

Observações Sobre o Uso da Morfina em Anestesia Geral ‡

José Roberto Nocite, EA ¶, Carlos Alberto Cagnolati, EA §, Fenelon Santos Velludo § & Fábio Pio Magalhães §

Nocite J R, Cagnolati C A, Velludo F S, Magalhães F P —
Observações sobre o uso da morfina em anestesia geral.
Rev Bras Anest 31: 5: 355 - 359, 1981.

Os autores apresentam os resultados de suas observações sobre o emprego de doses moderadas de morfina, associada a óxido nitroso/oxigênio 50%, em vinte pacientes submetidos a cirurgias intra-abdominais eletivas. Adotou-se ventilação controlada mecânica em todos os casos.

Exceto por ligeira queda de pressão arterial média após a injeção inicial de morfina, observou-se apreciável estabilidade cardiovascular durante todo o procedimento.

A depressão respiratória foi constante no período de recuperação pós-anestésica, da mesma forma que a analgesia residual. Seis pacientes necessitaram de ventilação assistida ou controlada neste período; cuidados especiais com o ritmo respiratório foram tomados em todos os demais.

Os pacientes não memorizaram eventos transoperatórios e isto deveu-se provavelmente, pelo menos em parte, à adição de flunitrazepam à morfina por ocasião da indução.

O método parece ser útil quando se deseja evitar o emprego de agentes halogenados e/ou assegurar analgesia residual prolongada, porém exige cuidados especiais com a ventilação no período de recuperação pós-anestésica.

Unitermos: ANESTÉSICO: venoso, morfina; ANESTÉSICO: gasoso, inalatório, óxido nitroso; CORAÇÃO: frequência, pressão arterial média.

EM 1969 Lowenstein e col⁷ relataram sua experiência com o uso de morfina em altas doses em anestesia geral, chegando a utilizar 3 mg/kg da droga como

agente único combinado a relaxantes musculares, em cirurgia cardíaca. Concluíram que indivíduos normais não apresentam variações hemodinâmicas apreciáveis com a técnica ao passo que pacientes com valvulopatias aórticas apresentam elevações do débito cardíaco, do volume de ejeção sistólico, da pressão venosa central e da pressão na artéria pulmonar, juntamente com redução da resistência vascular periférica.

A partir daí, outros estudos se sucederam^{3, 9, 13, 14, 15}, chamando a atenção para a possibilidade de depressão cardiovascular pela morfina e pelo fentanil em interação com outros agentes, bem como para a memorização de eventos transoperatórios numa certa porcentagem de casos, apesar do emprego de doses elevadíssimas destes fármacos.

O presente trabalho tem por objetivos: 1) apreciar as características da anestesia com a associação de morfina e óxido nitroso/oxigênio a 50% em indivíduos submetidos a cirurgias intra-abdominais eletivas; 2) determinar o consumo de morfina com esta técnica; 3) estudar os efeitos cardiovasculares da morfina; 4) observar as características da recuperação pós-anestésica.

METODOLOGIA

Foram incluídos no estudo vinte pacientes adultos, sendo treze do sexo feminino e sete do sexo masculino, com estado físico 1 ou 2 (classificação da ASA), programados para cirurgias intra-abdominais eletivas.

As idades variaram entre 19 e 47 anos e os pesos variaram entre 45 e 75 kg.

A medicação pré-anestésica consistiu em diazepam (10 mg) por via muscular sessenta minutos antes do procedimento.

Logo que o paciente chegava à sala de operações, era instalado sistema de monitorização da pressão arterial média por punção da artéria radial no antebraço. A indução era então obtida com flunitrazepam na dose de 30 µg/kg e morfina na dose de 0,5 mg/kg, por via venosa. A injeção de morfina era efetuada à velocidade de 10 mg/minuto. A seguir, administrava-se succinilcolina na dose de 1,0 mg/kg e, após oxigenação com balão e máscara, procedia-se à intubação orotraqueal. Adotou-se ventilação controlada mecânica, com ventilador ciclado o volume, sistema com reinalação, volume corrente 10 ml/kg e frequência 10 ciclos/min. O relaxamento muscular era mantido com pancurônio, na dose inicial de 0,08 mg/kg e em doses intermitentes de 1/3 da dose inicial quando havia necessidade.

