

Efeito da Morfina Peridural sobre a Pressão nas Vias Biliares

J. R. Nocite, TSA¹, I. Jorge Filho²,
A. M. M. Nunes, TSA³ & P. Takahashi⁴

Nocite J R, Jorge Filho I, Nunes A M M, Takahashi P – Effect of epidural morphine on common bile duct pressure.

The effect of the epidural injection of morphine, 50 mg.kg⁻¹, in saline, 10 ml, on the common bile duct pressure was studied in 10 patients (group 1) and compared with the effect of the epidural injection of saline, 10 ml, on the same parameter in 5 patients (group 11, control). All patients were scheduled for elective biliary tract operations under general anesthesia with thiopental, fentanyl, nitrous oxide, isoflurane. In group I, the mean value of the pressure 10 minutes after the injection was significantly higher ($p < 0.05$) than the initial one (17.25 ± 4.14 versus 12.05 ± 3.12 cm H₂O). In group II there was not difference between the mean value of the pressure after the injection and the initial one. In 4 patients in group I the study was repeated one hour after the injection of morphine and the mean value of the pressure was still significantly higher. The author make some considerations about the pharmacokinetics of epidural morphine, trying to correlate it with the results above.

Key Words: ANALGESIA: postoperative; SURGERY: biliary tract; ANALGESICS: morphine; ANESTHETIC TECHNIQUE, regional: epidural; COMPLICATION: biliary tract spasm

Os opiáceos podem provocar espasmo da musculatura lisa do trato biliar, resultando em aumento da pressão nas vias biliares¹. Das equianalgésicas de fentanil, morfina, meperidina e pentazocina, administradas por via sistêmica, elevam a pressão no ducto biliar comum a valores que ficam, em média, respectivamente 99%, 53%, 61% e 15% acima dos níveis de controle². É interessante a observação de que, em pacientes que recebem fentanil como suplemento de anestesia inalatória, há incidência da ordem de 2% de espasmo do esfíncter de Oddi³.

É prática comum em nosso meio a administração de morfina por via peridural para controle da dor pós-operatória em diversas categorias de cirurgias, inclusive as de vias biliares⁴. As doses de morfina neste método são substancialmente menores que as utilizadas por via sistêmica com a mesma finalidade, tendo em vista uma ação espinhal seletiva do opiáceo. Estudos de farmacocinética demonstram que as concentrações plasmáticas de morfina após administração peridural são relativamente baixas, permanecendo em níveis bastante inferiores aos encontrados no líquido cerebrospinal^{5,6,7}. Apesar destas baixas concentrações plasmáticas, já foi aventada a hipótese de que a morfina pode provocar elevação da pressão no ducto biliar comum, de modo semelhante ao que ocorre após administração sistêmica. O objetivo do presente trabalho foi averiguar esta hipótese no homem.

METODOLOGIA

O estudo obteve a aprovação da Comissão de Ética Médica do Hospital, e os pacientes foram notificados sobre o mesmo, dando seu consentimento.

Trabalho realizado pelos Serviços de Anestesiologia (CET-SBA) e de Gastroenterologia da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto – SP

- 1 Chefe do Serviço de Anestesiologia e Responsável pelo CET-SBA da SCMRP
- 2 Chefe do Serviço de Gastroenterologia da SCMRP
- 3 Anestesiologista da SCMRP e Instrutor do CET-SBA
- 4 Gastroenterologista da SCMRP

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

Recebido em 23 de novembro de 1988
Aceito para publicação em 16 de março de 1989
© 1989 Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Foram observados 15 pacientes adultos com estados físicos I ou II (classificação da ASA), cujas características gerais são expressas na Tabela 1. Todos foram submetidos a cirurgias eletivas de vias biliares, distribuindo-se em dois grupos: 10 no grupo I (experimental) e cinco no grupo II (controle).

A medicação pré-anestésica constou de flurazepam 30 mg por via oral na noite anterior, e de diazepam 10 mg por via muscular, sessenta minutos antes da cirurgia.

