-se acordados, orientados no tempo e espaço (estágio IV), 10 (25%) respondiam as perguntas simples (estágio III), 5 (12,5%) obedeciam a comando verbal (estágio II) e 12 (33,5%) respondiam a estímulos dolorosos (estágio I). Três minutos após

TABELA II

MÉDIA DOS PARÂMETROS VENTILATÓRIOS PÓS-OPERATÓRIOS

TEMPO (Minutos)	0	3	15	30	60	120
FREQUÊNCIA (Resp. Minuto ⁻¹)	6,3	10,3*	13,4*	12,7*	13,5*	14,8*
SD	7,0	6,2	5,1	4,2	3,9	4,0
VOLUME MINUTO (Litros Minuto ⁻¹)	3,07	5,14*	6,55*	6,60*	6,59*	6,83*
SD	4,02	3,43	3,33	2,71	2,07	1,99
VOLUME CORRENTE (Litros)	0,29	0,43*	0,50*	0,54*	0,50*	0,47*
SD	0,28	0,28	0,31	0,18	0,15	0,13

Diferenças estatisticamente significantes em relação ao controle

(*) $p \leq 0,01$

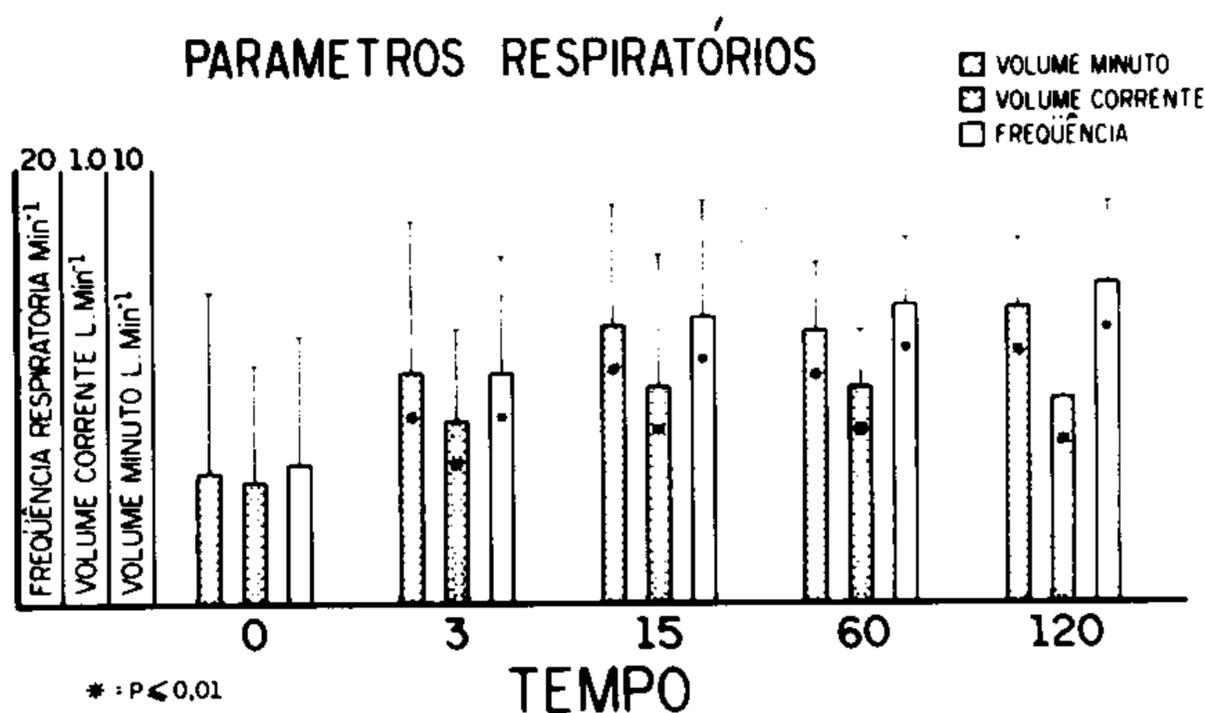


Fig 1 Parâmetros ventilatórios pós-operatórios antes (tempo 0) e após a administração de naloxona. Observe que houve uma diferença estatisticamente significativa após a administração da droga.

