

Naloxona: Estado Atual

L. E. Imbeloni, TSA¹

Imbeloni L E – Naloxone: current state

Naloxone hydrochloride, a synthetic N-alil derivate of oxymorphone, is an opiate antagonist widely used for the reversal of cardiovascular and respiratory depression associated with narcotic possible non-narcotic overdose. Its mechanism of action involves displacement of opiates from receptors sites in the CNS and gastrointestinal tract. It is essential a pure narcotic antagonist, is relatively safe and is a useful diagnostic and therapeutic agent. Naloxone has a short duration of action, so multiple intravenous bolus injections are recommended as often as needed to counteract the adverse effects of the opiate. Due to pharmacokinetics profile, a continuous infusion is recommended when prolonged narcotic antagonist effect are required.

Even often prolonged administration of high doses, discontinuation of naloxone is not followed by any recognizable withdrawal syndrome.

Key Words: ANTAGONISTS, NARCOTICS: Naloxone

Estudios farmacológicos, eletrofisiológicos e imuno-histoquímicos têm colocado em evidência pelo menos três famílias independentes de peptídeos opióides endógenos (POE), e já descritos cinco subtipos de receptores opiáceos (RO). A multiplicidade tanto dos possíveis transmissores como dos RO dificulta o entendimento das funções fisiológicas que o sistema opióide desempenha no organismo dos mamíferos. Acredita-se que ele poderia estar relacionado com a modulação e/ou transmissão de diversas funções neuronais e endócrinas tanto a nível do SNC como periférico.

Aceitando a presença no organismo dos mamíferos de um sistema neuroquímico opióide, podemos postular a presença de neurônios peptidérgicos que sintetizam, armazenam e liberam POE. Uma vez liberados, eles alcançam os receptores

correspondentes, sendo inativados enzimaticamente e fragmentados na circulação. Já se têm isolados três precursores independentes dos POE, e que se denominam proencefalina A, proencefalina B (ou prodinorfina) e proopiomelanocortina. Não se pode excluir a presença de outros precursores (centrais ou periféricos) não completamente caracterizados (Tabela I). A liberação de POE tem sido demonstrada *in vitro* a nível do SNC¹ e periférico² e *in vivo* após estimulação elétrica de certas áreas do cérebro³, relacionadas com o estresse⁴ e a dor⁵. A liberação é aparentemente cálcio-dependente, o que fala a favor de uma função de neuro-transmissor a nível do SNC.

A multiplicidade e diversidade dos efeitos farmacológicos que se produzem após administração de opiáceos (analgesia, euforia, miose, depressão respiratória etc.) fazem pensar que essas ações se dão em diferentes lugares (RO). Estudando os RO, foram denominados os subtipos segundo o protótipo de ação: **mu** (morfina), **kappa** (ketociclazocina) e **sigma** (SKF 10047)⁶. Recentemente foram identificados mais dois RO, que se chamam **delta** e **épsilon** (Tabela II).

A história dos antagonistas de narcóticos iniciou-se há meio século, com a descoberta dos derivados N-alil dos narcóticos, que revertiam os

¹ Anestesiologista do Hospital de Ipanema, Rio de Janeiro, RJ

Correspondência para Luiz Eduardo Imbeloni
A v. Epiácio Pessoa, 2.566/4 10-A
22471 – Rio de Janeiro, RJ

Recebido em 9 de fevereiro de 1988
Aceito para publicação em 7 de dezembro de 1988
© 1989, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

efeitos produzidos pelos compostos originais. São eles, deste modo, antagonistas das ações agonistas dos opiáceos e potencialmente úteis como antídotos na intoxicação narcótica e nos seus efeitos colaterais, principalmente a depressão respiratória. Estes efeitos antagonistas foram explorados em 1951, com a introdução da nalorfina, antídoto da metadona, diidromorfina, metorfinam, meperidina e heroína⁷. Em 1955, outro antagonista, o levalorfan, foi introduzido na clínica⁸ (Tabela III).

Os efeitos agonistas indesejáveis da nalorfina e do levalorfan, que se comportam como antagonistas somente em presença do efeito do opiáceo no

Tabela I - Peptídeos opióides endógenos

- **Peptídeos que se originam a partir da propilmelanocortina (POMC)**
 - Betaendorfina
 - Alfa, gama e delta endorfinas
- Peptídeos que se originam a partir da prodinorfina (ou Proencefalina B)
 - Dinorfina
 - Dinorfina **B**
 - Alfa e beta neoendorfinas
 - PH 8P
- Peptídeos que se originam a partir da proencefalina A
 - Metionina e leucina encefalinas
 - Met-E-Arg-Fe
 - Met-E-Arg-Gli-Leu
 - Peptídeo **E**
 - Metorfamida
- Outros peptídeos com atividade opióide
 - Beta-caseomorfina
 - Anodinina
 - Kiotorfina

