

Opiáceos: Benefícios e Riscos na Anestesia, na Dor e nos Cuidados Intensivos*

José Roberto Nocite, TSA¹

Nocite JR - Opiates: Risks and Benefits in Anesthesia, Pain Control and Intensive Care

KEY WORDS: ANALGÉSICOS: opioid; ANESTHETIC TECHNIQUES, General: analgesic, balanced, venous; COMPLICATIONS: depression, pruritus, muscular rigidity

Anestesia

Em 1958 Woodbridge definiu os quatro componentes básicos da anestesia: hipnose, analgesia, relaxamento muscular e controle de reflexos autônomo¹. A tentativa de se obter estes quatro componentes com uma única droga tem sido frustrante ao longo da história da anestesia, em função da relativa especificidade de cada droga para produzir um determinado efeito farmacológico. Isto obriga ao emprego de doses elevadas para a obtenção dos outros efeitos desejados com os riscos inerentes à sobredose.

O uso de analgésicos opiáceos como anestésicos alcançou popularidade especialmente em cirurgia cardíaca, a partir das observações de Lowenstein e cols em 1969 com a morfina², mostrando que a administração venosa de 0,5 a 3,0 mg.kg⁻¹ da droga associada a ventilação com oxigênio a 100% proporcionava anestesia com boa estabilidade hemodinâmica. Desde

aquela época, entretanto, era patente a dificuldade para se determinar a dose ideal para um determinado paciente, em função da grande variabilidade individual. Estudos subseqüentes mostraram as desvantagens da anestesia com doses elevadas de morfina, que incluíam ausência de amnésia, reações histamínicas, elevação das necessidades de sangue e líquidos, depressão respiratória pós-operatória³⁻⁵.

Em 1970, De Castro⁶ propunha a "anestesia analgética" com macrodoses de outro opiáceo, o fentanil. A técnica proporcionava apreciável estabilidade cardiovascular com doses de até 50 µg.kg⁻¹ do opiáceo em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca⁷. Não obstante, dois problemas ficaram logo patentes. O primeiro diz respeito à grande dificuldade para se estabelecer uma "dose hipnótica" para o fentanil, havendo pacientes que dormem e não respondem a estímulos com 6 µg.kg⁻¹ e outros que só o fazem com 40 µg.kg⁻¹ ou mais da droga, sendo praticamente impossível individualizar o paciente suscetível à memorização de eventos transoperatórios⁸⁻¹⁰. O segundo é a ocorrência de hipertensão arterial grave por ocasião da esternotomia, especialmente em pacientes com boa função ventricular submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio⁸, podendo levar à isquemia miocárdica e infarto.

Assim, o emprego de opiáceos como agentes únicos em anestesia apresenta riscos e limitações.

* Trabalho realizado no CET-SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto-SP

¹ Responsável pelo CET-SBA e Editor Associado da Rev Bras Anestesiol

Correspondência para José Roberto Nocite
RAyrton Roxo 870- CP 707
14025-270 Ribeirão Preto - SP

Apresentado em 26 de abril de 1993
Aceito para publicação em 28 de junho de 1993

As técnicas de anestesia balanceada, amplamente utilizadas em todo o mundo nos dias de hoje, empregam drogas específicas em doses suficientes para proporcionar Os quatro componentes da anestesia. O termo foi proposto inicialmente por Lundy em 1926, que empregava uma associação de pré-medicação, analgesia regional e anestesia geral com um ou mais agentes¹¹. A introdução do curare em 1942 permitiu a obtenção de relaxamento muscular adequado sem a necessidade de níveis muito profundos de anestesia¹². A inclusão de meperidina como analgésico em técnicas de anestesia balanceada foi proposta inicialmente por Mushin e Rendell-Baker em 1949 na Grã-Bretanha¹³ e logo obteve grande aceitação em todo o mundo.