a injeção de naloxona, 23 enfermos (57,5%) estavam no estágio IV e só 6 (15%) se encontravam no estágio I. Após 15 minutos, 28 pacientes (70%) encontravam-se no estágio IV, enquanto 3 (7,5%) encontravam-se no estágio I. Ao final dos 120 minutos, 38 pacientes (95%) encontravam-se no estágio IV, enquanto que somente 2 (5%) encontravam-se no estágio III; estes pacientes apresentavam volume minuto e frequência respiratória acima dos parâmetros fisiológicos normais (Figura 3).

Intensidade da Dor no Pós-operatório - Ao final da cirurgia, um paciente (2,5%) queixou-se de dor de pequena intensidade (grau 1). Três minutos após a administração da naloxona, dois outros pacientes (7,5%) passaram a queixar-se de dor de pequena intensidade (grau 1),

enquanto os demais 37 (93,5%) não apresentavam dor. Aos 15 minutos, 7 enfermos (17,5%) apresentavam dor de pequena intensidade (grau 1), enquanto 2 (5%) apresentavam dor moderada, tendo necessitado o uso de dipirona com bom resultado. Um destes pacientes já apresentava dor ao final da cirurgia. Aos 120 minutos, 10 pacientes (25%) queixavam-se de dor de pequena intensidade (grau 1), 3 (7,5%) queixavam-se de dor moderada, enquanto os demais 27 (67,5%) não queixavam de dor. No total, 13 pacientes (32,5%) referiram dor de intensidade variada no pós-operatório, e destes, 8 (20%) tinham recebido a última dose de fentanil com tempo superior a 30 minutos antes da injeção de naloxona. Nenhum paciente queixou-se de dor forte, para que fosse necessário o uso

TABELA III

GASES SANGÜÍNEOS EM 20 PACIENTES

TEMPO (Minutos)		15 MÉDIA	SD	30 MÉDIA	SD	60 MÉDIA	SD	120 MÉDIA	SD
PaCO ₂	mmHg	44,37	9,64	40,80	11,25	41,28	7,65	38,66	5,77
	KPa	5,90	1,20	5,42	1,49	5,49	1,01	5,14	0,76
PaO ₂	mmHg	183,82	68,67	153,96	79,19	151,94	63,86	112,01	51,94
	kPa	24,44	9,13	20,47	10,53	20,20	8,49	14,89	6,90
pH	Unidades	7,29	0,07	7,30	0,05	7,32	0,04	7,34	0,05
	nmol/litro	51,29	8,5	50,1	5,91	47,68	4,84	45,7	5,91
HCO ₃	nmol/litro	20,97	2,94	20,78	3,01	20,69	3,30	21,20	2,68
BE	nmol/litro	- 5,07	3,01	- 5,18	3,15	- 4,75	3,26	- 3,74	2,78

