

Efeitos do Cloridrato de Morfina Peridural na Glicemia de Pacientes Submetidos a Anestesia Geral‡

J. L. Gozzani, TSA¶, M. A. Tardelli§, M. C. L. Leopoldo e Silva& & A. M. Yamashita&

Gozzani J L, Tardelli M A, Leopoldo e Silva M C L, Yamashita A M – Post-operative glycemia after epidural morphine in patients submitted to general anesthesia. Rev Bras Anest, 1984; 34: 1: 33 - 38.

Thirty six patients with ASA I physical state, normal fasting glucose concentration and no diabetes antecedent were submitted to elective surgery of the superior abdomen. The study of the alterations of post-operative glycemia was carried out. Patients were divided in two groups, A and B. These groups were subdivided respectively into A₁, A₂, B₁ and B₂. A₁ and B₁ constituted the control sub-groups whilst A₂ and B₂ formed the experimental sub-groups. A₂ and B₂ in received 5 mg morphine hydrochloride in the epidural space. In sub-group A₂, the injection of morphine followed immediately the anesthetic induction and in sub-group B₂ this injection was done 1 hour before the induction.

Analysis of results displayed a significant increase in glycemia in patients of sub-groups A₁ and B₁. In the patients of sub-group A₂ glycemia increased during the first two hours of surgery and showed no significant changes two hours after surgery. The glycemia did not alter significantly in patients of sub-group B₂.

Key - Words: ANALGESICS, NARCOTIC: morphine; ANESTHETIC TECHNIQUES: regional, epidural, toracic; METABOLISM: glucose; PAIN: post-operative

A DESCOBERTA em 1977 de receptores opiáceos na substância gelatinosa do corno dorsal da medula, amígdala, substância cinzenta periaquedutal e tálamo medial; trouxe ao anesthesiologista a possibilidade do uso de narcóticos por via peridural e subaracnóidea, para alívio da dor no pós-operatório e, conseqüentemente diminuição das complicações advindas da mesma, principalmente as respiratórias.

A morfina, por ser dos narcóticos atualmente em uso o que produz analgesia mais prolongada, chegando a 72 horas e, também por não apresentar repercussões hemodinâmicas e respiratórias significantes tornam-se prática comum entre nós^{8,15}.

Por outro lado, sabemos que o trauma cirúrgico induz a uma resposta endócrino metabólica caracterizada por aumento do catabolismo com aumento dos hormônios catabólicos e, diminuição do anabolismo com diminuição dos hormônios anabólicos¹⁶.

Essa resposta endócrino metabólica é proporcional ao

trauma cirúrgico e seus mecanismos são primariamente neurogênicos como parte predominante da resposta ao estresse³.

Nos últimos anos com o progresso do radio-imunoensaio tem-se estudado com insistência essa resposta, seus mecanismos, sua relação com os anestésicos e uma maneira de como evitá-la, protegendo o paciente de reações adversas^{1,2,3,4,6,7,12}.

Sabemos que a hiperglicemia é uma das alterações endócrinas mais importante e conhecida, envolvida na resposta ao estresse embora seu mecanismo seja pouco explicado.

Diante disso, propusemo-nos a estudar se o uso de morfina peridural associada a anestesia geral, modifica a resposta endócrino metabólica ao trauma cirúrgico, através do estudo da glicemia pré, per e pós-operatória de pacientes submetidos a cirurgia abdominais altas.

METODOLOGIA

Foram estudados 36 pacientes oriundos da Disciplina de Gastrocirurgia da Escola Paulista de Medicina, divididos em 19 do sexo feminino e 17 do sexo masculino, com idade variando entre 18 e 72 anos, estado ASA I, sem antecedentes diabéticos, com glicemia de jejum normais e submetidos a cirurgias eletivas de abdômen superior, conforme o quadro abaixo.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos: - Grupo A, em que os pacientes foram levados ao Centro Cirúrgico na hora da cirurgia, sendo subdividido em 2 sub-grupos:

A₁ - Controle

A₂ - Injeção de cloridrato de morfina no espaço peridural após indução anestésica.

Grupo B, em que os pacientes foram levados ao Cen-

‡ Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina.