A manutenção da anestesia era obtida com a mistura óxido nitroso/oxigênio a 50% e com morfina em doses intermitentes de 0,15 - 0,20 mg/kg. As doses de morfina

‡ Trabalho realizado no Serviço de Anestesia (CET-SBA) da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto.

¶ Chefe do Serviço de Anestesia e Responsável pelo CET-SBA) da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto. Assistente do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Catanduva - SP

§ Membro do Serviço de Anestesia (CET-SBA) da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto.

§ Médico Estagiário do CET-SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto em 1980

Correspondência para José Roberto Nocite
Caixa Postal 707 - 14100 - Ribeirão Preto, SP

Recebido em 30 de dezembro de 1980

Aceito para publicação em 11 de março de 1981

© 1981, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

eram administradas no decorrer da anestesia sempre que apareciam um ou mais dos seguintes sinais: a) lacrimejamento; b) midríase; c) sudorese; d) taquicardia; e) hipertensão arterial; f) movimentação do paciente. A temperatura da sala foi mantida em torno de 20.°C. Considerava-se como taquicardia, a elevação da frequência cardíaca igual ou superior a 30% do valor pré-indução. Considerava-se como hipertensão arterial, a elevação da pressão arterial média igual ou superior a 30% do valor pré-indução.

A reposição volêmica era realizada à velocidade de 12 - 15 ml/kg na primeira hora e 6 - 10 ml/kg daí por diante, com solução de glicose a 5% até o volume de 500 ml e solução de glicose a 5% em salina balanceada (Isolyte) até completar o volume total desejado, conforme rotina adotada em nosso Serviço^{6, 11}.

Além da pressão arterial média, foram monitorizados: 1) frequência cardíaca, através de estetoscópio no pré-córdio; 2) gasometria de sangue arterial através de aparelho IL pH - Blood Gas Analyser Modelo 313, retirando-se amostra de sangue em condições anaeróbicas sessenta minutos após a indução; 3) volume urinário através de cateterismo vesical, durante todo o procedimento e nos pós-operatório.

do-se amostra de sangue em condições anaeróbicas sessenta minutos após a indução; 3) volume urinário através de cateterismo vesical, durante todo o procedimento e nos pós-operatório.

Ao final da cirurgia, procedia-se à descurarização com atropina/neostigmina e à medida do volume minuto respiratório e da frequência respiratória, com o auxílio de um Ventilômetro de Wright. O paciente era mantido em ventilação assistida ou controlada sempre que apresentasse apnéia ou volume minuto respiratório inferior a 2500 ml.

A recuperação pós-anestésica era avaliada pelo método de Aldrete e Kroulik¹. Os pacientes eram inquiridos sobre a ocorrência de amnésia relativa ao período transoperatório, vinte e quatro horas após o final da cirurgia.

RESULTADOS

As cirurgias tiveram duração variável entre 100 e 230 minutos, com média de 148 minutos.

TABELA I - Evolução da pressão arterial média e da frequência cardíaca nos pacientes anestesiados com morfina.