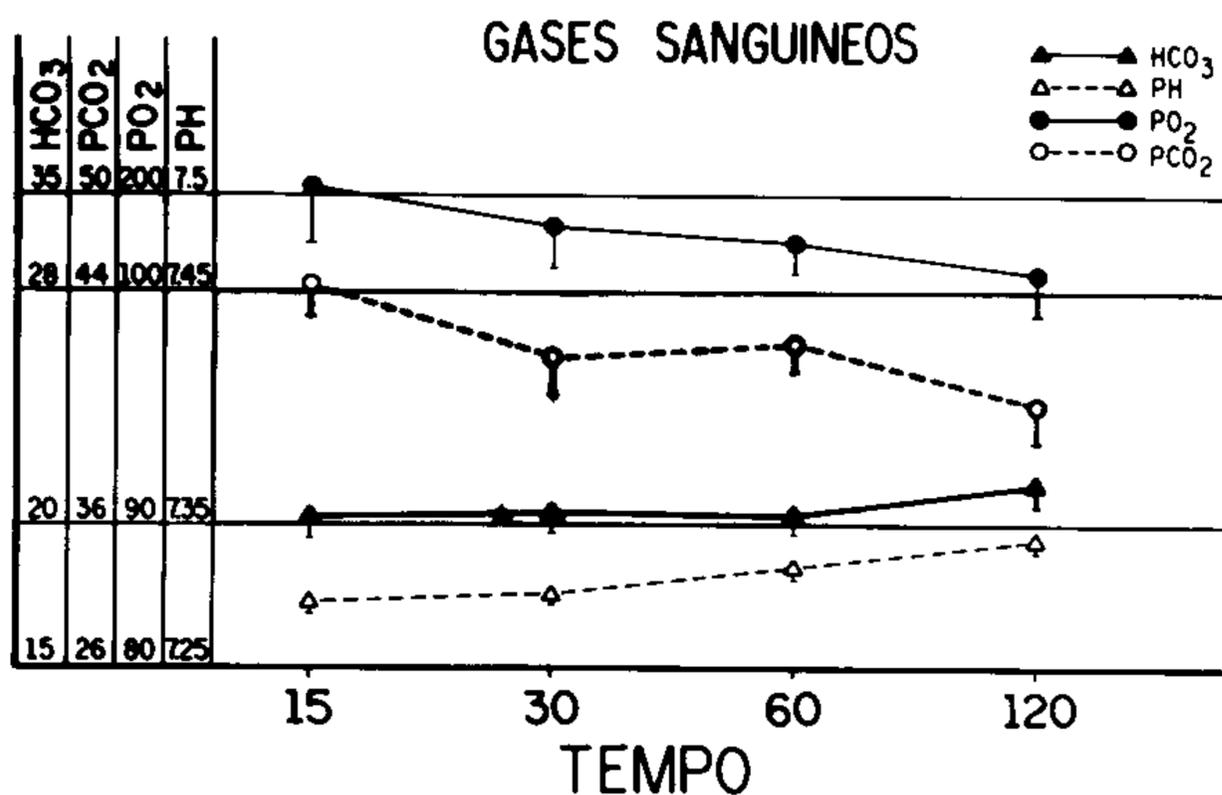


Fig 2 Gases sangüíneos obtidos em 20 pacientes. Observe a normalização da PaCO₂ e pH durante o período de estudo.

de narcóticos (Figura 4).

Alterações Hemodinâmicas - Durante o período de observação pós-anestésica, a Pressão Arterial Sistólica (PAS) não variou em 16 pacientes (40%); 10 (25%) apresentaram aumento, enquanto 14 (35%) tiveram redução de mais de 20% da basal pré-operatória. O aumento máximo foi de 80 mm Hg (10 pKa) em 01 paciente. A diminuição máxima foi de 90 mm Hg (12,0 pKa). Este paciente apresentava uma pressão arterial de 200/90 mm Hg (26,6/12,0 pKa) e ao final dos 120 minutos de observação pós-operatória, apresentou uma diminuição desta para 110/90 mm Hg (14,6/12,0 pKa), tendo voltado a níveis aceitáveis (140/90 mm Hg) com maior infusão de

líquidos (Ringer/Lactato). A grande maioria dos enfermos não apresentou variações na PAS superiores a 30% da basal. Não houve correlação entre o aumento de pressão e o aparecimento de dor no pós-operatório. Dos 10 pacientes que apresentaram hipertensão, somente 4 referiram dor pós-operatória, enquanto que 6 dos 14 que apresentaram certo grau de hipotensão, queixaram-se de dor pós-operatória. Um paciente necessitou de nitroprusiato de sódio para abolir a hipertensão arterial.

