

O Cloridrato de Naloxona para Reversão da Depressão Respiratória por Narcóticos ‡

José Maria Couto da Silva, EA ¶, Zairo Eira Garcia Vieira, EA §

Silva, J M C, Vieira, Z E G – O cloridrato de naloxona para reversão da depressão respiratória por narcóticos. Rev Bras Anest 32: 1: 17 - 24, 1982.

O cloridrato de naloxona Narcan® é um antagonista puro dos morfínomiméticos e foi usado neste ensaio clínico para avaliar a reversão da depressão ventilatória em pacientes anestesiados com narcóticos.

Foram estudados 50 pacientes, de ambos os sexos, com idade média de 37,7 (SD 11,3) anos, peso corporal médio de 55,6 (SD 10,1) kg estado físico I ou II (ASA), escalados para cirurgia abdominal. A indução foi feita com 5,93 (SD 1,83) ml de Inoval correspondendo a 0,101 (SD 0,035) ml.kg⁻¹, em 45 casos e tiopental sódico nos outros 5, na dose de 3 a 5 mg.kg⁻¹. A intubação traqueal foi realizada sob a ação do brometo de pancurônio na dose de 0,1 mg.kg⁻¹.

A anestesia foi mantida com fentanil, óxido nitroso 66% em oxigênio, e brometo de pancurônio quando necessário.

A duração média das anestésias foi de 205,4 minutos. Ao final da cirurgia, depois da reversão do efeito dos relaxantes musculares, em todos os casos e após a obtenção de tétano muscular com 200 Hz aplicados de estimulador de nervo periférico, foi feita a reversão do morfínomimético com uma dose de naloxona, repetindo-se a metade da mesma, quando necessário, depois de três minutos; a dose média foi de 1,74 (SD 1,01) mg.kg⁻¹.

Gases sanguíneos foram coletados em 24 pacientes no pós-operatório.

A análise estatística (Teste "t" de Student) mostrou aumento de 308 e 388% na frequência ventilatória e volume minuto respectivamente, 2 minutos após a injeção de naloxona. Treze pacientes que estavam inconscientes referiram dor durante o período de recuperação pós anestésica e acordaram dois minutos após a droga.

35 pacientes, inconscientes ao final da cirurgia, acordaram 2 minutos após a droga. Náuseas e vômitos foram observados em 10 pacientes; calafrios e tremores, em 6. Os autores concluem que a naloxona é realmente eficiente na reversão da depressão ventilatória por narcóticos, com efeitos colaterais mínimos.

Unitermos: ANTAGONISTAS: narcótico, naloxona; RELAXANTES NEUROMUSCULARES: adespolarizante, pancurônio; VENTILAÇÃO: depressão, efeitos dos morfínomiméticos.

A PROCURA ANTAGONISTAS dos narcóticos derivados do ópio remonta a 1915¹ quando foi demonstrado que derivados alílicos de opiáceos eram capazes de reverter alguns de seus efeitos farmacológicos. Este fato só encontrou ressonância e aplicação clínica após a síntese da nalorfina (N-alil-morfina) e do levalorfan (N-alil-lorfan). Utilizados clinicamente na década de 1950², estes fármacos logo exibiram propriedades agonistas-antagonistas³, isto é, quando administrados isoladamente induziam analgesia, depressão respiratória, disforia e ansiedade^{3,4,5}.

Em 1963⁷ o cloridrato de naloxona, (Narcan®)* um derivado da noroximorfina, foi introduzido na prática clínica, confirmando características de antagonista puro dos morfínomiméticos, demonstradas por pesquisas em animais de experimentação. Mesmo administrado isoladamente em altas doses não provoca analgesia ou depressão respiratória^{3,6}. O cloridrato de naloxona é 30 vezes mais potente do que a nalorfina e 6 vezes mais potente do que o levalorfan, como antagonista dos morfínomiméticos. Ademais, não produz miose, sedação ou efeitos psicotomiméticos³.

O Objetivo deste ensaio clínico foi verificar a eficácia do cloridrato de naloxona na reversão da depressão respiratória pós-anestésica de pacientes anestesiados com morfínomiméticos e óxido nitroso (N₂O).

