

As Vantagens da Nalbufina na Prática da Anestesia

O. Alves Neto, TSA[¶] & E. K. Zsigmond[§]

Alves O, Zsigmond E K – Advantages of nalbuphine in anesthetic practice. Rev Bras Anest, 1984; 34: 3: 179 - 181

The authors describe the advantages of use of nalbuphine, a new synthetic narcotic agonist-antagonist analgesic of the phenanthrene series. Absence of cardiovascular depression, no respiratory depression with incremental doses, absence of chest wall rigidity and histamine release and good postoperative analgesia are the principal advantages of use nalbuphine in anesthesia.

Key - Words: ANALGESICS, NARCOTIC: nalbuphine; ANTAGONISTS, NARCOTIC: nalbuphine; PHARMACOLOGY

ANALBUFINA é um novo analgésico, sintético, quimicamente relacionado com a naloxona, um antagonista dos narcóticos, e com a oximorfina, um potente analgésico narcótico. É então um agonista-antagonista.

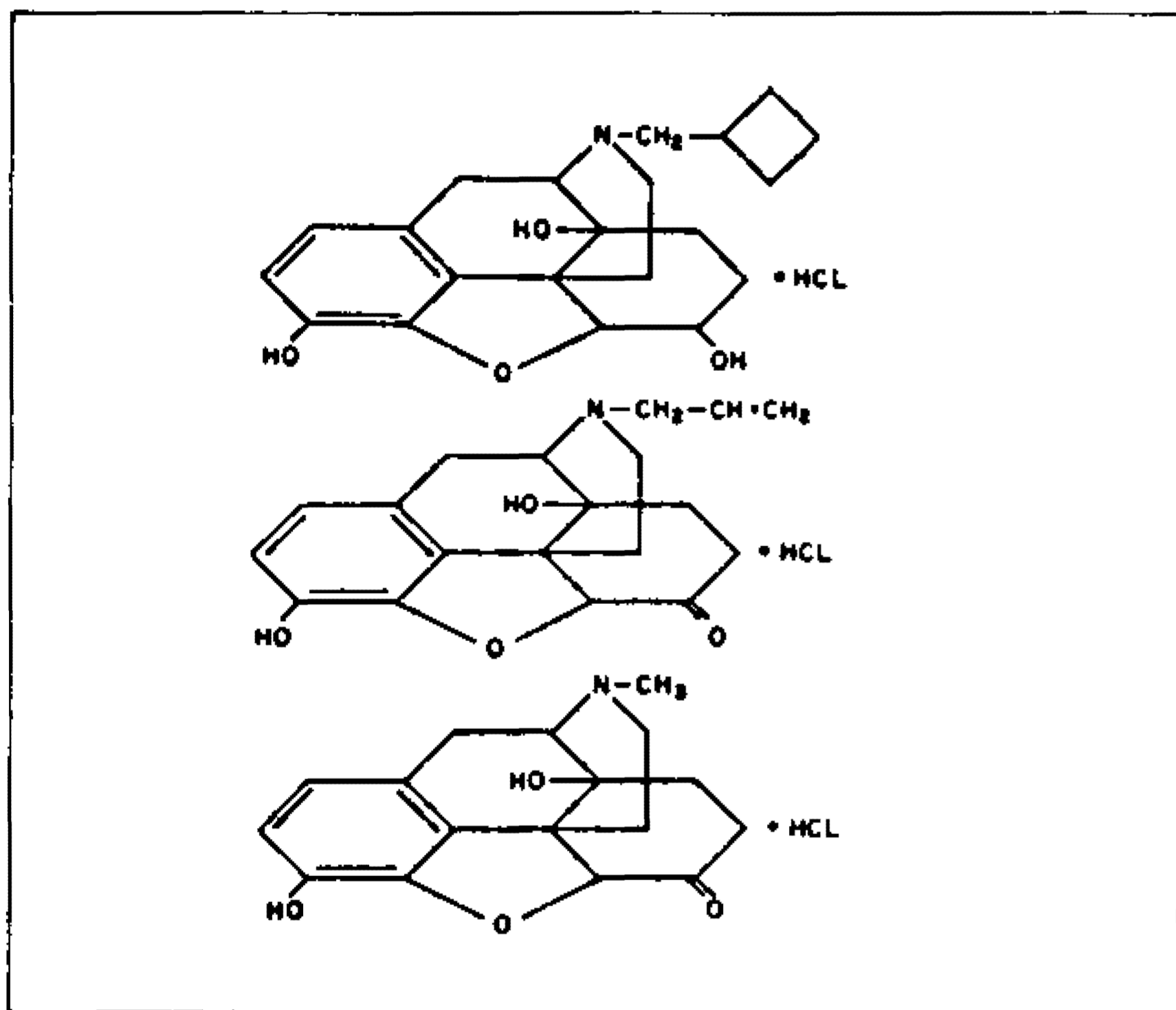


Fig 1 Diagramas da nalbufina (hidroclorato de N-ciclobutil-metil-7, 8-dihidro-14-hidroxi-normorfina), naloxona (N-aliil-noroximorfina) e oximorfina (14-hidroxi-dihidro-morfina).