A frequência cardíaca manteve-se estável em 40% dos pacientes, enquanto os demais sofreram aumento ou diminuição de 20% durante o período de observação para o estudo. O aumento máximo foi de 66 batimentos por

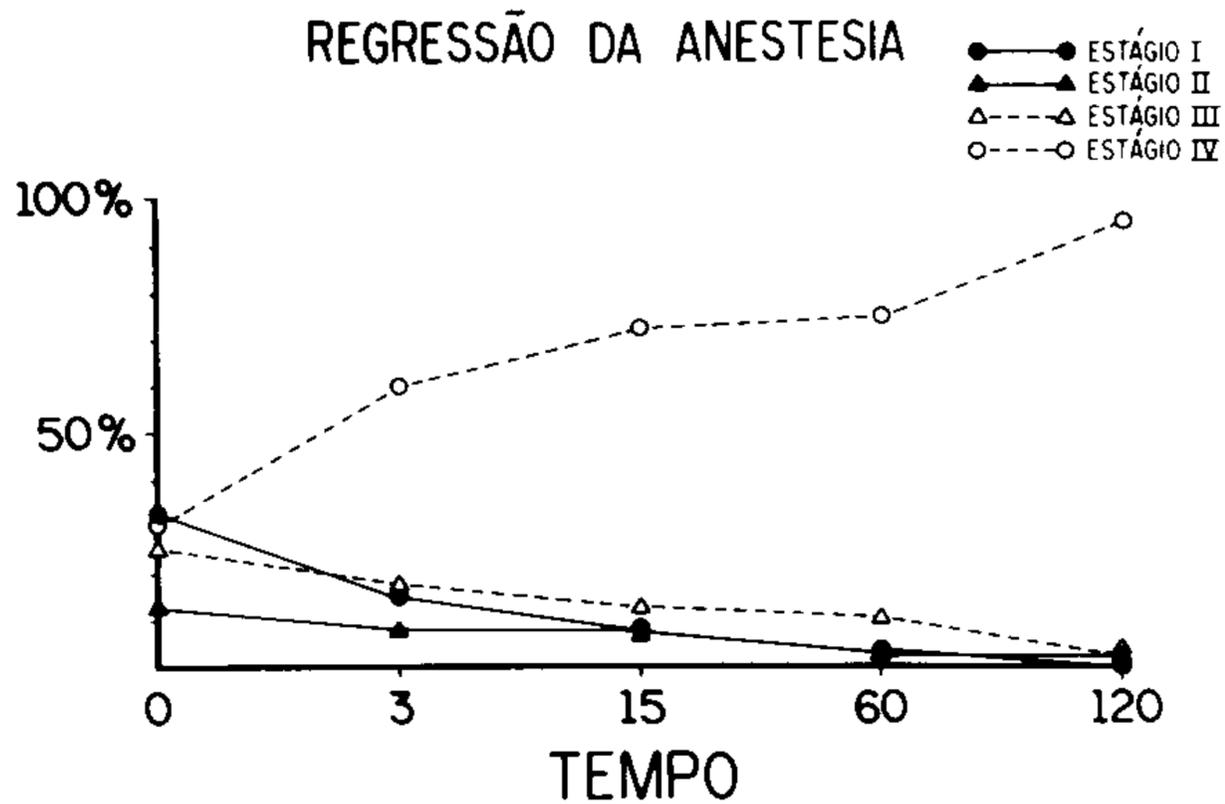


Fig 3 Percentagem de regressão da anestesia. Observe que após a naloxona mais de 50% dos pacientes estavam no Estágio IV de regressão da anestesia.

minuto, e este paciente não apresentava hipotensão e ou dor no pós-operatório. A diminuição máxima foi de 44 batimentos, tendo este paciente apresentado dor de pequena intensidade (grau 1) que não necessitou tratamento (Tabela IV).

Efeitos Secundários - Náuseas e vômitos ocorreram em 3 pacientes. Tremores e calafrios foram observados em 4. Um destes apresentava-se hipotérmico, tendo sido tratado com cobertores quentes. Um paciente apresentou hipertemia e foi tratado com dipirona.