METODOLOGIA

Consentiram fazer parte do ensaio clínico, 50 pacientes, Estado Físico I ou II (ASA), sem doença cardiorrespiratória, escolhidos ao acaso e escalados em sua maioria para cirurgia eletiva abdominal de grande porte.

A idade média foi de 37,7 anos sendo 16 homens e 34 mulheres; o peso médio foi de 55,6 kg. (Tabela I)

Como medicação pré-anestésica foram empregados benzoazepínicos na dose de 10 mg por via oral associados ou não a morfina na dose de 10 mg por via muscu-

‡ Da Divisão de Anestesiologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília e Hospital Presidente Médici, INAMPS, Brasília, DF.

¶ Professor Colaborador.

§ Professor Titular.

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

Recebido em 8 - Abr. - 1981.

Aceito para publicação em 15 - Out - 1981.

© , 1982, Sociedade Brasileira de Anestesiologia.

TABELA I

DADOS DOS PACIENTES	MÉDIA	DESVIO PADRÃO
Idade	37,7	11,3 anos
Pêso	55,6	10,1 kgs.
Duração da Anestesia	205,4	70,6 min.
Volume de Inoval	0,101	0,035 ml.kg ⁻¹
Dose de Fentanil	0,118	0,052 μ g.kg ⁻¹ Hr ⁻¹
Dose de Naloxona	1,74	1,01 μ g.kg ⁻¹ *

lar e atropina ou escopolamina na dose de 0,5 mg por via muscular, 45 minutos antes da anestesia.

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

Após oxigenação sob máscara durante 3 minutos, a anestesia foi induzida em 45 pacientes com dose única de 1 ml de Inoval para 10 kg de peso corporal administrada fracionadamente; nos outros 5 casos foi empregada uma dose única de 3 a 5 mg.kg⁻¹ de tiopental sódico a 2,5%. A intubação traqueal foi realizada com o auxílio do brometo de pancurônio na dose de 0,1 mg.kg⁻¹.

A anestesia foi mantida com N₂O - O₂ a 66%, em sistema de reinalação parcial, com absorção de CO₂, e doses intermitentes de fentanil venoso. 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 ventilatória de 12 incursões por minuto.

Ao final da cirurgia, o grau de bloqueio neuromuscular foi testado com a estimulação elétrica do nervo ulnar antes e após a descurarização realizada com atropina e neostigmine venosos, na proporção de 1:2,5 mg injetados lentamente. Para evitar desconforto do enfermo, o N₂O só era desligado após ser obtido tétano com corrente de 200 Hz.

Confirmada a completa ausência de bloqueio neuromuscular, os pacientes recebem 100% de O₂ durante 3 minutos e, em seguida, foram medidos o volume minuto (ventilômetro de Wright), frequência ventilatória, pressão arterial (Método de Riva-Rocci) e o nível de consciência do enfermo. Estes 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 cloridrato de naloxona, entre 1,0 e 1,5 μ g.kg⁻¹ foi lentamente injetada. As mesmas medidas foram repetidas 2 minutos após a injeção.

Quando o enfermo apresentava ventilação espontânea com frequência ventilatória superior a 12 incursões por minuto e um volume corrente superior a 7 ml.kg⁻¹ era transportado para a recuperação pós-anestésica, onde passava a receber ar úmido enriquecido com oxigênio,

sob máscara e mantido em observação permanente nas próximas 2 horas. Se o enfermo apresentasse frequência ventilatória e volume minuto insuficientes, pequenas doses de 0,5 a 1,0 μ g.kg⁻¹ de cloridrato de naloxona eram repetidas cada 3 minutos até que estivesse com parâmetros ventilatórios dentro da normalidade, quando era então transferido para a sala de recuperação pós-anestésica.

Durante o período de observação pós-anestésica os parâmetros citados medidos aos 0 e 2 minutos foram novamente verificados aos 15, 30, 60 e 120 minutos após a última injeção de cloridrato de naloxona. Em 24 casos foram colhidas amostras de sangue arterial para medida de gases sanguíneos num aparelho radiometer.