Os opiáceos são hoje empregados em técnicas de anestesia balanceada com duas finalidades básicas: de analgesia¹⁴ e de controle de reflexos autonômicos, especialmente os secundários à laringoscopia e à intubação traqueal¹⁵.¹⁷ Não se deve esquecer porém que, embora analgésicos por excelência, os opiáceos não são propriamente hipnóticos. Ao contrário do que ocorre na anestesia inalatória, em que é mínima a possibilidade do paciente consciente durante o ato anestésico-cirúrgico, quando se utiliza a técnica de anestesia venosa total com um opiáceo substituindo o agente inalatório, a ocorrência do problema torna-se mais frequente. Observações recentes têm demonstrado que não só os opiáceos não possuem propriedades hipnóticas como não exercem nenhum efeito sobre a concentração plasmática hipnótica de uma droga como o tiopental¹⁸.

Um dos grandes problemas do emprego de opiáceos em anestesia foi sempre a ocorrência de efeitos cumulativos, secundários aos valores elevados para sua meia-vida de eliminação plasmática ($T^{1/2}$): 3-4,5 h para a morfina¹⁹, 3-6 h para o fentanil²⁰. A depressão respiratória no período pós-operatório é um risco real quando se utilizam drogas com este perfil farmacocinético em anestesia. Não obstante, a introdução na prática clínica de opiáceos cuja farmacocinética aponta para a ocorrência de mínimo acúmu-

lo no organismo, diminui bastante este risco: e o caso do sufentanil com $T^{1/2}$ da ordem de 148-164 min²¹ e especialmente do alfentanil com $T^{1/2}$ da ordem de 70-98 min²². A rápida recuperação representa um benefício quando se utiliza o alfentanil em procedimentos ambulatoriais²³ e em pacientes pediátricos^{24,25}.

Outro risco do uso de opiáceos e a ocorrência de rigidez muscular. Em 1970 Grell e cols²⁶ relataram que a administração venosa de fentanil em doses de 0,5 a 0,8 mg era invariavelmente acompanhada de rigidez torácica. Esta pode causar dificuldades com a ventilação em pacientes não paralisados²⁷. O mecanismo exato pelo qual os opiáceos podem causar rigidez muscular não é bem conhecido mas certamente não é devido a ação direta sobre as fibras musculares. Há evidências de que ela resulta de estimulação em um sítio do SNC, possivelmente o núcleo caudado, com aumento da biossíntese de dopamina^{28,29}. A rigidez muscular pode ser prevenida ou minimizada com o pré-tratamento ou o uso concomitante de bloqueadores neuromusculares, especialmente em associação com diazepam³⁰.

Dor

Datam de 1973 os relatos sobre a existência de receptores opiáceos altamente específicos no SNC^{31,32}. Logo demonstrou-se estreito paralelismo entre a ocorrência destes receptores e a de neurônios encefalinérgicos ao longo das vias de transmissão de impulsos nociceptivos, identificando-se-os na região periaquedutal, no tálamo, na amígdala, na hipófise posterior e na substância gelatinosa da medula espinhal. O conhecimento desta última localização levantou a possibilidade do controle da dor por meio de uma verdadeira analgesia espinhal seletiva, obtida pela deposição de opiáceos sobre o como dorsal da medula. Com efeito, após as comunicações iniciais em 1979 de Wang e cols³³ sobre

a introdução de pequenas doses de morfina no espaço subaracnóideo e de Behar e cols³⁴ sobre a administração da mesma substância por via peridural, multiplicaram-se as observações sobre o emprego de opiáceos por via espinhal no tratamento da dor de diversas origens.

Com este método de administração, é possível obter os seguintes benefícios, relativamente a outras vias: maior potência e duração da analgesia; ausência de bloqueios simpático e motor; menos desenvolvimento de tolerância; menor incidência de efeitos indesejáveis³⁵. A analgesia obtida depende da fixação destas drogas sobre os receptores localizados nas lâminas I, II e IV do corno dorsal da medula, sendo independente da sua absorção sistêmica³⁶. Os opiáceos hidrossolúveis como a morfina permanecem por mais tempo no líquido cefalorraquidiano, proporcionando analgesia de maior duração, os lipossolúveis como o fentanil e sufentanil são eliminados mais rapidamente, propiciando analgesia de menor duração³⁷. A associação de um lipossolúvel com a clonidina, um agonista azadrenérgico, prolonga a analgesia sem afetar a concentração plasmática do opiáceo³⁸.

Observações clínicas de Schwieger e cols³⁹ em 1992 demonstraram que a morfina por via peridural reduz a Concentração Alveolar Mínima (CAM) de agentes inalatórios, representando importante benefício em anestesia.