DISCUSSÃO

Vários investigadores^{2,9,10 e 11} tem demonstrado que o cloridrato de naloxona é capaz de reverter eficazmente a depressão respiratória produzida por morfínicos. Os resultados aqui apresentados asseguram que a reversão é possível com microdoses da droga. O aumento da frequência respiratória (63,4%) e do volume minuto (34,4%), observados na maioria dos enfermos, 3 minutos após a administração de uma única dose de $0,5 \mu\text{g. kg}^{-1}$, permite afirmar que a dose média de naloxona

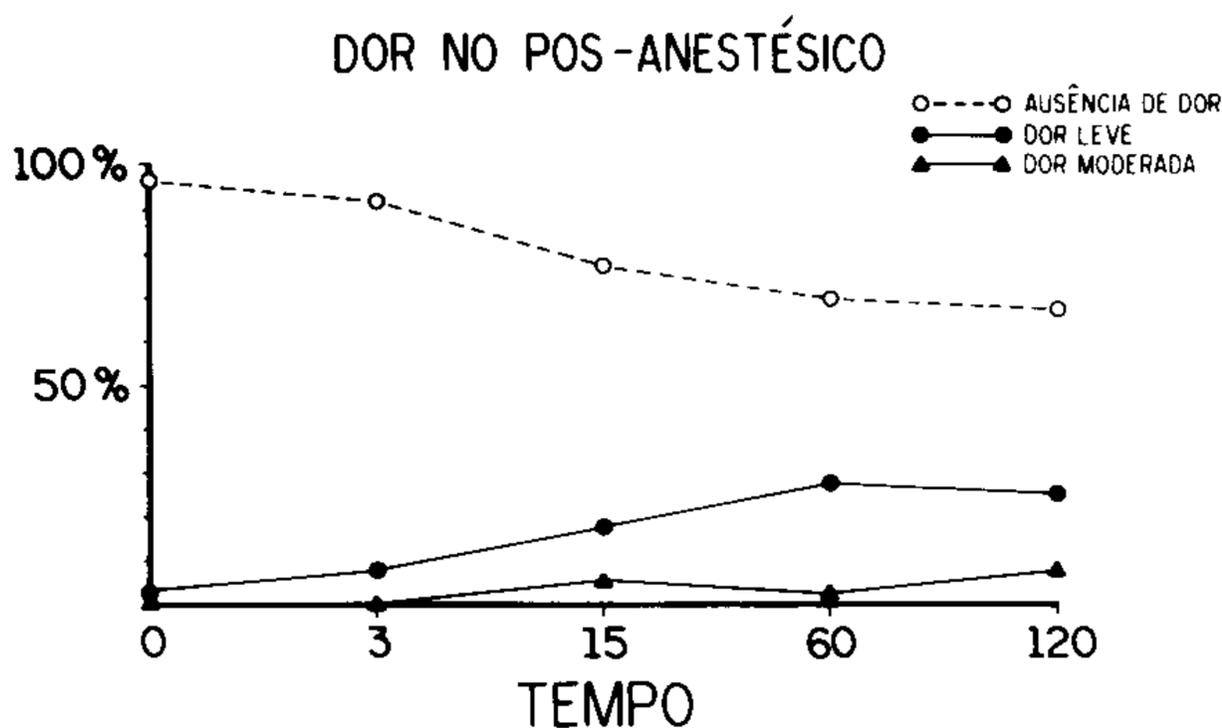


Fig 4 Percentagem de dor verificada no pós-operatório imediato, após $0,5 \mu\text{g. kg}^{-1}$ de naloxona para reversão da depressão respiratória pós-fentanil

Tabela IV

ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS NO PÓS-OPERATÓRIO

TEMPO (minutos)						
	0	3	15	30	60	120
(% DE PACIENTES)						
PAS* ESTÁVEL**	82,5	72,5	75,0	82,5	87,5	70,0
AUMENTO DA PAS* ACIMA DE 20%	2,5	17,5	10,0	7,5	7,5	7,5
DIMINUIÇÃO DA PAS* MAIOR QUE 20%	15,0	10,0	15,0	10,0	5,0	22,5
FREQUÊNCIA CARDÍACA ESTÁVEL**	70,0	52,5	65,0	77,5	62,5	65,0
AUMENTO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA MAIOR QUE 20%	15,0	30,0	27,5	20,0	30,0	30,0
DIMINUIÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA MAIOR QUE 20%	15,0	17,5	7,5	2,5	7,5	7,5