Tabela II- Receptores opiáceos identificados

	MU	KAPPA	SIGMA	DELTA	ÉPSILON
● Agonistas	Morfina Dago	Ketociclazocina Pentazocina Nalorfina Lefalorfan Profinorfinas	SKF 10.047 Fenciclidin a Ciclazocina Nalorfina Levalorfan	Encefalinas	B-endorfina
● Efeitos	Analgesia Euforia Miose Depressão respiratória	Analgesia Ataxia Sedação Miose	Psicotomiméticos Disforia Alucinação	Analgesia	
● Localização	Tálamo Hipotálamo Medula espinhal	Córtex cerebral Medula espinhal	Hipocampo Córtex frontal Cerebelo	Medula espinhal	
● Antagonistas	Pentazocina Ciclazocina Nalorfina Naloxona Naltrexona	Naloxona Naltrexona	Naloxona		

Tabela III – Introdução dos narcóticos na clínica

- Derivados N-Alil dos narcóticos
 - 1915 Pohl sintetiza n-alil nor codeína
 - 1941 Hart introduz n-alil nor morfina
 - 1961 Lewenstein sintetiza n-alil nor oximorfona
 - 1963 Foldes introduz naloxona na clínica

homem, estimulou a pesquisa de novos agentes. Quando administrados por via venosa em doses terapêuticas, sem a administração prévia de um hipnoanalgésico, a nalorfina e o levalorfan produzem depressão respiratória significativa no homem⁹. Além disso, essas drogas podem aumentar a depressão respiratória já existente, causar hipotensão ortostática e dependência física.

Um antagonista de narcótico ideal pode ser resumido como sendo um composto livre de: 1. ações agonistas, particularmente depressão respiratória e cardiovascular, quando usadas na presença ou ausência de narcóticos; 2. efeitos psicotomiméticos; 3. efeito miótico; 4. ações depressoras sobre certos reflexos e a musculatura lisa do trato intestinal; 5. capacidade de produzir resistência, dependência física ou síndrome de abstinência quando há retirada brusca. Além do mais, o antagonista ideal deveria ter potência total e ação tão prolongada quanto a do narcótico que ele está revertendo (Tabela IV).

Farmacocinética (Tabela 5).

Os antagonistas morfínicos atravessam as barreiras placentária e hematoencefálica com maior facilidade do que os hipnoanalgésicos que os originaram. Ela se une às proteínas plasmáticas e

Tabela IV - Propriedades desejáveis e indesejáveis dos antagonistas dos narcóticos⁹

	Nalorfina	Levalorfan	Naloxa
• Desejáveis			
• antagonismo da depressão respiratória	1 *	5	30
• antagonismo da depressão circulatória	1	5	30
• capacidade de precipitar abstinência	1	2	7
• Indesejáveis			
• efeitos			
• psicotomiméticos	sim	sim	não
• sedação	sim	sim	não
• contração pupilar	sim	sim	não
• dependência física	sim	?	não

potência relativa em mg.kg.¹

Tabela V - Farmacocinética da naloxona

• Início de ação	
• Endovenosa = 2 a 3 min	
• Intramuscular = 15 min	
• Subcutânea = 15 min	
• Oral = 15 min	
• Endotraqueal = 2 a 3 min	
• Duração de ação	
• Parenteral = 45 a 90 min	
• Oral = 6 a 24 h	
• Metabolismo	
• 59 a 67% conjugação com ácido glucurônico no fígado	
• Meia-vida	
• 45 a 100 min	

tissulares, sendo rapidamente eliminada. A duração de ação da naloxona está relacionada a vários fatores, entre eles: o grupo farmacológico do hipnoanaléptico utilizado; os agentes administrados durante a anestesia e as condições clínicas do paciente. Estudos recentes confirmam que a difusão e a eliminação cerebral da naloxona são os principais fatores de sua grande potência e curta duração de ação.

O início rápido de ação da naloxona está relacionado a sua rápida entrada no cérebro. Estudos mostraram que a naloxona obtém uma relação cérebro-plasma 12 a 15 vezes maior do que a morfina^{10,11}. Após injeção venosa alguns dos efeitos da naloxona aparecem dentro de 1 a 2 min, com duração de 45 a 90 min¹¹, embora existam relatos que falam em duração de 3 a 4 h^{2,13}. O início de ação por via muscular ou subcutânea é aproximadamente de 15 min^{10,11}.

Os efeitos de 1.000 a 2.500 mg de naloxona

por via oral aparecem em 15 min¹⁴ e com duração dose-dependente variando de 6 a 24 h¹⁵. Após absorção oral ela é rapidamente inativada pelo fígado. Em razão disso sua potência é de 1/50 da administração parenteral¹⁶, necessitando de altas doses para se obter o mesmo efeito.

A naloxona é rapidamente metabolizada no fígado pela conjugação com ácido glucurônico¹⁷. Aproximadamente 65% da dose venosa são excretados como metabólito conjugado na urina após um período de 48 a 72 h¹⁷. Não existe necessidade do ajustamento da dose em presença de falência renal¹⁸. O mesmo não acontece com a falência hepática.

Farmacodinâmica

A naloxona é totalmente desprovida de ação analgésica no homem, não se observando elevação do nível de percepção dolorosa nem diminuição ou atraso nas diversas reações do organismo que reagem à dor. A nível do eletroencefalograma, em doses farmacologicamente ativas a naloxona não modifica o comportamento nem produz euforia.

O antagonismo morfínico da naloxona se faz por inúmeros mecanismos, sendo os mais importantes: 1. interação química direta entre o hipnoanaléptico e a naloxona; 2. atividade anticolinérgica, o que explicaria a ação competitiva da naloxona com os hipnoanalépticos a nível dos receptores ocupados pela acetilcolina; 3. antagonismo a nível dos receptores celulares ou de suas enzimas.