O grau de analgesia pós-anestésica foi verificado solicitando informações dos pacientes numa escala de 0 (nenhuma) a 3 (dor forte).

Para melhor observar a recuperação da consciência foram definidos 04 níveis, a saber: (A) completamente acordado, bem orientado no tempo e no espaço; (B) tonto, responde a comando verbal; (C) sonolento, responde estímulos mínimos; (D) dormindo, responde ou não a estímulos dolorosos.

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

RESULTADOS

Os resultados são apresentados pelos valores médios e desvio padrão, traduzido do Inglês "Standard Deviation" e representado pela sigla internacional "SD".

O tempo médio do procedimento anestésico-cirúrgico foi de 205,5 com SD de 70,6 minutos. O volume total médio de Inoval, foi de 5,93 com SD de 1,83 ml equivalendo a uma média de 0,101 ml.kg⁻¹ como dose de indução. O volume total médio de fentanil foi de 21,2 com SD de 9,5 ml equivalendo a uma média de 0,118 com SD de 0,052 μ g.kg⁻¹.h⁻¹.

A dose média de cloridrato de naloxona foi de 1,74 com SD de 1,01 μ g.kg⁻¹; a grande maioria dos casos recebeu uma dose única da droga (Tabela I).

O tempo médio decorrido entre a última dose de fentanil e a aplicação do cloridrato de naloxona foi de 51,1 com SD de 27,6 minutos variando entre um mínimo de 15 e um máximo de 140 minutos.

Parâmetros Ventilatórios

Após descurarização, 11 pacientes apresentaram um volume minuto acima de 6 litros (valor adequado), em ventilação espontânea, enquanto 39 enfermos exibiram uma ventilação espontânea nitidamente inadequada.

A primeira dose de cloridrato de naloxona produziu considerável aumento da frequência ventilatória e do volume minuto em 34 casos. Quatorze pacientes neces-

sitaram mais de uma dose para obter volume minuto adequado e 2 enfermos que já exibiam ventilação adequada praticamente não alteraram o volume minuto. O aumento mais significativo da ventilação espontânea ocorreu nos dois primeiros minutos enquanto os pacientes permaneciam com o tubo traqueal. Aos 15 minutos a ventilação reduziu, porém permaneceu bem acima dos níveis normais, exceto em 6 enfermos que necessitaram uma ou mais doses adicionais de cloridrato de naloxona. Estas diferenças foram estatisticamente significantes (Tabela II).

TABELA II - MÉDIA DOS PARÂMETROS VENTILATÓRIOS PÓS-OPERATÓRIOS

TEMPO (Minutos)	0	2	15	30	60	120
FREQUÊNCIA						
Ventilação min. ⁻¹	5.70	17.56**	17.86**	16.76**	15.82**	16.66**
SD	7.60	8.05	5.05	5.26	4.73	5.05
VOLUME MINUTO (Litros Minuto ⁻¹)	2.86	11.10**	9.87**	8.36*	6.85*	7.09*
SD	3.99	7.20	3.94	3.38	2.30	2.01
VOLUME CORRENTE (Litros)	0.229	0.572**	0.579**	0.520**	0.459*	0.453*
SD	0.303	0.315	0.247	0.199	0.157	0.149

(*) $p < 0,01$ - (**) $p < 0,001$ - Diferenças estatisticamente significantes em relação ao controle.

Apesar do aumento do volume minuto ventilatório, a PaCO_2 permaneceu acima de 5,98 kPa (45 mmHg) em 11 pacientes até o 15.º minuto. Revisando estes casos foi verificado que todos apresentavam alta frequência ventilatória e baixo volume corrente, configurando uma ventilação alveolar reduzida. Todavia, estes enfermos não exibiram sinais clínicos de hipercapnia. A PaO_2 ($\text{Fio}_2 = 0.5$) esteve sempre elevada, acima de 11,97 kPa (90 mmHg) permitindo uma saturação de hemoglobina maior do que 95% nas diversas amostras colhidas, durante os 120 minutos de observação. (Tabela III).