* Pressão Arterial Sistólica

** Variações Menores que 20%

neste ensaio clínico, pode ser considerada como adequada, considerando que 31 pacientes (77,5%) que apresentavam ventilação insuficiente melhoraram imediatamente após a injeção deste fármaco.

Desmonts e col⁷ e Foldes¹² relatam reversão da depressão respiratória pela naloxona, sem qualquer efeito sobre a analgesia residual do morfínomimético, e aconselham técnicas de administração que possibilitem utilizar doses mínimas da droga, da seguinte forma: dose inicial com intervalos de 3 a 5 minutos até à obtenção de volume um minuto e frequência respiratórios adequados ao paciente. Gilbert e Martin⁶ levantaram a primeira hipótese da existência de receptores para os morfínomiméticos: um receptor (μ) seria o responsável pela depressão respiratória e o outro (receptor K), pela analgesia. Mais recentemente, no entanto, Yasko¹³ relata a existência de cinco receptores opiáceos dois dos quais (μ e δ) estariam localizados no cérebro de primatas e possivelmente, do homem; os demais, em diferentes regiões orgânicas especialmente na medula espinhal do cão, como é o caso do receptor "K" descrito por Martin. A função exata destes receptores ainda não está completamente definida, acreditando-se que alguns deles tenham função analgésica. Dessa forma, com base na relação estrutura-atividade, o maior ou menor grau de antagonismo da naloxona poderia ser explicado através de sua ação nestes receptores. Longnecker¹⁴ imagina que a união do antagonista com o receptor é tanto mais intensa quanto maior

for a concentração cerebral do sódio.

Dos 40 pacientes estudados, ao final da cirurgia 9 deles apresentavam um volume minuto acima de 6 litros e uma frequência respiratória acima de 12 incursões por minuto e, provavelmente, não necessitavam o antagonista. No entanto, somente 2 destes queixaram-se de dor no pós-operatório.

Embora a naloxona tenha revertido a depressão respiratória pós-operatória produzida pelo fentanil em cerca de 30% dos casos, reverteu também a analgesia residual do morfínomimético, não confirmando totalmente a teoria de Desmonts⁷ de que microdoses da droga revertiriam a depressão respiratória, sem reversão da analgesia residual.

Como antagonista puro dos morfínomiméticos, a naloxona também apressou o retorno da consciência dos pacientes^{1,12,15}, possivelmente agindo sobre receptores endorfínicos, desalojando o fentanil.

Alterações hemodinâmicas graves têm sido relatadas por vários autores^{12,16}. A prevalência de hipertensão neste estudo foi menor do que a relatada anteriormente por Silva e Vieira¹¹, quando maiores doses foram empregadas. No presente estudo, um dos enfermos apresentou hipertensão grave, tendo sido necessário o uso de nitroprussiato de sódio para combatê-la. A hipertensão pós-naloxona pode ser atribuída a uma síndrome de abstinência aguda de morfínomiméticos, após grandes doses do antagonista rapidamente administradas^{17,18}. A pequena dose usada pode ter sido responsável por esta bai-

xa incidência de hipertensão. Não houve correlação entre a queixa de dor e o aumento da pressão sistólica. A incidência de hipotensão, no entanto, foi maior que de hipertensão.

A incidência de náuseas e vômitos, tremores e calafrios pode também ser explicado por um mecanismo semelhante. Silva e Vieira¹¹ encontraram uma incidência de 20% de náuseas e vômitos e 12% de tremores e calafrios pós-anestésicos, usando doses de $1,74 \mu\text{g.kg}^{-1}$. No presente ensaio clínico a incidência desses efeitos colaterais foi menor.