Após administração, a naloxona liga-se primeiramente aos RO no sistema límbico¹⁰. O início de ação é dependente da entrada no SNC e a distribuição entre o cérebro e o sangue é função da sua alta solubilidade lipídica¹⁹.

A naloxona demonstrou ser um potente antagonista de narcóticos, livre dos efeitos agonistas e farmacologicamente ativo somente em presença do hipnoanaléptico²⁰. A relativa capacidade de antagonizar a depressão respiratória induzida pelos narcóticos foi considerada como sendo de peso 1 para a nalorfina, 2 a 3 para levalorfan e 10 a 15 para a naloxona^{21,22}. No entanto, é interessante notar que quanto maior a potência do composto original do antagonista, menor o efeito depressor respiratório, quando a droga antagonista é administrada isoladamente⁷. Este fato foi confirmado em um dos primeiros estudos sobre a naloxona; em contraste evidente com a nalorfina e levalorfan, a naloxona causou uma depressão respiratória desprezível em humanos que não tinham recebido narcóticos anteriormente⁹.

Indicações

Em condições basais o sistema POE permanece relativamente inativo, já que a administração de antagonistas opióides tem pouco ou nenhum efeito em indivíduos normais. Em situação de estresse há produção de substâncias endógenas semelhantes aos opiáceos²³ e que são liberadas na circulação sanguínea, participando da modulação da sensação nociceptiva⁴. Estas substâncias (beta-endorfinas) provocam hipotensão arterial, que pode ser revertida ou bloqueada pela administração de naloxona^{24,25}.

A descoberta de que substâncias endógenas semelhantes aos opiáceos no SNC e outros tecidos estão envolvidas na regulação de fenômenos fisiológicos abre uma grande possibilidade terapêutica para a naloxona. Possíveis usos incluem o tratamento do choque séptico e hipovolêmico, lesão da medula espinhal, acidente vascular cerebral, depressão respiratória de qualquer etiologia, sobredose medicamentosa e um número de doenças que varia da síndrome hipotalâmica à constipação. Além disso, naloxona reverte a hipotensão e a analgesia de vários anestésicos, sugerindo que certos opióides endógenos seriam liberados durante a anestesia. Sua maior indicação reside no antagonismo dos efeitos colaterais dos narcóticos utilizados em anestesia geral e na analgesia pós-operatória praticadas na raque.

1. Diagnóstico das depressões respiratórias

A especificidade e o mecanismo de ação da naloxona sugerem que ela não pode reverter os efeitos depressores no SNC de substâncias não opióides. Entretanto, existem relatos de reversão de estados de coma, de depressão respiratória após diazepam e analgesia com óxido nítrico.

Em animais de laboratório concluiu-se que a naloxona é o mais potente e puro antagonista dos narcóticos, não aparecendo os efeitos colaterais dos agonistas. O principal critério de segurança da naloxona é a ausência de depressão respiratória. Quando há suspeita de superdosagem narcótica a naloxona pode ser usada sem o perigo de agravar a depressão respiratória já existente. Se a depressão respiratória não for devida aos narcóticos a naloxona administrada não causa qualquer efeito, descartando a etiologia narcótica da depressão respiratória.

A naloxona reverte efetivamente a depressão respiratória induzida pelos hipnoanalgésicos naturais e sintéticos, como heroína, morfina, codeína, oximorfona, hidroximorfona, difenoxilato, propoxifeno e pentazocina²⁶. Mais interessante ainda,

devido a suas propriedades antagonistas pura ela reverte a depressão respiratória causada pelos antagonistas-agonistas, como a nalorfina e o levalorfan¹⁰, e é considerada um antagonista específico e eficaz da pentazocina²⁷. A naloxona previne ou abole a contração pupilar, a analgesia, a restauração do sensorio do paciente, a supressão dos efeitos no comportamento, a hipotensão, a diminuição dos riscos de convulsões e as alterações do EEG²⁶.

2. Tratamento da sobredose (vício, abuso)

A acidental ou deliberada sobredose com hipnoanalgésicos é uma situação freqüente e especialmente perigosa pelo desenvolvimento de grave depressão respiratória. Antagonistas dos narcóticos têm sido usados no diagnóstico e tratamento da dependência aos opiáceos. A naloxona é efetiva contra os efeitos depressivos do uso abusivo de todos os opiáceos naturais ou sintetizados. A sua administração precipita sintomas de abstinência, como taquicardia, alterações gastrointestinais, hiperapnéia, midriase, rinorréia, ansiedade, aumento da pressão arterial, inquietação e hiperalgesia²⁹. Esses sintomas raramente ameaçam a vida do paciente adulto e são notados dentro de 10 a 35 min após administração muscular da naloxona²⁸. Existe uma ameaça à vida, se a síndrome de abstinência for precipitada em recém-natos de mãe viciada, podendo ocorrer convulsão e morte. O uso de naloxona em altas doses e/ou por tempo prolongado não causa nem dependência física nem resistência e a sua retirada brusca não causa síndrome de abstinência^{29,30}.