Nível de Consciência

Ao final da cirurgia (tempo 0), 8 pacientes estavam completamente acordados; 4 que já respondiam a comandos verbais, (nível B) ficaram completamente conscientes aos 2 minutos após a naloxona e 3 enfer-

mos que respondiam a estímulos mínimos acordaram completamente (nível A) e assim permaneceram até o final do período de observação. Os 35 outros pacientes estavam inconscientes (nível D) ao tempo zero e muito deles não respondiam sequer a estímulos dolorosos. Dois minutos após a naloxona 18 acordaram completamente (nível A), enquanto os 17 restantes passaram a responder a comandos verbais (nível B). Aos 60 minutos alguns destes pacientes estavam tontos (nível B), outros sonolentos (nível C) e os 3 restantes que dormiam (nível D), respondiam a estímulos dolorosos. (Tabela IV).

Intensidade da dor pós-operatório

Ao final da cirurgia nenhum paciente queixou-se de dor (grau 0). Dois minutos após a administração de naloxona 8 pacientes referiam dor de pequena intensidade (grau 1), enquanto 3 apresentaram dor moderada (grau 2).

TABELA III - GASES SANGUÍNEOS EM 24 PACIENTES

TEMPO (Minutos)		15		30		60		120	
		MÉDIA	SD	MÉDIA	SD	MÉDIA	SD	MÉDIA	SD
PaCO ₂	mmHg	41.30	5.57	39.70	7.29	39.50	5.73	38.10	5.41
	kPa	5.49	0.74	5.28	0.96	5.25	0.76	5.06	0.71
PaO ₂	mmHg	177.79	61.6	182.4	86.53	181.8	96.84	164.1	85.4
	kPa	23.64	8.19	24.25	11.50	24.17	12.87	21.82	11.35
pH	Unidades	7.27	0.05	7.28	0.04	7.29	0.05	7.29	0.09
	nmol.l ⁻¹	53.7	6.20	52.48	4.84	51.29	5.91	51.29	10.7
HCO ₃	nmol.l ⁻¹	18.85	2.42	18.62	3.53	18.88	3.12	18.32	3.70
BE	nmol.l ⁻¹	-7.23	-2.50	-7.24	3.21	-6.80	3.50	-7.02	4.93

Aos 60 minutos, 44 pacientes não referiam dor (grau 0), 4 tiveram dor de pequena intensidade (grau 1) e 2 sentiram dor moderada (grau 2). Ao final dos 120 minutos de observação 37 pacientes não tinham dor (grau 0), enquanto que dos 13 restantes, 9 queixaram-se de dor de pequena intensidade (grau 1), 3 de dor moderada (grau 2) e apenas 1 teve dor forte (grau 3) e necessitou analgésicos. (Tabela IV).

Dos pacientes que referiam dor no pós-operatório, 11 tinham recebido a última dose de fentanil mais de 30 minutos antes da dose inicial de naloxona.

Alterações Hemodinâmicas

Durante o período de observação pós-anestésica a pressão arterial sistólica (PAS) não variou em 24 pacientes, aumentou em 20 e em 7 observou-se uma redução maior que 20% da basal. (Tabela VI). O aumento máximo foi de 5,98 kPa (45 mmHg) em 04 enfermos; a diminuição máxima foi de 7,98 kPa (60 mmHg) em 01 paciente, o qual necessitou a administração de maior quantidade de líquidos (Ringer Lactato e Sangue) para voltar aos valores iniciais pré-operatórios (Tabela VI).

O aumento de pressão não foi correlacionado à presença de dor no pós-operatório.

Durante o período de observação pós-operatória a frequência cardíaca manteve-se estável em 22 pacientes, enquanto os demais sofreram aumento ou diminuição maior que 20% (Tabela VI). O aumento máximo foi de 64 batimentos por minuto verificado no paciente que teve a máxima hipotensão, tendo voltado ao normal com a normalização da pressão arterial. A diminuição máxima foi de 24 batimentos por minuto e não necessitou tratamento.