A leve acidose metabólica encontrada na maior parte dos enfermos ocorreu, provavelmente, devido à longa duração do ato anestésico-cirúrgico, bem como a fatores tais como: imobilidade, baixa temperatura da sala de operações (ar condicionado) e hipovolemia, não relacionados com a naloxona.

O cloridrato de naloxona, na dose média de $0,72 \mu\text{g.kg}^{-1}$ mostrou-se eficiente para reverter a depressão respiratória após anestesia com óxido nitroso e fentanil. Os efeitos colaterais observados não tiveram expressão clínica significativa. Contudo, alguns deles, não são desejáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martin W R – Naloxone. *Annals of Internal Medicine*, 1976: 85: 765 - 768.
2. Jasinski D R, Martin W R, Haertzen C A – The Human Pharmacology and Abuse Potential of N-allyl-noroxymorphone (Naloxone). 1967: 157: 420.
3. Goldstein A, Lowney L I, Pal B K – Stereospecific and nonspecific interactions of the Morphine Congener Levorphanol in Subcellular Fractions of Mouse Brain *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 1971: 68: 1742 - 1747.
4. Pert C B, Snyder S H – Opiate Receptor: Demonstration in Nervous Tissue. *Science* 1973: 179: 1011 - 1014.
5. Martin W R, Eades C G, Thompson J A – The Effects of Morphine and Nalorphine-like drugs in the nondependent and Morphine-dependent Chronic Spinal Dog *J Pharmacol Exp Ther*, 1976: 197: 517 - 532.
6. Gilbert P E, Martin W R – The Effects of Morphine and Nalorphine-like drugs in Nondependent, Morphine-dependent and cyclazocine-dependent Chronic Spinal Dog *J Pharmacol Exp Ther*, 1976: 198: 66 - 82.
7. Desmonts J M, Bohm G, Conderc E – Hemodynamic Responses to Low Doses of Naloxone after Narcotic Nitrous-Oxyde Anesthesia. *Anesthesiology* 1978: 49: 12 - 16.
8. Saraiva R A – Estágios Clínicos de Regressão da Anestesia. *Rev Bras Anest* 1976: 26: 37.
9. Foldes F F, Lunn J N, Moore J, Brown I M – N-allyl-noroxymorphone: a New Potent Narcotic Antagonist. *J Med Sci* 1963: 245: 57.
10. Hasbrouck J D – The Antagonism of Morphine Anaesthesia by Naloxone. *Anesth Analg* 1971: 50: 954.
11. Silva J M C, Vieira Z E G – O cloridrato de Naloxona para Reversão da Depressão Respiratória por Narcóticos. *Rev Bras Anest* 1982: 32: 17 - 24.
12. Foldes F F – The Human Pharmacology and Clinical Use of Narcotic Antagonists. *Med Clin* 1964: 48: 421.
13. Yaksh T – Opiate Receptors and Endorphins - Lecture n.º 134, *Ann Ref Cours Lect* 1982, USA
14. Longnecker D E – Narcotics and Narcotic Antagonists - in, *Drug Interactions in Anesthesia - Philadelphia USA*, 1980. Lea and Febiger-1981.
15. Carrasco M – Utilizacion de los Nuevos Antidotos de los Morfinicos. Naloxona - Tese Fac Med Barcelona. Catedra de Anestesiologia, 1979.
16. Rolly G – Clinical Experiences with Naloxone in Neuroradiology. *Acta Anaesth Belg* 1977: 28: 233 - 244.
17. Winkler A, Havelock F F, Isabel H - N-allyl-normorphine: Effects of Single Doses and Precipitation of Acute "Abstinence Syndromes" during Addition to Morphine, Methadone or Heroin in Man *J Pharmac Exp Therap* 1953: 109: 8 - 20
18. Longnecker D E, Grazis P A, Eggers G W N – Naloxone for Antagonism of Morphine Induced Respiratory Depression. *Anesth Analg* 1973: 52: 447.