3. Choque

A beta-endorfina é um peptídeo com propriedades semelhantes à morfina, liberado concomitantemente com ACTH em resposta ao estresse³¹. Existem relatos relacionando a naloxona e a reversão de hipotensão em pacientes com hipovolemia, sépsis e choque cardiogênico, embora o mecanismo exato desta ação não esteja esclarecido³²⁻³⁴. A beta-endorfina parece ser responsável pela vasodilatação na fase inicial do choque. A capacidade de altas doses de corticosteróides em prevenir o colapso vascular resulta da inibição do ACTH e, conseqüentemente, da liberação de endorfina³⁵. Os efeitos fisiopatológicos da liberação de endorfina são rapidamente revertidos pela naloxona²⁴. Deste modo, espera-se que a naloxona melhore a pressão arterial, pela reversão dos efeitos cardiodepressores. O bloqueio dos RO com a naloxona aumenta a sobrevivência e a performance cardíaca no choque endotóxico.

A descoberta de que o sistema opióide endógeno poderia estar envolvido nos estados de choque é importante. Além da sua distribuição no cérebro e na medula espinhal, as encefalinas têm sido encontradas também nos gânglios simpáticos e adrenal e sítios envolvidos com o choque. O uso de altas doses de naloxona pode ser necessário, devido a sua relativa baixa afinidade com alguns receptores. Sua duração de ação pode ser aumentada pela infusão venosa contínua. Alguns autores, estudando os efeitos da naloxona no homem, demonstraram que ela não melhorava a pressão arterial no choque séptico e que o paciente permanecia hipotenso, apesar da restauração do volume, de antibióticos e terapia com vasopressores. Além disso, o uso de naloxona estava associado com reações adversas significativas³⁶.

4. Acidente vascular cerebral

Tem sido relatado que ocorre liberação de endorfinas durante isquemia cerebral e que elas têm um papel fundamental na fisiopatologia do AVC. A naloxona, por seu efeito antiendorfina, tem-se mostrado efetiva na prevenção do infarto secundário a isquemia cerebral³⁷⁻³⁹. Se de fato os opióides endógenos são encontrados em altas concentrações no hemisfério isquêmico, a naloxona pode prevenir o infarto cerebral pela promoção da revascularização³⁷⁻³⁹.

5. Comas

A naloxona aparentemente antagoniza um grande número de depressores centrais não opiáceos, provavelmente porque esses agentes liberam POE. É favorável a este mecanismo a observação de que o diazepam produz mudanças no nível de encefalinas no hipotálamo. A ação analéptica da naloxona pode estar baseada neste mesmo mecanismo. Em relação à intoxicação alcoólica, a naloxona antagoniza os efeitos de certos produtos de condensação (alcalóides isoquinolínicos) do metabolismo do etanol com propriedade semelhantes aos opiáceos.

A naloxona tem sido usada com sucesso na reversão de coma e depressão respiratória associados a altas doses de diazepam⁴, e após ingestão combinada de barbitúrico, álcool e diazepam⁴¹. O mecanismo permanece obscuro, acreditando-se que exista uma relação entre a naloxona e o antagonismo do GABA e outros mediadores do SNC^{42,43}. Embora a naloxona possa ter valor no tratamento da intoxicação pelo diazepam, investigações são necessárias para se estabelecer se

esse efeito é ou não dose-dependente. A intoxicação alcoólica pode envolver a liberação de endorfinas⁴⁴. Alguns autores⁴⁵ relataram melhora em 20% dos pacientes em coma alcoólico, outros, porém^{45, 46, 47}, não obtiveram nenhuma melhora.

6. Neonatologia

A naloxona é usada freqüentemente para reverter os efeitos dos narcóticos administrados à mãe. A sua administração à mãe antes do nascimento do feto parece ser indesejável^{48,49}. O nascimento é um estado de estresse para o feto e a produção de endorfinas o ajuda na adaptação à nova vida. A naloxona por ter um efeito depressor no bem-estar do feto, por isso, deve ser evitada sua administração à mãe antes do parto⁴⁸. A injeção rotineira de naloxona a mãe resulta numa exposição desnecessária do recém-nato a esta droga.

7. Lesão espinhal

Vários investigadores têm mostrado os efeitos benéficos da naloxona na recuperação neurológica de gatos com traumatismo da medula espinhal⁵⁰. Além disso, a naloxona aumenta a pressão arterial média, sugerindo que este efeito limita o dano isquêmico após trauma espinhal. Este e vários outros estudos relatam o envolvimento das endorfinas na fisiopatologia das lesões da medula espinhal e o papel benéfico da naloxona^{50,51}. Recentemente foi administrada naloxona em três pacientes com déficit neurológico isquêmico, com reversão completa da hemiparesia em dois pacientes com isquemia cerebral, mas não em um com infarto cerebral³⁷.

8. Miscelânea

A naloxona tem sido utilizada com sucesso em doenças como esquizofrenia, discinesia, psicose orgânica, constipação idiopática, prurido não específico e síndrome hipotalâmica. Tem sido testada em variadas causas, mas são questionáveis. As endorfinas têm sido envolvidas para elucidar a psicobiologia da esquizofrenia⁵² e alguns autores têm mostrado a eficácia da naloxona no tratamento de vários desses sintomas⁵³. A naloxona mostrou-se efetiva no tratamento de pacientes com constipação crônica idiopática⁵⁴.