¶ Professor Assistente e Mestre da Disciplina. Responsável pelo CET-SBA do Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina.

§ Professor Assistente e Mestre da Disciplina.

& Médicos Residente do 2.º ano da Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina.

Correspondência para Judymara Lauzi Gozzani
Rua Botucatu, 740 - Vila Clementino
04023 - São Paulo, SP

Recebido em 15 de dezembro de 1982
Aceito para publicação em 22 de fevereiro de 1983

© 1984, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

	Antrect. + Vagotomia	Gastrectomia	Hérnia de Hiato	Colecist. + ERV B	Anast. Renal	Esplenect.	+ Colecist.
M	4	2	2	6	1	1	3
H	5	7	2	2	1	1	0

tro Cirúrgico uma hora antes do início da cirurgia e, também subdividido em 2 sub-grupos.

B₁ - Controle

B₂ - Injeção de cloridrato de morfina no espaço peridural uma hora antes da indução anestésica.

A droga utilizada foi cloridrato de morfina em pó, preparada na Farmácia do Hospital São Paulo, na dosagem de 5 mg, diluídos em 10 ml de solução fisiológica a 0,9%. A punção peridural foi realizada pela técnica de perda da resistência ao ar, em nível de T₈ - T₉ ou T₉ - T₁₀, com os pacientes em decúbito lateral.

Nenhum dos pacientes recebeu medicação pré-anestésica no quarto, tendo sido administrado apenas atropina 0,5 mg por via venosa antes da indução da anestesia geral. A indução anestésica foi realizada com tiopental 4 - 9 mg. kg⁻¹.

Todos receberam succinilcolina (0,5 mg. kg⁻¹) para intubação oro-traqueal e brometo de pancurônio (0,1 mg. kg⁻¹) para manutenção.

A anestesia foi mantida com enflurano + O₂: N₂O a 1:1 em sistema circular com absorção de CO₂ e reinalação parcial. A ventilação foi mantida controlada com ventilador Monaghan 300 com um volume corrente de 10 ml. kg⁻¹ e frequência respiratória de 10 a 12 i.r.m.

Para hidratação foi usado Ringer 3 na dose de 10 ml. kg⁻¹ h⁻¹.

As amostras de sangue para dosagem de glicemias foram colhidas na:

- pré indução,

- 30 minutos após incisão na pele,
- hora em hora até o final da cirurgia,
- 2 primeiras horas de pós-operatório,
- No grupo B também na chegada ao Centro Cirúrgico. A medida foi feita no "AMES" - previamente calibrado.

A monitorização constou de PA, pulso e diurese pelos métodos convencionais.

Os grupos foram submetidos a estudo estatístico dos seguintes métodos:

- Teste de Wilcoxon
- Teste de Mann Whytney
- Teste de Freedman
- Teste de Kruskall-Wallis
- Teste "t" pareado

RESULTADOS

Os resultados do Grupo A estão representados nas Tabelas I e II e os do Grupo B nas Tabelas III e IV.

As Tabelas I e III relacionam as glicemias de pacientes controle, só submetidos a anestesia geral dos sub-grupos A₁ e B₁.

As Tabelas II e IV são compostas de glicemia dos pacientes com anestesia geral - cloridrato de morfina no espaço peridural sendo dos sub-grupos A₂ e B₂ respectivamente.

As Tabelas V e VI mostram os resultados dos 4 sub-grupos submetidos a análise estatística.

Tabela I - Grupo A₁ - Pacientes com anestesia geral

Cirurgias	PRÉ	GLICEMIAS (mg. dl ⁻¹)					
		30'	1 h e 30'	2 h e 30'	3 h e 30'	1 h após	2 h após
Vagotomia Antrectomia	157	338	332	277	220	134	122
Colecistectomia ERV B	81	104	192	168	148	128	267
Correção Hérnia Hiato	95	107	158	256	237	253	-
Vagotomia Antrectomia	92	152	210	198	198	186	194
Vagotomia Antrectomia	71	108	138	162	-	206	196
Gastrectomia	123	159	186	-	-	204	196
Gastrectomia	86	166	156	193	-	143	274
Vagotomia Antrectomia	102	128	172	168	186	158	192
Colecistectomia ERV B	100	134	166	103	-	120	118
Gastrectomia	92	143	184	180	-	198	190