CASO N.º	P A M			F C		
	1.ª	2.ª	3.ª	1.ª	2.ª	3.ª
01	10,0	8,0	16,0	80	60	120
02	9,3	8,0	13,3	72	60	90
03	12,0	9,3	14,0	90	80	100
04	11,3	8,0	13,3	84	84	84
05	10,6	9,3	13,3	84	72	90
06	11,3	9,3	13,3	76	76	76
07	10,6	8,0	10,6	70	60	72
08	10,6	8,0	13,3	80	70	100
09	12,0	8,6	14,0	86	78	96
10	16,0	13,3	16,3	120	110	120
11	10,6	8,0	13,3	80	76	84
12	10,6	8,0	13,3	72	60	80
13	12,0	9,3	13,3	88	74	94
14	10,6	8,0	13,3	120	100	120
15	16,0	10,6	16,0	78	70	88
16	13,3	10,6	14,6	120	92	100
17	14,6	13,3	13,3	100	92	96
18	12,0	8,0	16,0	100	80	100
19	10,6	9,3	16,0	72	60	80
20	10,6	8,0	12,0	80	74	92
\bar{X}	11,7	9,0	13,7	87	76	95
DP	1,8	1,6	1,4	15,9	13,9	13,8

PAM = Pressão Arterial Média (kPa)

\bar{X} = Média

FC = Frequência Cardíaca (bpm)

DP = Desvio Padrão

Medidas: 1.ª = pré-indução

2.ª = após morfina

3.ª = após intubação traqueal

Além da dose utilizada na indução, o consumo de morfina variou entre 0,21 e 0,50 mg/kg/h, com média de 0,30 mg/kg/h.

Os valores de pressão arterial média e de frequência cardíaca estão expressos na Tabela I. Observou-se diminuição da pressão arterial média da ordem de 23% em relação ao valor pré-indução, após a injeção de morfina. A pressão arterial média elevou-se, após intubação traqueal, a níveis superiores aos pré-indução, tendendo a manter-se em torno dos níveis pré-indução durante todo o procedimento. Em nenhum caso houve necessidade de administração de vasopressores ou cardiotônicos durante o ato anestésico-cirúrgico. Comportamento similar ao da pressão arterial média, mostrou a frequência cardíaca.

Os valores de gasometria de sangue arterial obtidos no decorrer da anestesia pela associação morfina-óxido nítrico estão expressos na Tabela II. Em cinco casos, observam-se valores de pH e de PaCO₂ indicativos de discreta alcalose respiratória, provavelmente devida ao padrão de ventilação mecânica. Em nenhum caso ocorreu acidose metabólica e/ou respiratória. Os valores de PaO₂ obtidos são normais para a FIO₂ empregada.

A ventilometria pós-operatória acusou os valores expressos na Tabela III. O volume minuto respiratório variou de 1200 a 4600 ml, com média de 3106 ml. A frequência respiratória variou de 4 a 12 ciclos/min, com média de 8 ciclos/min.

Em seis pacientes houve necessidade de ventilação assistida ou controlada na Sala de Recuperação Pós-Anestésica. Nos demais casos houve necessidade de vigilância contínua na mesma Sala, com o ritmo respiratório sendo "comandado" pela enfermeira ou pelo médico estagiário durante três a quatro horas.

Na chegada à Sala de Recuperação, nenhum dos pacientes apresentou índices iguais ou superiores a 8 pelo método de avaliação de Aldrete e Kroulik. Ao final da primeira hora, quatro pacientes (ou seja, 20% dos casos) apresentaram índices iguais ou superiores a 8. Este percentual elevou-se para 70% ao final da segunda hora e para 95% ao final da terceira hora no período de recuperação.

A diurese de 24 horas, medida a partir da indução da anestesia, variou entre 1300 e 2900 ml, com média de 1850 ml.

TABELA II - Gasometria de sangue arterial durante anestesia com morfina.