Outras observações mostraram que a dose mínima efetiva de morfina subaracnóidea pode ser tão pequena quanto 0,04-0,12 mg, o que reduz bastante a incidência de efeitos colaterais adversos^{40,41}.

Os riscos da administração de opiáceos por via espinhal incluem os seguintes efeitos indesejáveis: pruridos, náuseas e vômitos, retenção urinária, disforia, síndrome de abstinência, depressão respiratória³⁵. O último é sem dúvida o mais temível, embora felizmente raro. Em recente revisão sobre mais de mil pacientes consecutivos que receberam morfina peridural para controle da dor pós-operatória, registraram-se as seguintes incidências de efeitos colaterais que demandaram tratamento⁴²: pruridos 24%,

náuseas 29%, depressão respiratória 0,2%. É interessante registrar a associação entre reativação de herpes labial e morfina peridural em parturientes submetidas a cesarianas⁴³. A morfina peridural provoca aumento da pressão nas vias biliares, podendo influenciar os resultados de estudos manométricos nestas vias⁴⁴.

Ultimamente têm sido focalizadas as vantagens da associação de um anestésico local como a bupivacaína e um opiáceo como o sufentanil pela via peridural, com analgesia de boa qualidade⁴⁵.

Cuidados Intensivos

Os opiáceos são utilizados em cuidados intensivos com as finalidades principais de controlar a dor e manter o paciente acomodado à prótese ventilatória. Entre os métodos de administração em Unidades de Terapia Intensiva e Salas de Recuperação Pós-Anestésica, destacam-se:

- Analgesia Sistêmica Contínua - Utiliza bomba de infusão venosa contínua com velocidade programável, que administra a solução do opiáceo rapidamente até se obter o grau de analgesia desejado. Neste momento, a determinação do nível sérico do opiáceo fornece sua Concentração Mínima Efetiva. Conhecendo-se a meia-vida de eliminação plasmática da droga, regula-se a velocidade de administração para manter o nível sérico constante, podendo o sistema ser acoplado a computador, o que o torna mais acurado^{46,47}.
- Analgesia Controlada pelo Paciente -O próprio paciente aciona o botão de comando de uma bomba de infusão que, quando disparada, administra quantidade previamente estabelecida do opiáceo. A bomba pode ficar conectada à cânula de venoclise ou ao cateter peridural⁴⁸. A possibilidade de o paciente autotitular a própria analgesia diminui sua an-

siedade e conseqüentemente a intensidade da dor, havendo indícios de que o consumo de opiáceos com este método é menor em relação aos métodos que demandam intermediação da enfermagem.

- Analgesia Transdérmica - É obtida através de dispositivo conhecido pela sigla TTS (do inglês Transdermal Therapeutic System). O opiáceo mais utilizado é o fentanil⁴⁹, mantido num reservatório que entra em contato com a pele através de um adesivo com microporos. As moléculas do opiáceo atravessam a camada córnea e sua concentração eleva-se até atingir um nível máximo. Após a remoção do sistema, a concentração sérica cai lentamente, com meia-vida de eliminação aparente da ordem de 15-21 h. Trata-se de método não-invasivo que apresenta uma desvantagem: quando ocorre depressão respiratória, esta prolonga-se por várias horas após a remoção do sistema.

O Futuro

Os opiáceos ocupam espaço cada vez maior na anestesia, na dor e nos cuidados intensivos. O futuro aponta para o uso de opiáceos sem nenhum efeito cumulativo administrados continuamente através de dispositivos e técnicas computadorizados. O anestesiológico deve estar preparado para absorver os avanços nesta área e aplicá-los para o bem estar dos pacientes.