Tabela II – A₂ – Pacientes com anestesia geral – peridural com morfina pós indução anestésica

Cirurgias	PRÉ	GLICEMIAS (mg. dl ⁻¹)					
		30'	1 h e 30'	2 h e 30'	3 h e 30'	1 h após	2 h após
Vagotomia Antrectomia	121	194	130	105	101	98	90
Colecistectomia ERVB	248	172	122	125	120	118	106
Colecistectomia ERVB	93	103	101	81	—	—	78
Vagotomia Antrectomia	148	153	150	125	123	120	122
Vagotomia Antrectomia	87	121	143	137	112	121	102
Espleno Renal Distal	102	118	120	106	98/108	96	98
Esplecistectomia	98	118	112	102	—	98	90
Colecistectomia ERVB	98	92	88	93	—	98	86
Gastrectomia	117	139	132	126	126	122	126
Gastrectomia	129	152	148	132	—	128	116

Tabela III – Grupo B₁ - Pacientes levados ao C.C. com 1 hora de antecedência Anestesia Geral

Cirurgias	Chegada		GLICEMIAS (mg. dl ⁻¹)					
	Ao C.C.	PRÉ	30'	1 h e 30'	2 h e 30'	3 h e 30'	1 h após	2 h após
Colecistectomia ERVB	125	154	117	196	222	—	202	180
Gastrectomia	85	121	151	202	—	—	188	238
Vagotomia Antrectomia	86	128	164	182	170	—	178	188
Gastrectomia	109	176	152	194	—	—	180	198
Correção Hérnia Hiatal	100	160	202	188	200	—	192	176
Correção Hérnia Hiatal	82	140	167	182	176	—	170	174
Gastrectomia	82	118	148	184	176	—	162	184
Espleno Renal Distal	86	112	156	184	186	204	200	184

Tabela IV – Grupo B₂ - Pacientes levados ao C.C. com 1 hora de antecedência Anestesia Geral - Morfina peridural 1 hora antes da indução anestésica

Cirurgias	Chegada		GLICEMIAS (mg. dl ⁻¹)					
	Ao C.C.	PRÉ	30'	1 h e 30'	2 h e 30'	3 h e 30'	1 h após	2 h após
Colecistectomia ERVB	96	118	123	129	116	—	107	104
Colecistectomia ERVB	95	128	122	120	96	108	98	—
Gastrectomia	118	126	120	130	126	—	102	100
Correção Hérnia Hiatal	100	128	172	168	152	—	136	142
Colecistectomia ERVB – Esplenect	95	128	122	120	96	—	102	88
Esplenectomia Colecistectomia	90	104	148	106	128	—	120	128
Vagotomia Antrectomia	108	142	136	140	—	—	128	118
Colecistectomia ERVB	125	151	132	128	121	—	132	120

TABELA V

Grupo A - Média (%) de aumento das glicemias em relação à pré indução						
	30'	1 h e 30'	2 h e 30'	3 h e 30'	1 h pós	2 h pós
A ₁	51,07%	80,45%	76,79%	93,97%	73,78%	98,32%
A ₂	14,90%	10,15%	0,49%	5,98%	1,65%	11,74%

Observação: Todas as médias do grupo A₁ foram significativas estatisticamente.
Só as 2 primeiras médias do grupo A₂ foram significativas estatisticamente.

TABELA VI

Grupo B - Média (%) de aumento das glicemias em relação à pré indução						
	30'	1 h e 30'	2h e 30'	3 h e 30'	1 h pós	2 h pós
B ₁	15,55%	39,29%	40,48%	—	26,95%	41,17%
B ₂	0,88%	3,91%	- 4,84%	—	- 0,93%	- 6,91%

Observação: - Todas médias do grupo B₁ foram significativas estatisticamente.
- Todas médias do grupo B₂ foram não significativas estatisticamente.
- Média de aumento das glicemias da pré indução em relação à chegada ao Centro Cirúrgico.
Grupo B₁ - 47,58%
Grupo B₂ - 24,38%
- Média de aumento das glicemias na pré indução do Grupo B₁ em relação a A₁ = 39,02%.