CASO N.º	pH	PaCO ₂ (kPa)	PaO ₂ (kPa)	DB (mEq/l)	HCO ₃ (mEq/l)
01	7,45	5,8	24,1	+ 6	30
02	7,37	4,2	18,6	+ 5	18
03	7,38	4,5	52,4	- 3	20
04	7,52	3,2	34,6	0	19
05	7,54	2,9	23,8	- 3	16
06	7,43	3,4	19,0	- 5	17
07	7,46	3,6	33,8	- 2	20
08	7,50	4,1	15,7	- 3	16
09	7,45	4,0	34,9	- 2	20
10	7,42	3,4	36,4	- 5	17
11	7,39	3,6	37,7	- 7	16
12	7,42	3,6	41,0	- 4	18
13	7,41	5,0	42,6	0	23
14	7,50	4,2	24,6	+ 3	25
15	7,53	3,6	24,0	+ 3	23
16	7,45	5,6	34,8	+ 5	22
17	7,37	4,2	20,0	- 4	19
18	7,43	3,7	20,2	- 4	18
19	7,44	5,3	34,6	+ 4	24
20	7,43	3,6	20,0	- 4	18
\bar{X}	7,44	4,1	28,8	- 1	20
DP	0,05	1,4	9,9	3,4	5,1

\bar{X} = Média

DP = Desvio Padrão

Dois pacientes (10% dos casos) apresentaram vômitos no período pós-anestésico; ambos foram submetidos a colecistectomia.

Obteve-se analgesia residual prolongada em todos os casos: não houve necessidade de administração de analgésicos antes da 12.^a hora pós-operatória em nenhum dos pacientes estudados.

Em todos os casos houve amnésia em relação ao período transoperatório: nenhum paciente memorizou fatos ocorridos durante este período.

Um paciente do sexo masculino, submetido a gastrectomia, apresentou sangramento exagerado no campo operatório, o qual persistiu no pós-operatório imediato, requerendo transfusão de sangue. O tempo de protrombina (método de Quick), o tempo de sangramento e o tempo de coagulação, medidos durante o ato anestésico-cirúrgico, acusaram os valores: 63% do normal, 7 minutos e 5 minutos, respectivamente. Os tempos de sangramento e de coagulação, no pré-operatório, eram respectivamente 1 minuto 25 segundos e 3 minutos 25 segundos.

Uma outra paciente, submetida a colecistectomia, apresentou liberação de histamina manifestada por reação urticariforme em tronco e membros inferiores, logo

após a indução, sendo tratada satisfatoriamente com prometazina e hidrocortisona. Apresentou também sangramento exagerado no campo cirúrgico o qual não persistiu no pós-operatório imediato.

DISCUSSÃO

A técnica de anestesia geral com a associação de morfina e óxido nitroso/oxigênio, acompanhada de ventilação controlada, parece-nos válida para utilização em pacientes nos quais se deseja evitar o emprego de agentes halogenados bem como obter analgesia residual prolongada no pós-operatório. Exige, entretanto, cuidados especiais no período de recuperação pós-anestésica, uma vez que a depressão respiratória é praticamente constante, requerendo em alguns pacientes assistência ventilatória e em outros comando verbal do ritmo respiratório.

A estabilidade cardiovascular é apreciável. Com exceção de ligeira queda da pressão arterial média após a injeção inicial de morfina, praticamente não se registraram alterações nos parâmetros cardiovasculares observados durante o procedimento. É possível que a queda inicial da pressão arterial média seja devida a redução da resis-

TABELA III – Valores de ventilometria no pós-operatório imediato.

CASO N.º	VMR	f
01	3500	12
02	5200	10
03	3200	9
04	3600	8
05	2800	8
06	3000	8
07	1800	6
08	1800	4
09	4000	6
10	4000	12
11	4600	10
12	3000	6
13	3100	8
14	3300	8
15	3800	12
16	2900	7
17	4500	11
18	1200	4
19	1200	6
20	1600	5
\bar{X}	3106	8
DP	1125	2,5

VMR = Volume minuto respiratório (ml/min)

f = Frequência Respiratória (ciclos/min)

\bar{X} = média

DP = desvio padrão

tência vascular periférica e aumento do sistema de capacitância, fenômeno já bem elucidado por outros autores^{4, 5}. De qualquer maneira, a reposição volêmica durante anestesia com morfina deve ser muito bem conduzida a fim de minimizar este possível fator desencadeante de hipotensão arterial.