Após cateterismo da veia periférica, todos os pacientes foram colocados em posição lateral e submetidos a punção do espaço peridural em L₂-L₃. Instalou-se cateter peridural, introduzindo-se 2-3 cm em direção cefálica. Após esta manobra, os pacientes retornaram à posição de decúbito dorsal horizontal, sendo então administrados, em todos os casos, 100 mg de bupivacaína em solução a 0,5% com adrenalina 1 /200.000

Em seguida, foi induzida a anestesia geral com tiopental na dose de 3-4 mg.kg⁻¹ por via venosa, seguido de dialilbismortoxiferina 0,3 mg.kg⁻¹ e intubação orotraqueal. Instalou-se ventilação controlada, empregando-se sistema com reinalação parcial e absorção de gás carbônico, mistura gasosa oxigênio/óxido nitroso a 50% e mais isoflurano a 0,5-1,0%.

Durante a cirurgia, e após instalação do sistema manométrico nas vias biliares (ducto biliar comum), procedeu-se a primeira leitura de pressão (P₁). Os pacientes do grupo I, experimental (n = 10), receberam então, pelo cateter peridural, cloridrato de morfina na dose de 50 mg.kg⁻¹ diluído em 10 ml de solução fisiológica. Os pacientes do grupo II, controle (n = 5), receberam pelo cateter peridural apenas 10 ml de solução fisiológica. Dez minutos após a injeção, procedeu-se a segunda leitura de pressão nas vias biliares (P₂).

Ao final do procedimento, a morfina foi injetada pelo cateter, na mesma dose, nos pacientes do grupo II, a fim de que estes também se beneficiassem da analgesia pós-operatória.

Tabela I - Características gerais dos pacientes

Parâmetros	Grupo I (n = 10)	Grupo II (n = 5)
Média de idade em anos (extremos)	52,3 ± 13,5 (34-62)	47,8 ± 13,1 (31 -59)
Média de peso em Kg (extremos)	65,1 ± 16,9 (48-81)	64,3 ± 15,4 (50-72)
Masculino	4 (40%)	2 (40%)
Feminino	6 (60%)	3 (60%)

A fluidoterapia intra-operatória seguiu a rotina observada no serviço⁸: 12-15 ml. kg⁻¹ na primeira hora e 6-10 ml.kg⁻¹ nas subsequentes, iniciando-se com solução glicosada a 5% até os primeiros 500 ml e prosseguindo-se com solução salina balanceada + glicose a 5% até o final da cirurgia.

Foram monitorizados por métodos não-invasivos: frequência cardíaca; pressão arterial sistólica; pressão arterial diastólica; pressão arterial média (todos através de DINAMAP) e eletrocardiograma.

Todos os pacientes permaneceram por 24 horas na Sala de Recuperação Pós-Anestésica.

Foram preenchidos protocolos, anotando-se as leituras de pressão nas vias biliares, a evolução intra-operatória dos parâmetros cardiovasculares, outras drogas que não as anestésicas administradas, bem como o consumo de analgésicos nas primeiras 24 horas do pós-operatório.

A análise estatística das médias obtidas dentro de cada grupo foi efetuada através do teste t de Student, adotando-se como nível de significância p <0,05.

RESULTADOS

Na Tabela II estão expressas as variações das médias de pressão nas vias biliares em ambos os grupos. No grupo I, a média dos valores de pressão P₂, 10 minutos após injeção peridural de morfina (17,25 ± 4,14 cm H₂O), foi significativamente maior que a média dos valores de pressão P₁ iniciais (12,05 ± 3,12 cm H₂O). Neste grupo, houve elevação de P₂ em relação a P₁ em todos os pacientes. O aumento perceptual de pressão foi em média de 48,2 ± 14,9%, com extremos de 4,2 e 90,9%. No grupo II, não houve diferença significativa entre a média dos valores de pressão P₂ (12,05 ± 3,15 cm H₂O) e a média dos valores de pressão P₁ (12,30 ± 3,23 cm H₂O). Neste grupo, as variações individuais foram mínimas e em nenhum paciente excederam o perceptual de 5%.

Tabela II - Valores médios de pressão nas vias biliares

	P ₁ (cm H ₂ O)	P ₂ (cm H ₂ O)
Grupo I (n= 10)	12,05 ± 3,12	17,25 ± 4,14
Grupo II (n = 5)	12,30 ± 3,23	12,05 ± 3,16

P₁ = Média ± DP dos valores de pressão iniciais

P₂ = Média ± DP dos valores de pressão após injeção peridural de morfina ou salina pura

* Diferença estatisticamente significativa entre P₁ e P₂, p <0,05.