DISCUSSÃO

A resposta endócrino metabólica ao trauma cirúrgico passou a ser melhor conhecida com o aperfeiçoamento de métodos de radioimunoensaio, permitindo dosagens mais precisas de catecolaminas e hormônios.

Estudou-se que influências tem o trauma cirúrgico sobre o metabolismo do paciente e suas conseqüências no per e pós-operatório. Essa resposta é complexa e seus mecanismos ainda hoje são discutidos, apresentando a literatura muito controversa.

Sabemos que há um aumento do catabolismo explicado pelo aumento dos hormônios catabolizantes como o cortisol, hormônio de crescimento, glucagon e catecolaminas e, uma diminuição do anabolismo com queda de seu principal hormônio que é a insulina, associada à queda de hormônios sexuais.

O aumento do catabolismo expressa-se na parte proteica pela mobilização de amino-ácidos, principalmente a alanina, tornando o balanço nitrogenado negativo, aumento da concentração plasmática de amino-ácidos e diminuição da síntese proteica. Na parte lipídica temos lipólise com aumento da concentração sanguínea de ácidos graxos, glicerol e corpos cetônicos. Na parte glicídica, principalmente hiperglicemia, alteração endócrina das mais conhecidas, embora sem mecanismo claro.

Esse hipercatabolismo, pode favorecer o aparecimento de complicações sépticas pós-cirúrgicas, chegando a haver correlação com prognóstico.

Com relação às catecolaminas, sabemos que seus níveis estão elevados no per e pós-operatório, embora não se tenha chegado a um consenso sobre quais as repercussões que isso acarreta.

Todas as alterações acima são proporcionais à intensidade do trauma, sendo que as cirurgias superficiais são as que causam menor alteração e as abdominais altas (colecistomias, gastrectomias etc) e cardíacas com extra-corpórea são as de maior complexidade de resposta. Nas cirurgias cardíacas com extra-corpórea, além do trauma cirúrgico, também estariam incluídos como agentes causais outras alterações, principalmente a hipotermia.

Acredita-se que o mecanismo pelo qual as alterações ocorrem seja neurogênico através do Sistema Nervoso Central, via tálamo e hipotálamo. Sabemos que junto com o cortisol, também o ACTH está aumentado sem que o mecanismo de retroalimentação atue, o mesmo ocorrendo com o hormônio de crescimento e a hiperglicemia.

Concomitante com a resposta endócrino metabólica, temos também uma resposta de imunodepressão, também responsabilizada pelo aumento de susceptibilidade às injeções, e retardo na cicatrização. Essa resposta se manifesta por: depressão da imunidade celular e humoral, por diminuição de linfócitos T e B, depressão do SRE, inibição da imunidade específica e da fagocitose.

Com a intenção de minimizar as alterações endócrino metabólicas, vários autores passaram a estudar a associação de analgesia peridural com anestesia geral.

Christensen (1982), publicou a influência da morfina peridural na resposta hiperglicêmica e adrenocortical de pacientes submetidos a cirurgia abdominal baixa, verifi-

cando que houve uma proteção contra o hipercatabolismo, inclusive no pós-operatório³.

Diante disso, resolvemos estudar a resposta glicêmica em pacientes de cirurgia abdominal alta, que é a de resposta mais intensa, com anestesia geral associada a morfina peridural.

A divisão dos pacientes em grupos A e B, deve-se ao fato do tempo de latência da morfina ter sido em alguns pacientes de até 60 minutos⁸.

Devido a isso, achamos que a peridural com morfina pós-indução deixava o paciente por um período variável sujeito a estímulo do trauma cirúrgico.

Os nossos resultados submetidos a análise estatística evidenciaram:

- Alteração dos níveis glicêmicos nos 4 sub-grupos (A₁ - A₂ - B₁ - B₂). Essas alterações foram significativas nos sub-grupos A₁ e B₁ e nas 2 primeiras horas de cirurgia do grupo A₂.