É de se salientar a ausência de depressão cardiovascular pela interação entre morfina (nas doses utilizadas) e óxido nítrico. Mc Dermott e Stanley, em 1974¹⁰, verificaram quedas do débito cardíaco e da pressão arterial média com a associação de óxido nítrico e morfina em doses mais elevadas (2 mg/kg).

Deve-se registrar a possibilidade de liberação de histamina pela morfina¹⁶, fenômeno que ocorreu em um dos pacientes de nossa série. Fica por esclarecer até que ponto a liberação de histamina pode ter relação com o aumento de sangramento no campo operatório, observado em pelo menos dois de nossos pacientes.

A ocorrência constante de amnésia talvez deva ser creditada à administração de flunitrazepam, uma vez que

vários autores têm registrado memorização de eventos transoperatórios por pacientes submetidos a anestesia com doses elevadas de analgésicos não associados a outras drogas^{2, 8, 12}.

A morfina, nas doses utilizadas, não parece intervir com o débito urinário, o que é atestado pelos valores de diurese de 24 horas obtidos. De qualquer modo, a hidratação e o balanço eletrolítico são certamente muito importantes para a obtenção destes resultados.

Não foi propositadamente administrada nalorfina no período pós-anestésico, uma vez que esta conduta, embora resolva temporariamente o problema da depressão respiratória, priva o paciente da intensa analgesia residual deixada pela morfina, uma das maiores vantagens da técnica no nosso modo de pensar.

Concluindo, acreditamos que a técnica descrita possa ser útil em determinados casos, exigindo porém, cuidados pós-operatórios que só os hospitais dotados de Sala de Recuperação Pós-Anestésica bem organizada e funcionante podem dispensar.

Nocite J R , Cagnolati C A , Velludo F S , Magalhães F P – On the use of intravenous morphine in anesthesia. Rev Bras Anest 31: 5: 355 - 359, 1981.

The authors present the results of observations on the use of moderate doses of intravenous morphine, associated with nitrous oxide/oxygen 50%, in twenty healthy patients undergoing elective intra-abdominal operations. Ventilation was mechanically controlled in all cases.

Except for a slight fall of medium arterial pressure soon after initial injection of morphine, it was noted an appreciable cardiovascular stability during the procedure.

Respiratory depression was constant in the post-operative period, along with residual analgesia. Assisted or controlled ventilation was necessary in six patients and special care was taken relative to respiratory rhythm in all the others.

Patients did not memorize transoperative events; this was probably due, at least in part, to, the addition of flunitrazepam on induction.

The method seems useful when we want to avoid halogenated anesthetics and/or to secure prolonged residual analgesia, but demands special care with ventilation in the postanesthetic recovery period.