Efeitos Colaterais

Náuseas e vômitos ocorreram em 10 pacientes. Tremores e calafrios foram observados em 6 enfermos.

DISCUSSÃO

O presente ensaio clínico confirmou estudos de vários pesquisadores^{6,7,8,9,10} demonstrando que o cloridrato de naloxona é capaz de reverter eficazmente a depressão ventilatória produzida pelo fentanil e outros morfínomiméticos. Os resultados apresentados dão clara evidência do aumento da frequência ventilatória e do volume corrente na maioria dos enfermos, com uma queda progressiva da PaCO₂ no período de observação pós-anestésica. A resposta sempre foi imediata com aumentos médios de 308 e 388% da frequência ventilatória e do volume minuto, respectivamente, 2 minutos após a dose inicial de naloxona, com uma queda progressiva durante o período de observação, ao final do qual ainda permaneciam ligeiramente acima da normalidade.

Como antagonista puro dos morfínomiméticos, a naloxona também apressou o retorno da consciência dos pacientes^{11,12} e possivelmente o término da analgesia pós-anestesia em alguns enfermos. Há autores^{11,17} que relatam reversão da depressão ventilatória pela naloxona, sem qualquer efeito sobre a analgesia residual do morfínomimético. Para tanto, aconselham técnicas de administração que possibilitem utilizar doses mínimas de naloxona: dose inicial de 0,5 a 1,0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ e doses subseqüentes da metade da dose inicial, com intervalos de 3 a 5 minutos até obter um volume minuto adequado¹⁷. Hipotetizam estes autores, 2 tipos de receptores para os morfínomiméticos: um res-

TABELA IV - NÍVEL DE CONSCIÊNCIA NO PÓS-OPERATÓRIO

NÚMERO DE PACIENTES	TEMPO (MINUTOS)			
	0	2	60	120
NÍVEL A PACIENTES ACORDADOS	8	3	28	34
NÍVEL B PACIENTES TONTOS	4	17	14	6
NÍVEL C PACIENTES SONOLENTOS	3	0	5	7
NÍVEL D PACIENTES DORMINDO	35	0	3	4

TABELA V - PACIENTES QUE APRESENTARAM DOR NO PÓS-OPERATÓRIO

NÚMERO DE PACIENTES	TEMPO (MINUTOS)			
	0	2	60	120
GRAU 0 AUSÊNCIA DE DOR	50	39	44	37
GRAU 1 DOR PEQUENA	0	8	4	3
GRAU 2 DOR MODERADA	0	3	2	3
GRAU 2 DOR FORTE	0	0	0	1

TABELA VI - ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS NO PÓS-OPERATÓRIO

NÚMERO DE PACIENTES	TEMPO (MINUTOS)			
	0	2	60	120
PAS* ESTÁVEL**	35	28	24	18
AUMENTO DA PAS* MAIOR QUE 20%	13	20	19	18
DIMINUIÇÃO DA PAS* MAIOR QUE 20%	2	2	7	2
FREQUÊNCIA CARDÍACA ESTÁVEL**	28	23	26	22
AUMENTO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA MAIOR QUE 20%	20	27	20	25
DIMINUIÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA MAIOR QUE 20%	2	0	4	3

* Pressão Arterial Sistólica

** Variações menores que 20%

ponsável pela depressão respiratória e outro pela analgesia. Pequenas doses de naloxona desalojariam os morfomiméticos apenas dos primeiros. Nesta linha de raciocínio, a dose média de naloxona neste ensaio clínico pode ser considerada alta ($1,74 \mu\text{g.kg}^{-1}$) e em especial a dose inicial de $1,0$ a $1,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$. Ademais, 11 pacientes com volume minuto espontâneo acima de 6 l.min^{-1} , após a cirurgia receberam naloxona, provavelmente sem necessitá-la. A maior parte dos enfermos que se queixaram de dor no pós-operatório estão neste grupo. Uma observação interessante é que não foi encontrada correlação entre a queixa de dor e aumento da pressão sistólica.