- As maiores alterações nos níveis glicêmicos ocorreram nas 2 primeiras horas de cirurgia.

- No grupo A, o sub-grupo A₂ que tomou morfina peridural pós indução, apresentou pequena alteração glicêmica em relação ao sub-grupo A₁ que teve grandes alterações.

- No sub-grupo A₂ as mudanças glicêmicas ocorreram nas primeiras 2 horas, levando a acreditar que o fato decorreu do tempo de latência variável da morfina.

- Depois de 2 horas de cirurgia a tendência do sub-grupo A₂ foi de comportar-se semelhante ao sub-grupo B₂ tratado com morfina peridural 1 hora antes do início da cirurgia.

- No grupo B o comportamento glicêmico do sub-grupo B₂ foi significativamente diferente do B₁.

- As maiores alterações glicêmicas do grupo B, ocorreram da chegada ao Centro Cirúrgico até 30 minutos após incisão na pele.

- As glicemias do sub-grupo B₁ na hora que antecedeu a cirurgia, foram mais elevadas que no sub-grupo B₂.

- As alterações glicêmicas do sub-grupo A₁ durante a cirurgia foram maiores que do sub-grupo B₁, em relação aos níveis de pré indução. Os pacientes do sub-grupo B₁ tiveram um aumento importante da glicemia no período que antecedeu a cirurgia e no qual a permanência no Centro Cirúrgico constituiu-se em causa de estresse. Todos os paciente do sub-grupo B₁ iniciaram com níveis glicêmicos maiores que o normal enquanto no sub-grupo A₁ só em um paciente isso ocorreu.

Concomitante com as alterações glicêmicas notamos diminuição do consumo anestésico.

Quanto às complicações advindas da morfina, foi nos relatado por uma paciente, prurido. Esse prurido foi referido 24 horas depois da cirurgia e só depois de havermos perguntado. Não houve referência espontânea.

Da análise de nossos resultados podemos concluir:

- 1 - Os níveis glicêmicos aumentaram significativamente nos pacientes dos 2 grupos controle (A₁ e B₂).

- 2 - O cloridrato de morfina injetado no espaço peridural, protegeu contra o estresse cirúrgico avaliado através dos níveis glicêmicos, nos sub-grupos A₂ e B₂.

Gozzani J L, Tardelli M A, Leopoldo e Silva M C L, Yamashita A M – Efeitos do cloridrato de morfina peridural na glicemia de pacientes submetidos a anestesia geral. *Rev Bras Anest*, 1984; 34: 1: 33 - 38.

Os autores estudaram as alterações glicêmicas per-operatórias de 36 pacientes com estado físico ASA I, sem antecedentes diabéticos, com glicemia de jejum normal e que foram submetidos a cirurgias eletivas do abdômen superior.

Os pacientes foram divididos em grupos A e B conforme eram levados ao centro Cirúrgico na hora da cirurgia ou uma hora antes, respectivamente.

Os grupos A e B foram subdivididos em dois sub-grupos: A₁ e B₁ que constituiram o nosso grupos controle e A₂ e B₂ que receberam 5 mg de morfina no espaço peridural. No sub-grupo A₂ a injeção de cloridrato de morfina foi realizada logo após a indução anestésica e no sub-grupo B₂, uma hora antes da indução.

A análise dos resultados mostrou aumentos significantes nos níveis glicêmicos dos sub-grupos A₁ e B₂ e nas duas primeiras horas de cirurgia do sub-grupo A₂ que se comportou depois de duas de cirurgia, semelhante ao B₂ cujos níveis glicêmicos não foram alterados significativamente.

Unitermos: DOR: pós-operatória; HIPNOANALGÉSICOS: morfina; METABOLISMO: glicose; TÉCNICAS ANESTÉSICAS: regional, peridural, torácica.

Gozzani J L, Tardelli M A, Leopoldo e Silva M C L, Yamashita A M – Efectos del cloridrato de morfina peridural en la glicemia del paciente sometido a anestesia general. *Rev Bras Anest*, 1984; 34: 1: 33 - 38.