Nocite J R - Opiáceos: Benefícios e Riscos na Anestesia, na Dor e nos Cuidados Intensivos

UNITERMOS: ANALGÉSICOS: opiáceos;
COMPLICAÇÕES: depressão, prurido, rigidez muscular; DOR: câncer, pós-operatória; TÉCNICA ANESTÉSICA, Geral: analgésica, balanceada, venosa

REFERÊNCIAS

01. Woodbridge P - Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology*, 1958; 18: 536-550.
02. Lowenstein E, Hallowell P, Levine FH, Daggett WM, Austin G, Laver MB - Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *N Engl J Med*, 1969; 281:1389-1393.
03. Lowenstein E - Morphine "anesthesia": A perspective. *Anesthesiology*, 1971; 35:563-565.
04. Stanley TH, Gray NH, Stanford W, Armstrong R - The effects of high-dose morphine on fluid and blood requirements in open-heart procedures. *Anesthesiology*, 1973; 38: 536-541.
05. Hasbrouk JD - Morphine anesthesia for open heart surgery. *Ann Thorac Surg*, 1970; 10: 364-369.
06. De Castro J - L'anesthésie analgésique a base de fortes doses de Fentanyl en période peropératoire. *Ars Med*, 1970; 4: 87.
07. Stanley TH, Webster LR - Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. *Anesth Analg*, 1978; 57: 411-416.
08. Bovill JG, Sebel PS, Stanley TH - Opioid analgesics in anesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anesthesia. *Anesthesiology*, 1984; 61: 731-755.
09. Mummaneni N, Rao TLK, Montoya A - Awareness and recall with high-dose fentanyl-oxygen anesthesia. *Anesth Analg*, 1980; 59: 948-949.
10. Hilgenberg JC - Intraoperative awareness during high-dose fentanyl-oxygen anesthesia. *Anesthesiology*, 1981; 54: 341-343.
11. Lundy JS - Balanced anesthesia. *Minn Med* 1926, 9:299.
12. Griffith HR, Johnson GE - The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology*, 1942; 3: 418-420.
13. Mushin WW, Rendell-Baker L - Pethidine as supplement to nitrous oxide anaesthesia. *Br Med J*, 1949; 2: 472-476.
14. Fragen RJ - Total intravenous anesthesia. *Seminars in Anesthesia*, 1992; XI(2): 131-137.
15. Martineau RJ, Tousignant CP, Miller DR, Hull KA - Alfentanil controls the haemodynamic response during rapid sequence induction of anaesthesia. *Can J Anaesth*, 1990; 37: 755-761.
16. Weiss-Bloom LJ, Reich DL - Haemodynamic responses to tracheal intubation following