Alguns autores^{11,13,14} têm relatado casos de hipotensão arterial grave após naloxona, geralmente após administrarem doses entre 2 a $3 \mu\text{g.kg}^{-1}$. Nos vinte enfermos em que houve aumento da pressão sistólica, nenhum atingiu níveis clinicamente críticos. A hipertensão pós-

naloxona pode ser atribuída ao término brusco da sedação e da analgesia, momento no qual o paciente sente-se em ambiente estranho¹⁴ ou a uma síndrome de abstinência aguda após doses grandes, rapidamente administradas^{15,16}.

A maior incidência pós-anestésica de náuseas e vômitos, tremores e calafrios, que atingiram 20% e 12% respectivamente, neste série, podem ser explicados por um mecanismo semelhante. Demonts¹⁷ sugere uma estimulação simpática como fator desencadeante de hipotermia e conseqüentes tremores e calafrios. Para evitar estes efeitos colaterais todos os autores aconselham o emprego da menor dose possível que seja suficiente para reverter a depressão ventilatória, lentamente injetada.

A leve acidose metabólica encontrada na maior parte dos pacientes provavelmente ocorreu devido à longa duração do procedimento anestésico cirúrgico e também

a outros fatores como imobilidade, baixa temperatura (ar condicionado) e hipovolemia, não relacionados com a naloxona.

O cloridrato de naloxona, na dose média de $1,74 \mu\text{g.kg}^{-1}$ revelou-se eficiente para reverter a depressão respiratória após anestesiocom óxido nítrico e fentanil. Os efeitos colaterais observados não tiveram expressão clínica significativa, contudo, alguns deles, não são desejáveis. É possível que doses menores de cloridrato de naloxona propiciem menor incidência destes efeitos e resultados satisfatórios, especialmente sobre a ventilação.

O cloridrato de naloxona, como qualquer droga, deve ser usado com cautela, parcimônia e indicações precisas. O emprego de doses racionais para reverter a depressão ventilatória induzida por morfínomiméticos implica nos seguintes conhecimentos: dose total do morfínomimético, última dose administrada, grau de depressão ventilatória do enfermo e nível de consciência. Além destes conhecimentos, é necessária observação permanente no pós-anestésico, até que o paciente recupere totalmente a consciência e os parâmetros ventilatórios estejam dentro da normalidade.

Silva J M C, Vieira Z E G — Narcotic respiratory depression and naloxone antagonism. *Rev Bras Anest* 32: 1: 17 - 24, 1982.

Naloxone Hydrochloride (Narcan®) is a pure morfínomimetic antagonist. It was used in this clinical trial for reversing the respiratory depression of patients anesthetized with narcotics.

Fifty patients of either sex, SAS physical state I or II, scheduled for abdominal surgery were studied. For induction, 5,93 ml (SD 1,83) of Innovar was used in 45 cases and sodium thiopental 2,5% in 5 others (3 to 5 mg.kg^{-1}) Tracheal intubation was performed following 0.1 mg.kg^{-1} IV pancuronium bromide.

Anesthesia was maintained with fentanil 21,2 ml (SD 9,5), 66% Nitrous Oxide in Oxygen and pancuronium bromide when needed.

The mean duration of anesthesia was of 205,4 minutes.

At the end of surgery, reversal of the muscle relaxants effect was characterized by a 200 Hz tetanus with a peripheral nerve stimulator. The morfínomimetic was reversed with a bolus dose of naloxone hydrochloride ($1,74 \mu\text{g.kg}^{-1}$) repeating half dose if necessary after 3 minutes; blood gases were measured in 24 patients.

Statistical analysis (Student "t" test) showed a 308 and 388% increase of respiratory rate and minute volume respectively, 2 minutes after naloxone. Thirteen patients referred pain in the recovery room. 35 patients, unconscious at the end of surgery, woke up 2 minutes after the drug. Nausea and vomiting were seen in 10 patients; shivering in 6.

The authors conclude that naloxone is effective for reversing the respiratory depression induced by narcotics, with minimal side effects.