Key - Words: ANESTHETIC: intravenous, morphine; ANESTHETIC: gaseous, inhalation, nitrous oxide; HEART: rate, mean arterial pressure.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aldrete J A , Kroulik D – A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 49: 924 - 934, 1970.
2. De Castro J , Parmentier P , Andrien S – Les limites de l'anesthésic analgésique pure. *Ann Anesth Franç* 1071 - 1085, 1976.
3. Dobkin A B , Pielock PA , Israel J S -- Circulatory and metabolic effects of Innovar-fentanyl-nitrous oxide anesthesia for major abdominal surgery in man. *Anesth Analg* 49: 261 - 267, 1970.
4. Henney R P , Vasko J S , Brawley R K – The effects of morphine on the resistance and capacitance vessels of the peripheral circulation. *Amer Heart J* 72: 242 - 250, 1966.
5. Hsu H O , Hickey R F , Forbes A R – Morphine decreases peripheral vascular resistance and increases capacitance in man. *Anesthesiology* 50: 98 - 102, 1979.
6. Jenkins M T , Giesecke A H – Balanced salt solutions in clinical anesthesia. *Refresher Courses in Anesthesiology*. The ASA Inc, Philadelphia, 2: 107 - 116, 1974.
7. Lowenstein E , Hallowell P , Levine F H , Daggett W M , Austen W G , Laver M B – Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *New Engl J Med* 281: 1389 - 1393, 1969.
8. Lowenstein E – Morphine "anesthesia" - a perspective. *Anesthesiology* 35: 563 - 565, 1971.
9. Liu W S , Bidwai A V , Stanley T H , Loeser F A , Bidwai V – The cardiovascular effects of diazepam and pancuronium during fentanyl and oxygen anaesthesia. *Canad Anaesth Soc J* 23: 395 - 403, 1976.
10. Mc Dermott R , Stanley T H – The cardiovascular effects of low concentrations of nitrous oxide during anesthesia. *Anesthesiology* 41: 89-91, 1974.
11. Nocite J R – Reposição volêmica em anestesia. *Rev Bras Anest* 29: 511 - 524, 1979.
12. Stanley T H - Pros and cons of using narcotics for anesthesia. *Refresher Courses in Anesthesiology*. The ASA Inc, Philadelphia 7: 203 - 214, 1979.
13. Stanley T H – Fentanyl - oxygen anesthesia in septic shock. *Anesthesiology* 51: S 100, 1979.
14. Stoelting R K , Gibbs P S – Hemodynamic effects of morphine and morphine - nitrous oxide in valvular heart disease and coronary-artery disease. *Anesthesiology* 38: 45 - 52, 1973.
15. Stoelting R K , Gibbs P S , Creasser C W – Hemodynamic and ventilatory responses to fentanyl, fentanyl-droperidol, and nitrous oxide in patients with acquired valvular disease. *Anesthesiology* 42: 319 - 324, 1975.
16. Wood-Smith F G , Stewart H C – *Drugs in Anaesthetic Practice*, Butterworths & Co Publ Ltd, London, 1962, pp 113 - 121.

INDUÇÃO DE ANESTESIA GERAL POR BETA-ENDORFINA EM INTERAÇÃO COM RECEPTORES OPIÁCEOS

A identificação de receptores opiáceos no cérebro, bem como de seus ligantes endógenos, inaugurou uma nova era de pesquisa sobre os mecanismos centrais da dor e da analgesia. A beta-endorfina é um peptídeo hidrossolúvel com localização intraneuronal, atualmente considerado um neuromodulador ou neuro-hormônio, que produz seus efeitos por interação com os receptores opiáceos.

Neste trabalho, administrou-se beta-endorfina nos ventrículos cerebrais de ratos, obtendo-se uma seqüência de respostas eletroencefalográficas e de comportamento similar à que ocorre com o uso clínico de anestésicos gerais. Inicialmente os ratos mostraram excitação, incoordenação motora e resposta exagerada a estímulos sensoriais; seguiu-se um estágio de imobilização rígida com manutenção de reflexos como o corneano. Finalmente os ratos assumiram imobilidade, com ausência de respostas a estímulos nocivos, tanto comportamentais como eletroencefalográficas. Este estado de inconsciência com analgesia completa define a anestesia geral. Este mesmo estado foi completa e imediatamente revertido pela administração intraperitoneal de naloxona: um a dois minutos após a injeção deste narcótico antagonista, o padrão de EEG voltou ao observado no animal acordado e os ratos reassumiram atividade motora normal.

Estes resultados têm importantes implicações com as teorias tradicionais da anestesia, bem como com o possível desenvolvimento de uma nova classe de anestésicos gerais.

(Havlicek V, Labella F S, Pinsky C, Childeeva R – Beta-endorphine induces general anaesthesia by an interaction with opiate receptors. Canad Anaesth Soc J 27: 535 - 539, 1980).

COMENTÁRIO: *Qual o papel desempenhado pela beta-endorfina no desenvolvimento da anestesia geral produzida pelos agentes farmacológicos clássicos? Poderão novas drogas produzir anestesia geral com base exclusiva na liberação de beta-endorfina pelos neurônios? As respostas a estas indagações poderão mudar o curso da Anestesiologia nos próximos anos. (Nocite J R)*