Os opióides endógenos, parece, têm papel na modulação da dor torácica da angina⁵⁵, pois a naloxona diminui o tempo de aparecimento da dor isquêmica do miocárdio. Entretanto, um

estudo duplo-cego randomizado mostrou que não houve diferença significativa entre o tratamento da isquemia miocárdica com naloxona e com placebo⁵⁵.

9. Anestesia

O antagonismo da ação analgésica e hipotensora de certos agentes anestésicos, pela naloxona, sugere que há liberação de opióides endógenos durante anestesia. A naloxona reverte a analgesia produzida pelo óxido nítrico⁵⁶ e a hipotensão arterial, bradicardia e alterações no EEG associada com o halotano⁵⁷.

10. Efeitos adversos de opiáceos na raque

Depressão respiratória e outros efeitos colaterais após administração de opiáceos na raque podem ser revertidos com a naloxona⁵⁸. A duração de ação da naloxona é curta e múltiplas injeções venosas são necessárias para controlar esses efeitos. O tratamento ideal é com infusão venosa contínua¹¹. A administração sistêmica ou peridural antagoniza a analgesia de modo dose-dependente, os efeitos colaterais causados pela absorção vascular ou pelo fluxo intratecal são antagonizados pela administração sistêmica de naloxona⁵⁹.

a. Retenção urinária:

Independente da dose, todos os pacientes que recebem morfina peridural apresentam acentuado relaxamento do músculo detrusor da bexiga, correspondendo a um aumento da sua capacidade volumétrica, resultando em retenção urinária. A naloxona, 0,8 mg venosa, reverte prontamente esse efeito colateral⁶⁰. A prevenção da retenção urinária pode ser obtida com a infusão venosa contínua, na dose de $5\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, iniciada antes da administração de morfina peridural⁶⁰.

b. Prurido

A infusão contínua de naloxona (0,4 a 0,6 $\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$) reverte o prurido produzido pela administração intratecal de morfina em grávidas⁶¹. Ele pode ser revertido temporariamente pela injeção venosa de naloxona na dose de 0,1 a 0,4 mg ⁶².

c. Analgesia

A naloxona reverte a analgesia produzida pela morfina peridural de maneira dose-dependente. A

infusão de baixas doses de naloxona ($5\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) não modifica a analgesia produzida pela morfina peridural, enquanto que altas doses ($10\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) diminui a duração da analgesia em torno de 25%⁶³. A sua administração na dose de 0,4 mg por via muscular reverte a depressão respiratória causada pela morfina peridural, com preservação da analgesia⁶⁴.

Efeitos colaterais

Embora a naloxona seja praticamente inócua, ela não é totalmente isenta de efeitos colaterais. Pacientes e recém-natos de mãe fisicamente dependente de narcóticos podem experimentar síndrome de abstinência quando da sua utilização. Existem relatos de que a naloxona induz hipertensão, edema pulmonar, instabilidade atrial e ventricular e parada cardíaca após sua administração para reversão da analgesia produzida pelo narcótico⁶⁵⁻⁶⁹. Contudo, é difícil estabelecer uma correlação entre a causa e o efeito.


A recuperação da anestesia está associada a aumento da descarga do sistema nervoso autônomo⁷⁰ e isto depende fundamentalmente da técnica e das drogas anestésicas utilizadas. A administração de naloxona em ratos que receberam previamente morfina após cinco dias foi acompanhada de pequeno aumento de norepinefrina em todas as regiões do cérebro⁷¹. Estudando a injeção de 0,2 a 0,4 mg de naloxona sem a administração prévia de narcóticos, não houve alterações hemodinâmicas nem aumento do nível de catecolaminas em pacientes e voluntários normotensos e hipertensos quando foram acordados da anestesia⁷². O acordar rápido e a percepção da dor após naloxona venosa aumentam o nível de catecolaminas pela síntese de norepinefrina no cérebro e epinefrina na medula adrenal⁷², e podem ser considerados como causa da resposta hipertensiva.

Quando a naloxona é administrada cronicamente, não se desenvolve resistência ou dependência física. Também não foram observadas reações adversas ou síndrome de abstinência, quando da retirada brusca^{29,30}.

Dose (Tabela VI)

A naloxona é apresentada em ampolas de 1 ml, com 0,4 mg da substância ativa. As vias de administração em dose única recomendada são? venosa, muscular e subcutânea. A dose usual no adulto para a intoxicação narcótica é de 0,4 a 0,8 mg ($10\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) venosa, repetida com intervalos de 2 a 3 min. Altas doses podem ser necessá-

Tabela VI - Posologia

• Sobredose 400 µg a 800 µg (10 µg.kg ⁻¹) IV ou IM cada 20 ou 3min	
• Depressão narcótica pós-operatória 100 µg a 200 µg IV ou IM cada 2 ou 3 min	
Neonatologia 10 µg.kg ⁻¹ IV ou IM cada 2 ou 3 min	

rias para antagonismo dos efeitos da sobredose⁷³. Dose de 10 a 20 vezes a recomendada pode ser necessária para reversão dos efeitos do propoxifeno⁷⁴.