Los autores estudiaron las alteraciones glicémicas pre-operatórias de 36 pacientes con estado físico ASA I sin antecedentes diabéticos, con glicemia de ayuno normal que fueron sometidos a cirurgias del abdomen superior. Los pacientes fueron divididos en grupos A y B, conforme eram llevados al Centro Cirúrgico en el momento de la cirugía o una hora antes, respectivamente.

Los grupos A y B fueron subdivididos en dos subgrupos: A₁ y B₁ que constituyeron nuestro grupo de control, y A₂ y B₂ que recibieran 5 mg de morfina en el espacio peridural. En el subgrupo A₂ la inyección de cloridrato de morfina fué realizada luego después de la inducción anestésica y en el subgrupo B₂ una hora antes de la inducción.

El análisis de los resultados mostró aumentos significantes en los niveles glicémicos de los subgrupos A₁ y B₁; en las dos primeras horas de cirugía del subgrupo A₂ que se comportó después de dos horas de cirugía, igual al B₂, cuyos niveles glicémicos no fueron alterados significativamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arroyo J L, Ponz L, Carrascosa F, Reiner R P, Lecron L, Nalda M A – Effects of extradural analgesia with etidocaine and opioids on endocrine function. *Br J Anaesth* 1982: 240 p.
2. Brandt M R, Korshiu J, Hansen A P, Hummer L, Nistrup S, Rygg I, Kehlet H – Influence of morphine anaesthesia on the endocrine metabolic response to open-heart surgery. *Acta Anaesth Scand* 1978: 22: 400 - 412.
3. Christensen P, Brandt M R, Ren J, Kehlet H – Influence of extradural morphine to the adrenocortical and hiperglycaemic responses to surgery. *Br J Anesth* 1982: 52: 23 - 26.
4. Cooper G M, Holdcroft, Hall G M, Alaghband - Zadeh J – Epidural analgesia and the metabolic response to surgery. *Can Anaesth Soc J* 1979: 26: 381.
5. Dixon W J, Massey F J – Introducción al analisis estadístico. Capítulo 9 2.^a Edição Médico Libros McGraw - Hill, 1970:
6. Engquist A, Brandt M R, Fernandes A, Kehlet H – The blocking effects of epidural analgesia on the adrenocortical and hiperglycaemic responses to surgery. *Acta Anaesth Scand*, 1970: 21: 330.
7. Engquist A, Fog-Moller F, Christensen C, Thode J, Vester-Andergsen T, Nistrup Madsen S – Influence of epidural analgesia on the catecholamine and cyclic AMP responses to surgery. *Acta Anaesth Scand* 1980: 24: 17 - 21.
8. Gozzani J L, Lodi R, Tardelli M A, Geretto P – Associação cloridrato de morfina e bupivacaína no bloqueio epidural. Avaliação da analgesia pós-operatória. Trabalho aceito para publicação pela *Rev Bras Anest* 1983.
9. Green I C, Perin D, Pedley K C, Leslei R D G, Pyke D A – Effect of eukephalin and morphin on insulin from isolated rat islets. *Diabetologia*, 1980: 19: 158 - 161.
10. IPP E, Dobbs R, Unger R H – Morphine and B-endorphine influence the secretion of the endocrine-pancreas. *Nature* 1978: 276: 190 - 191.
11. IPP E, Schu3dziarra V, Harris V, Unger R H – Morphine induced hiperglicamia: role of insulin and glucagon. *Endocrinology* 1980: 107: 461 - 463.
12. Kehlet H, Brandt M R, Prangewausen A, Albert K G H M – Effect of epidural analgesia on metabolic profiles during and after surgery. *Br J Surgery* 1979: 66: 543.
13. Sakata R K – Analgesia para cirurgia proctológica com morfina subaracnoidea e epidural. Tese apresentada na Escola Paulista de Medicina, 1982.
14. Siegel S – Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta. Capítulos 5, 6, 7 e 8 México Editorial Trillas, 1973.
15. Torda T A, Pybus D A – Comparison of four narcotics analgesics for extradural analgesia. *Br J Anaesth* 1982: 54: 291 - 294.
16. Traynor C, Hall C M – Endocrine and metabolic changes during surgery. Anaesthetics implications. *Br J Anesthesia* 1981: 53: 153.