Key-words: ANTAGONISTS: narcotic, naloxone; NEUROMUSCULAR RELAXANTS: not depolarizing, pancuronium; VENTILATION; depression, narcotics effects.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodman, L S and Gilman, A — The Pharmacological Basis Therapeutics. Macmilam Publishing Co. Inc., New York, 5th Edition, 1975
2. Ekenhoff, J E , Elder, J D and King, B D — N-allyl-normorphine in the treatment of Morphine or Demerol, Narcosis. *Am J Med Sc* 223: 191, 1952.
3. Foldes, F F — Use of Narcotic Antagonists during Labor and Delivery Bases Fundamentales de l'Anesthesia et de la Reanimation Obstetricales. Soc. Française d'Anesthesia, d'Analgesia et de Reanimation. Tome 4 Pub Librairie Arnette. Paris, 1973.
4. Ekenhoff, J E and Oech, S R — Effects of Narcotic and Antagonists upon Respiration and Circulation in Man. *Clin. Pharmacol. Therap.* 1483, 1960.
5. Foldes, F F , Shapiro, M , Torda, T A G , Duncalf, D and Shiffman, H P — Studies on the Specificity of Narcotic Antagonists. *Anesthesiology* 26: 320, 1965.
6. Jasinski, D R , Martin, W R , and Hartzen, C A — The Human Pharmacology and Ause Potential of N-allyl-norocymorphine (Naloxone). *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 157: 420, 1967.
7. Foldes, F F , Lunn, J N , Moores, J and Brown, I M — N-allyl-noroxymorphine: A New Potent Narcotic Antagonist. *American J Med. Sci.* 245: 57, 1963.
8. Foldes, FF and Torda, T A G — Comparative Studies with Narcotics and Narcotic Antagonista in Man. *Acta Anaesth Scand* 9: 121, 1965.
9. Foldes, F F , Duncalf, D and Kuwabara, S — The respiratory, Circulatory and Narcotic Antagonistic Effects of Nalorphine, Levallorphan, and Naloxone in Anaesthetized Subjects. *Canad. Anaesth Soc J* 16:151, 1969.
10. Hasbrouck, J D — The antagonism of Morphine Anaesthesia by Naloxone *Anest , Analgesia* 50: 954, 1971.
11. Foldes, F F — The Human Pharmacology and Clinical Use of Narcotic Antagonistis. *Med. Clin. North American* 48: 421, 1964.
12. Carrasco, M — Utilizacion de los Nuevos Antidotos de los Morfinicos. Naloxona. Tese Fac Med Barcelona - Catedra de Anestesiologia, 1979.
13. Haberer, J P ; Schoeffler, J P , Nobre, A R and Rego do Couto, G M — Estudo Comparativo das Repercussões Hemodinâmicas da Reversão pela Naloxona da Anestesia Analgésica com Altas Doses de Fentanil. *Rev Bras Anest* 30: 279-284, 1980.
14. Rolly, G — Clinical Experiences with Naloxone in Neuroradiology *Acta Anaesth Belg.* 28: 233-244, 1977.

15. Longnecker, D E , Grazis, P A and Eggers, G W N – Naloxone for Antagonism of Morphine Induced Respiratory Depression. *Anesthesia and Analgesia* 52:447, 1973.
16. Winkler, A , Havelock, F F and Isbell, 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.* 109: 8-20, 1953.
17. Desmonts, J M , Bohm, G and Conderc, E – Hemodynamic Responses to Low Doses of Naloxone after Narcotic Nitrous-Oxyde Anesthesia. *Anesthesiology* 49: 12-16, 1978.

AGRADECIMENTO: *Os autores agradecem aos Médicos Residentes do CET UnB/INAMPS, Sandra Magnólia Alves de Oliveira, Paulo F M Bender, Rosana P Râbelo e Wagner Loureiro, pela contribuição na coleta de dados. Da mesma forma, à bioquímica Dra. Eleuza A Lopes do Hospital Presidente Médici pelas dosagens de gases sanguíneos e também ao Prof. Dr Renato Angelo Saraiva, da UnB, pela revisão do texto.*