Em recém-natos e crianças a dose recomendada é de 0,01 µg.kg⁻¹ venosa, muscular ou subcutâ-

nea, repetida a cada 2 ou 3 min, embora altas doses possam ser necessárias⁷⁴. A injeção de 20 mg (50 ampolas) de naloxona em crianças não produziu efeitos colaterais⁷⁴. Doses de 10 µg.kg⁻¹ têm sido injetadas na veia umbilical de recém-natos¹⁵.

Recentemente a infusão contínua mostrou melhor resultado do que a injeção repetida em "bolus"^{60, 75}. A administração endotraqueal pode ser uma alternativa, via de administração⁷⁶.

Na reversão dos efeitos da anestesia complementada com fentanil e morfina, a dose inicial de naloxona venosa é de 1,5 µg.kg⁻¹ e, se necessário, novas administrações, com intervalo de 3 min, até obtenção de uma frequência respiratória de 15 batimentos por min⁷⁷.

REFERÊNCIAS

- Iversen L V, Iversen S D, Bloom F E, Vargo T, Guillemin R – Release of endorphin from rat globus pallidus in vitro. *Nature*, 1978; 271: 679-681.
- Puig M M, Gascon P, Craviso G L, Musacchio J M – Endogenous opiate receptor ligand: Electrically induced release in the guinea pig ileum. *Science*, 1977; 195: 419-420.
- Akil H, Mayer D J, Liebeskind J C – Antagonism of stimulation produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science*, 1976; 191: 961-962.
- Miralles F S, Olaso M J, Fuentes T et al. Presurgical stress and plasma endorphin levels. *Anesthesiology*, 1982; 59: 366-367.
- Puig M M, Laorden M L, Miralles F S, Olaso M J – Endorphin levels in cerebrospinal fluid of patients with postoperative and chronic pain. *Anesthesiology*, 1982; 57: 1-4.
- Martin W R, Eades C G, Thompson J A et al. – The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther*, 1966; 176: 517-532.
- Foldes F F – The human pharmacology and clinical use of narcotic antagonists. *Mec Clin North Am*, 1964; 48: 421-442.
- Thomas D V, Tenney S M – Effect of levorphan and levallorphan on the respiratory mechanism of normal man. *J Pharmacol Exp Ther*, 1955; 113: 250-254.
- Foldes F F, Torda T A G – Comparative studies with narcotics and narcotics antagonists in man. *Acts Anaesthesiol Scan*, 1965; 9: 121-138.
- Jaffe J, Martin W R - Opioid analgesic and antagonists, in: Goodman L S, Gilman A (Eds): *The Pharmacologic basis of therapeutics*, ad. 6, New York, Macmillan Co., 1980; 494-534.
- Berkowitz B A – The relationship of pharmacokinetics to pharmacologic activity: morphine, methadone and naloxone. *Clin Pharmacokinet*, 1976; 1: 219-230.
- Evans J M, H- M I, Lunn J N et al. – Degree and duration of reversal by naloxone on effect of morphine in conscious subjects. *Br Med J*, 1974; 2: 589-591.
- Longnecker D E, Grazis PA, Eggers G W N – Naloxone for antagonism of morphine-induced respiratory depression. *Anesth Analg*, 1973; 52: 447-453.
- Kurland A A, McCabe L, Hanlon T – Contingent naloxone treatment of the narcotic addict: a pilot study. *Int J Addict*, 1976; 11: 131-142.
- Fischer C G, Cook D R – The respiratory and narcotic antagonistic effects of naloxone in infants. *Anesth Analg*, 1974; 53: 849.
- Nutt J G, Jasinski D R – Methadone-naloxone mixtures for use in methadone maintenance programs *Clin Pharmacol Ther*, 1974; 15: 156-166.
- Fishman J, Roffwarg H, Hellman L – Disposition of naloxone in normal and narcotic dependent men, *J Pharmacol Exp Ther*, 1973; 187: 575-580.
- Bennett W M, Singer N, Coggins C – A guide to drug therapy in renal failure. *JAMA*, 1974; 230: 1544-1553.
- Kaufman J J, Semo N M, Koski W S – Microelectric titration measurement of the pKa's and partition and drug distribution coefficients of narcotic antagonists and their pH and temperature dependence. *J Med Chem*, 1975; 18: 647-655.
- Foldes F F, Duncalf D, Kuwabara S – The respiratory, circulatory and antagonistic effects of nalorphine, levallorphan and naloxone in anaesthetized subjects. *Can Anaesth Soc J*, 1969; 16: 151-161.
- Blumberg H, Dayton H B, Morris G et al. – N-allylnoroxymorphone: a potent narcotic antagonist. *Fed Proc*, 1961; 20: 311.
- Blumberg H, Dayton H B, Wolf P S – Counter-action of narcotic antagonist analgesics by the narcotic antagonist naloxone. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1968; 123: 755-758.
- Gurll N J, Vargish T, Reynolds D G et al. – Opiate receptors and endorphins in the pathophysiology of hemorrhagic shock. *Surgery*, 1981; 89: 364-369.
- Faden A I, Holaday J W – Experimental endotoxin shock: the pathophysiologic function of endorphins and treatment with opiate antagonists. *J Infect Dis*, 1980; 142: 229-238.
- Curtis M T, Lefer A M – Protective actions of naloxone in hemorrhagic shock. *Am J Physiol*, 1980; 239: 416-421.