Em quatro pacientes do grupo I procedeu-se a nova leitura de pressão, 60 minutos após a injeção peridural de morfina (P_3). Em todos eles o valor de P_3 persistiu superior a P_1 , com aumento médio de $47,3 \pm 15,1\%$.

Por ocasião da intubação traqueal, três pacientes mostraram aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca superior a 25% dos níveis iniciais, prontamente controlado com a administração de isoflurano. Por ocasião da indução da anestesia geral, dois pacientes apresentaram queda da pressão arterial superior a 25% do valor inicial, obrigando ao uso de vasopressor (cloridrato de etilefrina). No intra-operatório, todos os pacientes apresentaram estabilidade dos parâmetros cardiovasculares, dispensando o emprego de outras drogas que não as anestésicas. Não houve necessidade de administração de outros analgésicos em nenhum paciente, nas primeiras 24 horas do pós-operatório. Em dois casos repetiu-se a dose de morfina pelo cateter peridural dentro deste período.

DISCUSSÃO

Após injeção peridural, a morfina aparece rapidamente no plasma, de tal maneira que há quem defenda a hipótese de que, na fase inicial de analgesia, esta é proporcionada em parte por um efeito central da droga⁹. Logo após a injeção, os níveis máximos de morfina no líquido cerebrospinal são cerca de 22 vezes superiores aos níveis máximos encontrados no plasma¹⁰. Esta grande diferença é explicada pelo pequeno volume de distribuição no líquido cerebrospinal, cerca de 3.000 a 5.000 vezes menor que o volume de distribuição da droga após absorção vascular no espaço peridural¹¹. De qualquer modo, os níveis plasmáticos máximos de morfina são alcançados cinco a 10 minutos após a injeção peridural⁷ e há dados de farmacocinética sugerindo que estes níveis são similares aos encontrados após injeção muscular da mesma dose do opiáceo⁹. Após injeção peridural de 3 mg de morfina, as concen-

trações plasmáticas máximas são da ordem de 33 - 40 ng.ml⁻¹⁷.

Os resultados do presente trabalho dão suporte à hipótese de que as concentrações plasmáticas de morfina, após injeção peridural em dose adequada para proporcionar analgesia pós-operatória, são capazes de provocar elevação da pressão no ducto biliar comum. Este efeito foi patente aos 10 minutos após a injeção, coincidindo assim com o alegado período de tempo dentro do qual são alcançadas concentrações plasmáticas máximas do opiáceo. Nos quatro pacientes em que se repetiu a manometria, o efeito era patente ainda 60 minutos após a injeção. Sabe-se que a meia-vida terminal plasmática da morfina após injeção peridural é da ordem de 87-91 min⁷. Assim, os resultados encontrados correlacionam-se, de certo modo, com os dados de farmacocinética disponíveis sobre a droga e a via de administração.

É interessante salientar a diferença entre os resultados deste trabalho e os de estudo similar experimental realizado no cão. Neste animal, a injeção peridural de dose de morfina igual ao dobro daquela por nós utilizada não provocou alteração da pressão no ducto biliar comum ao longo de quatro horas de investigação¹². Tendo em vista que, no mesmo estudo, a injeção venosa de dose idêntica de morfina provocou aumento significativo da pressão nas vias biliares, é possível que ocorram diferenças quanto à farmacocinética do opiáceo administrado pela via peridural, no homem e naquela espécie animal.

Concluimos que a injeção peridural de morfina provoca aumento da pressão nas vias biliares, coincidente com o intervalo de tempo em que, de acordo com estudos de farmacocinética no homem, a droga alcança níveis plasmáticos máximos após a injeção (5-10 minutos). Este aumento pode persistir até pelo menos uma hora após a injeção. Estes dados devem ser levados em consideração quando o cirurgião realiza estudo manométrico nas vias biliares, em paciente que recebeu morfina peridural.

Nocite J R, Jorge Filho I, Nunes A M M, Takahashi P – Efeito da morfina peridural sobre a pressão nas vias biliares.

Nocite J R, Jorge Filho I, Nunes A M M, Takahashi P – Efecto de la morfina peridural sobre la presión de las vías biliares.