- etomidate and fentanyl for anaesthetic induction. *Can J Anaesth*, 1992; 39: 780-785.
17. Nocite JR, Serzedo PSMM, Caetano AMM, Ferreira Filho G - Associação etomidato-alfentanil controla alterações circulatórias pós-intubação traqueal em cardiopatas. *Rev Bras Anesthesiol*, 1988; 38: 219-222.
 18. Telford RJ, Glass PSA, Goodman D, Jacobs JR - Fentanyl does not alter "sleep" plasma concentration of thiopental. *Anesth Analg*, 1992; 75: 523-529.
 19. Stanski DR, Greenblatt DJ, Lowenstein E - Kinetics of intravenous and intramuscular morphine. *Pharmacol Ther*, 1978; 24: 52-59.
 20. White PF - Clinical use of newer intravenous induction drugs. *IARS Review Course Lectures*, 1988; 105-112.
 21. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn C, Oei-Lim V, Heykants J - The pharmacokinetics of sufentanil in surgical patients. *Anesthesiology*, 1984; 61: 502-506.
 22. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn C, Heykants J - The pharmacokinetics of alfentanil (R 39209): a new opioid analgesic. *Anesthesiology*, 1982; 57: 439-443.
 23. Zuurmond WWA, van Leeuwen L - Alfentanil vs isoflurane for outpatient arthroscopy. *Acta Anaesth Scand*, 1986; 30: 329-331.
 24. Davis PJ, Killian A, Stiller RL, Cook DR, Guthrie RD, Scierka AM - Pharmacokinetics of alfentanil in newborn premature infants and older children. *Dev Pharmacol Ther*, 1989; 13: 21-27.
 25. Rautiainen P - Alfentanil sedation for cardiac catheterization of children with Fontan shunts. *Can J Anesth*, 1992; 39: 944-948.
 26. Grell FL, Koons DA, Danson JS - Fentanyl in anesthesia: a report of 500 cases. *Anesth Analg*, 1970; 49: 523-532.
 27. Comstock MK, Carter JC, Moyers JR, Stevens WC - Rigidity and hypercarbia associated with high dose fentanyl induction of anesthesia. *Anesth Analg*, 1981; 60: 362-363.
 28. Koffer KB, Berney S, Horrykiewicz O - The role of the corpus striatum in neuroleptic and narcotic - induced catalepsy. *Eur J Clin Pharmacol*, 1978; 47: 81-86.
 29. Freye E, Kuchinsky K - Effects of fentanyl and droperidol on the dopamine metabolism of rat striatum. *Pharmacology*, 1976; 14:1-7.
 30. Bailey PL, Pace NI, Stanley TH - Rigidity and hemodynamics during fentanyl induction: pretreatment with diazepam and pancuronium. *Anesthesiology*, 1983; 59: A316.
 31. Terenius L - Characteristics of the receptor for narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction from rat brain. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1973; 33: 377-384.
 32. Pert CB, Pasternak G, Snyder SH - Opiate antagonists discriminate by receptor binding in brain. *Science*, 1973; 82: 1359-1361.
 33. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE - Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology*, 1979; 50: 149-151.
 34. Behar M, Olshwang D, Magora F, Davidson JT - Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet*, 1979; 1: 527-529.
 35. Miralles F, Alonso B - Efectos indeseables de la administración de opiáceos por vía espinal. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 1992; 39: 187-190.
 36. Youngstrom PC, Cowan RI, Sutheimer C, Eastwood DW, Yu JCM - Pain relief and plasma concentrations from epidural and intramuscular morphine in post-caesarean patients. *Anesthesiology*, 1982; 57: 404-409.
 37. Camann WR, Denney RA, Holby ED, Datta S - A comparison of intrathecal, epidural and intravenous sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology*, 1992; 77: 884-887.
 38. Rostaing S, Bonnet F, Leuron JC, Vodinh J, Pluskwa F, Saada M - Effect of epidural clonidine on analgesia and pharmacokinetics of epidural fentanyl in postoperative patients. *Anesthesiology*, 1991; 75: 420-425.
 39. Schwieger IM, Klopfenstein CE, Forster A - Epidural morphine reduces halothane MAC in humans. *Can J Anaesth*, 1992; 39: 911-914.
 40. Yamaguchi H, Watanabe S, Fukuda T, Takahashi H, Motokawa K, Ishizawa Y - Minimal effective dose of intrathecal morphine for pain relief following transabdominal hysterectomy. *Anesth Analg*, 1989; 68: 537-540.
 41. Yamaguchi H, Watanabe S, Motokawa K, Ishizawa Y - Intrathecal morphine dose-response data for pain relief after cholecystectomy. *Anesth Analg*, 1990; 70: 168-171.
 42. Ready LB, Loper KA, Nessly M, Wild L - Postoperative epidural morphine is safe in surgical wards. *Anesthesiology*, 1991; 75: 452-456.
 43. Crone LAL, Conly JM, Storgard C, Zbitnew A, Cronk SL, Rea LM, Greer K, Berenbaum E, Tan LK, To T - Herpes labialis in parturients receiving epidural morphine following cesarean section. *Anesthesiology*, 1990; 73: 208-213.
 44. Nocite JR, Jorge Filho I, Nunes AMM, Takahashi P

- Efeito da morfina peridural sobre a pressão nas vias biliares. *Rev Bras Anesthesiol*, 1989; 39:169-174.
45. Van Aken H - Use of adjunctive opioids in the relief of long-term and obstetric pain. In *New Developments in Drugs Used in Anaesthesia* (Eds C Hug & H Van Aken), Medicom Europe, The Netherlands, 1991 ; 51-59.
46. Hugles MA, Glass PSA, Jacobs JR - Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*, 1992; 76:334-341.
47. Lemmens HJM, Burm AGL, Bovill JC, Hennis PJ, Gladines MPRR - Pharmacodynamics of alfentanil: the role of plasma protein binding. *Anesthesiology*, 1992; 76: 65-70.
48. Glass PSA, Estok P, Ginsberg B, Goldberg JS, Sladen RN - Use of patient-controlled analgesia to compare the efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration. *Anesth Analg*, 1992; 74: 345-351.
49. Hill HF - Clinical pharmacology of transdermal fentanyl. *European J Pain*, 1990; 2:81-91.