- McGillard K L, Takemori A E – Antagonism by naloxone of narcotic induced respiratory depression and analgesia. *J Pharmacol Exp Ther*, 1978; 207: 494-503.
27. Kallos T C, Smith T G – Naloxone reversal of pentazocine induced respiratory depression (Letter). *JAMA*, 1968; 204:932.
 28. Blachly P H – Naloxone for diagnosis in methadone programs. *JAMA*, 1973; 224: 334-335.
 29. Martin W R – Opioid antagonists. *Pharmacol Rev*, 1967; 19: 463-474.
 30. Jasinski D R, Martin W R, Haetzen C A – The human pharmacology and abuse potential of N-allylnoroxymorphone (naloxone). *J Pharmacol Exp Ther*, 1967; 157: 420-426.
 31. Guillemain R, Vargo T, Rossier J et al. – Beta-endorphin and adrenocorticoprin are secreted concomitantly by the pituitary gland. *Science*, 1977; 197: 1367-1369.
 32. Perters W P, Johnson M W, Friedman P A, Mitch W E – Correction of hypotension by naloxone. *Lancet*, 1981; 1: 529-531.
 33. Tiengo M – Naloxone in irreversible shock (Letter). *Lancet*, 1980; 2: 690.
 34. Higgins T L, Sivak E D – Reversal of hypotension with naloxone. *Clev Clin Q*, 1981; 48: 283-286.
 35. Sheagren J N – Septic shock an corticosteroide (Editorial). *N Engl J Med*, 1981; 305: 456-458.
 36. Rock P, Silverman H, Plump D et al. – Efficacy and safety of naloxone in septic shock. *Crit Care Med*, 1985; 13: 28-33.
 37. Baskin D S, Hosabuchi Y - Naloxone reversal of ischemic neurological deficits in man. *Lancet*, 1981; 2: 272-275.
 38. Gilman M A, Lichtigfeld F J – Naloxone reversal of ischemic neurological deficits in man. *Lancet*, 1981; 2: 643.
 39. Hosabuchi Y, Baskin D S, Woo S K – Reversal of induced ischemic neurological deficit in gerbils by the opiate antagonist naloxone. *Science*, 1982; 215: 69-71.
 40. Jordan C, Lehane J R, Jones J G – Respiratory depression. *Anesthesiology*, 1980; 53:293-298.
 41. Moss I M – Naloxone reversal of non-narcotic induced apnea. *JACEP*, 1973; 2: 46-48.
 42. Dinglindine R, Iversy L L, Breuker E – Naloxone as a GABA antagonist: evidence from iontophoretic receptor binding and convulsant studies. *Eur J Pharmacol*, 1978; 47: 19-27.
 43. Soubrie P, Jobert A, Thiebot M H – Differential effects of naloxone against diazepam induced release of behavior in rats in three aversive situations. *Psychopharmacology*, 1980; 69: 101-105.
 44. Jeffcoate W J, Herbert M, Cullen M H et al. – Prevention of effects of alcohol intoxication by naloxone. *Lancet*, 1979; 2: 1157-1159.
 45. Jeffreys D B, Flanagan R J, Volans G N – Reversal of ethanol induced coma with naloxone. *Lancet*, 1980; 1: 308-309.
 46. Catley D M, Lehane J R, Jones T G – Failure of naloxone to reverse alcohol intoxication. *Lancet*, 1981; 1: 1263.
 47. Mattila M J, Nuott E, Seppala T – Naloxone is not an effective antagonist of ethanol. *Lancet*, 1981; 1: 775-776.
 48. Segal S, Anyan W R, Hill R M et al. – Committee on drugs: Naloxone use in newborns. *Pediatrics*, 1980; 65: 667.
 49. Goodlin R C – Naloxone and its possible relationship to fetal endorphin levels and fetal distress. *Am J Obstet Gynecol*, 1981; 139: 16-19.
 50. Faden A L, Jacobs T P, Holaday J W – Opiate antagonists improve neurologic recovery after spinal injury. *Science*, 1981; 211: 493-494.
 51. Willer J C, Dehen H, Cambier J – Stress induce analgesia in humans: **endogenous opioids** and **naloxone reversible** depression of pain **reflexes**. *Science*, 1981; 212: 689-691.
 52. Davis G C, Buchsbaum M S, Bunney W E – Research in **endorphin** and schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1979; 5: 244-250.
 53. Davis G C, Extein I, Reus V et al. – **Failure of naloxone** to reduce maniac symptoms. *Am J Psychiatry*, 1980; 137: 1583-1585.
 54. Kreep M J, Schaefer R A, Hahn E F et al. – **Naloxone**, a specific **opioid** antagonist **reverses** chronic idiopathic constipation. *Lancet*, 1983; 1: 261-262.
 55. Van Rijn T, Rabkin S E – Effect of **naloxone**, a **specific opioid antagonist**, on exercise induce angina **pectoris**. *Circulation*, 1981; 64: 149 (Suppl).
 56. Yang J C, Crawford Clark W, Ngai S H – Antagonism of nitrous oxide **analgesia** by **naloxone** in **man**. *Anesthesiology*, 1980; 52: 414-417.
 57. Arndt J D, Freyre E – Perfusion of **naloxone** through the fourth **cerebral ventricle** reverses the **circulatory** and hypnotic effects of **halothane** in dogs. *Anesthesiology*, 1979; 51: 58-63.
 58. Cousin M J, Mather L E – **Intrathecal** and epidural administration of **opioids**. *Anesthesiology*, 1984; 61: 276-310.
 59. Müller H, Borner U, Stoyanov M, Hemplemann G - Theoretical aspects and **practical** considerations concerning **selective opiate-analgesia**. In: Yaksh T L, Muller H (Eds): *Spinal Opiate Analgesia: Experimental and Clinical Studies*. Springer-Verlag Berlin, 1982: 9-16.
 60. Rawal N, Mollfors K, Axelsson K et al. – An experimental study of **urodynamic** effects of epidural morphine and of **naloxone reversal**. *Anesth Analg*, 1983; 62: 641-647.
 61. Daily P A, Brookshim G L, Shnyder S M et al. – The effects of **naloxone** associated with the **intrathecal** use of morphine in labor. *Anesth Analg* 1985; 64: 658-666.
 62. Bromage P R - Dangers and complications **of intrathecal and epidural opiates**. In: Yaksh T L, Muller H (Eds): *Spinal Opiate Analgesia: Experimental and Clinical Studies*. Springer-Verlag Berlin, 1982: 18-23.
 63. Rawal N, Schott V, Dahlstrom B et al. - **Influence of naloxone** infusion on analgesia and respiratory depression **following** epidural morphine. *Anesthesiology*, 1986; 64: 194-201.
 64. Korbon G A, DiFazio C A, Verlander J M et al. – **IM naloxone reverses respiratory** depression from epidural morphine while **preserving analgesia**. *Anesthesiology*, 1983; 59: A218.
 65. Tanaka G Y – Hypertension reaction to **naloxone**. *JAMA*, 1974; 227: 25-26.
 66. Flacke J W, Flacke W E, Williams G D – Acute **pulmonary** edema following **naloxone of high-dose** morphine anesthesia. *Anesthesiology*, 1977; 47: 376-378.
 67. Michaelis L L, Hickey P R, Clarke T A, Dixon W H - Ventricular irritability associated with the use of naloxone. *Ann Thorac Surg*, 1974; 18: 608-614.
 68. Azar I, Turndorf H – Severe hypertension and multiple atrial premature contraction following naloxone administration. *Anesth Analg*, 1979; 58: 524-525.
 69. Andrea R A – Sudden **death** following **naloxone** administration. *Anesth Analg*, 1980; 59: 782-784.
 70. Desmots J M, Bohm G, Couderc E – **Hemodynamic response** to **low doses of naloxone** after narcotic-nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 1978; 49: 12-16.
 71. Lavery R, Roth R H – **Clonidine** reverses the increased **norepinephrine** turnover during morphine withdrawal in rats. *Brain Res*, 1980; 182: 482-485.
 72. Estilo A E, Cottrell J E – **Hemodynamic and catecholamine** changes after administration of **naloxone**. *Anesth Analg*, 1982; 61: 349-353.