Em 15 pacientes submetidos a cirurgias eletivas de vias biliares sob anestesia geral, com tiopental, fentanil, óxido nitroso, isoflurano, foi medida a pressão no ducto biliar comum antes e

En 15 pacientes sometidos a cirugías electivas de vías biliares sob anestesia general con tiopental, fentanil, óxido nitroso, isoflurano, fué medida la presión en el ducto biliar común

10 minutos após a injeção peridural de $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de morfina diluída em 10 ml de solução salina (grupo I, $n = 10$), ou de 10 ml de solução salina (grupo II, $n = 5$). No grupo I, a média dos valores de pressão, após a injeção ($17,25 \pm 4,14 \text{ cm H}_2\text{O}$), foi significativamente maior ($p < 0,05$) que a média dos valores iniciais ($12,05 \pm 3,12 \text{ cm H}_2\text{O}$). No grupo II (controle), não houve diferença entre as médias dos valores de pressão antes e após a injeção peridural da solução salina. Em quatro pacientes do grupo I, a manometria foi repetida 60 minutos após a injeção peridural, persistindo o aumento da pressão nas vias biliares. São feitas considerações sobre a farmacocinética da morfina peridural, correlacionando-as com os resultados.

antes y 10 minutos después de la inyección peridural de $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de morfina diluída en 10 ml de solución salina (grupo I, $n=10$), o de 10 ml de solución salina (grupo II, $n = 5$). En el grupo I, el promedio de los valores de presión después de la inyección ($17,25 \pm 4,14 \text{ cm H}_2\text{O}$) fué significativamente mayor ($p < 0,05$) que el promedio de los valores iniciales ($12,05 \pm 3,12 \text{ cm H}_2\text{O}$). En el grupo II (control), no hubo diferencia entre los promedios de los valores de presión antes y después de la inyección peridural. En 4 pacientes del grupo I, la manometria fué repetida 60 minutos después de la inyección peridural, persistiendo el aumento de la presión de las vías biliares. Son hechas consideraciones sobre la farmacocinética de la morfina peridural, correlacionándola con los resultados.

Unitermos: ANALGESIA: pós-operatória; CIRURGIA: vias biliares; HIPNOANALGÉSICOS: morfina; TÉCNICA ANESTÉSICA, regional: peridural; COMPLICAÇÕES: espasmo biliar

REFERÊNCIAS

1. Stoelting R K – Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1987; 69-101.
2. Radnay PA, Brodman E, Mankikar D, Duncalf D – The effect of equi-nalgesic doses of fentanyl, morphine, meperidine, and pentazocine on common bile duct pressure. *Anesthetist* 1980; 29: 26-29.
3. Jones R M, Detmer M, Hill A B, Bjoraker D G, Pandit U – Incidence of choledochoduodenal sphincter spasm during fentanyl-supplemented anesthesia. *Anesth Analg* 1981; 60: 638-640.
4. Nocite J R, Nunes A M M, Pereira C G, Soriano R R – Experiência clínica com morfina espinal: estudo retrospectivo. *Rev Bras Anest* 1984; 34: 319-323.
5. Weddel S J, Ritter R R – Serum levels following epidural administration of morphine and correlation with relief of postsurgical pain. *Anesthesiology* 1981; 54: 210-214.
6. Chauvin M, Samii K, Schermann J M, Sandouk P, Bourdon R, Viars P – Plasma concentrations of morphine after IM, extradural and intrathecal administration. *Br J Anaesth* 1981; 53: 911-913.
7. Sjostrom S, Hartvig P, Persson MP, Tamsen A – Pharmacokinetics of epidural morphine and meperidine in humans. *Anesthesiology* 1987; 67: 877-888.
8. Jenkins M T, Giesecke A H Jr, Balanced salt solutions in clinical anesthesia. *Refresher Courses in Anesthesiology*. Philadelphia: The ASA Inc., 1974; 2: 107-116.
9. Glynn C J – Intrathecal and epidural administration of opiates. In *Update in Opioids* (Ed K Budd), Bailliere's Clinical Anesthesiology, London, 1987; 1: 915-933.
10. Nordberg G, Mellstrand T, Borg L, Hedner T – Extramural morphine: Influence of adrenaline admixture. *Br J Anaesth* 1986; 58: 598-604.
11. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Dahlstrom B – Pharmacokinetic aspects of intrathecal morphine analgesia. *Anesthesiology* 1984; 60: 448-456.
12. Vatashsky E, Haskel Y, Beilin B, Aronson H B – Common bile duct pressure in dogs after opiate injection: epidural versus intravenous route. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 650-653.