73. Evans L E J, Swainson C P, Roscoe P, Prescott L F – Treatment of drugs overdosage with naloxone, a specific narcotic antagonist. Lancet, 19173; 1: 452-455.
74. Moore R A, Rumack B H, Conner C S, Perterson R G – Naloxone: Underdosage after narcotic poisoning. Am J Dis Child, 1980; 134: 156-158.
75. Bradberry J C, Raebel M A – Continuous infusion of naloxone in the treatment of narcotic overdose. Drug Intelligence end Clinical Pharmacy, 1981; 15: 945-950.
76. Taudberg D, Abercrombier D – Treatment of heroin overdose with endotracheal naloxone. Ann Emerg Meal, 1982; 118: 443445.
77. Kripke B J, Finck A J, Shah N K, Snow J C – Naloxone antagonism after narcotic+upplemented anesthesia. Anesth Analg, 1976; 55: 800-805.

V ENCONTRO DOS EX-RESIDENTES DOS CETS-BA DE RIBEIRÃO PRETO*

Data: 15 e 16 de setembro de 1989.

Local: Centro de Convenções do Stream Palace Hotel, Ribeirão Preto – SP.

Programa Científico:

15/setembro às 20:00 h - Abertura.
Conferência: **“SAESP: 20 ANOS”**
Dr. Leão J. P, Machado

16/setembro às 9:00h – Mesa- Redonda: **“TENDÊNCIAS ATUAIS EM ANESTESIA”**
Coordenador: Dr. Guilherme F. F. dos Reis .
Participantes:

- 1 – Anestesia Venosa – Dr. Paulo Mozart Passos Pereira
- 2 – Anestesia Inalatória – Dr. Carlos Alberto Cagnolati
- 3 – Anestésicos Locais – Dr^a Anita Leocádia M. Ferraz
- 4 - Bloqueadores Neuromusculares – Dr. Flávio Fernandes

Programa Social

15/Setembro às 22:00 h - Jantar de Congraçamento

16/Setembro às 12:00 h - Churrasco

* CET-SBA da Santa Casa de Misericórdia (Resp.: Dr. José R. Nocite). CET-SBA do Hospital de Clínicas da FMRPUSP (Resp.: Dr^a Anita Leocádia M. Ferraz). CET-SBA do Hospital São Francisco (Resp.: Dr. José A. Biagini).