Sua potência analgésica, em mg, é mais ou menos a mesma da morfina, sendo, entretanto, 3 a 4 vezes mais potente do que a pentazocina. Em animais, a nalbufina mostrou-se 4 vezes mais potente do que a morfina⁴.

Como antagonista é cerca de dez vezes mais potente do que a pentazocina¹³.

Em doses equivalentes a 10 mg. 70. kg⁻¹ de peso, a nalbufina produz mesma depressão respiratória da morfina^{12,27} e doses subsequentes não produzem maior depressão respiratória, ao contrário da morfina^{11,27}. Em doses de 0,15 mg. kg⁻¹, a nalbufina produz analgesia igual em magnitude, porém com maior duração de ação do que a morfina.

A depressão respiratória causada pela nalbufina é prontamente antagonizada pela naloxona 0,4 mg, nalorfina 10 mg ou levalorfam 1,0 mg.

O seu início de ação ocorre em 2 - 3 minutos após administração venosa e cerca de 15 minutos, após injeção subcutânea ou muscular. A meia-vida plasmática é de 5 horas e a duração do efeito varia de 3 a 6 horas. É metabolizada no fígado¹⁵ e excretada na urina na forma inalterada ou como dois metabólitos: 14-hidroxi-7, 8 dihidro-morfina e 14-hidroxi-7, 8-dihidro-N-ciclo-butimetil-normorfina.

A nalbufina tem baixo potencial para tolerância, em casos de administração crônica, provavelmente com efeitos similares à pentazocina, sendo que em doses equianalgésicas, a nalbufina produziu menos efeitos semelhantes à nalorfina do que a pentazocina¹⁴.

Reações adversas da nalbufina são as mesmas da morfina, como sedação que pode ocorrer em um terço dos pacientes, efeito este que é as vezes até desejável. Menos frequentemente, observa-se náuseas e vômitos, tonturas, vertigens, boca seca e cefaléia. Reações raras como nervosismo, depressão, choro, confusão mental, alucinações ou disforia foram descritos¹⁸.

Nalbuphine pode precipitar sintomas de Síndrome de Abstinência em pacientes em uso crônico de morfínicos, devido ao seu efeito antagonista¹⁵.

Seu local de ação seria nos "μ" receptores¹⁵.

Como droga usada em medicação pré-anestésica, a nalbufina, na dose de 0,1 mg. kg⁻¹, produz bons resultados, com menor incidência de náuseas e/ou vômitos no

¶ Research Fellow no Departamento de Anestesia da "University of Illinois at the Medical Center", Chicago, Illinois, USA. Ex-estagiário do CET-SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto, SP

§ Professor de Anestesia. Departamento de Anestesiologia da "University of Illinois at the Medical Center", Chicago, Illinois, USA.

Correspondência para Onofre Alves Neto
Department of Anesthesiology of University
of Illinois at the Medical Center
1740 - West Taylor Street
Chicago, IL 60612, USA

Recebido em 26 de maio de 1983

Aceito para publicação em 29 de agosto de 1983

© 1984, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

período pós-operatório¹⁰. Quando usada em combinação com droperidol, produziu satisfatória sedação com mínima depressão respiratória¹⁶.

Usada em pacientes ambulatoriais, submetidos à colonoscopia a nalbufina produziu maior incidência de náuseas e vômitos do que a meperidina, parecendo ser menos eficiente no alívio do desconforto induzido por este procedimento^{1,34}.

Na dose de 0,5 mg. kg⁻¹ de peso, a nalbufina reduz a CAM do enflurano²³ e a mais baixa concentração plasmática de nalbufina capaz de reduzir as necessidades anestésicas é de 0,4 µg. ml⁻¹ em animais, sendo esta concentração quase o dobro do necessário no homem⁶.

Quadro I – As vantagens da nalbufina na neuroleptoanalgesia

- 1 - Ausência de depressão cardiovascular
- 2 - Ausência de depressão respiratória cumulativa com doses incrementais
- 3 - Ausência de rigidez de parede torácica
- 4 - Ausência de liberação de histamina
- 5 - Sem potenciação adicional
- 6 - Baixo potencial de dependência, em uso crônico

Vários estudos comprovam a eficácia da nalbufina na anestesia de pacientes com doença cardíaca, proporcionando boa estabilidade cardiovascular^{17,19,33}. Em coronarianos, não se verificam alterações homodinâmicas significativas quando se injeta nalbufina na artéria pulmonar durante cateterização cardíaca²⁶. Em cirurgias de revascularização do miocárdio, a nalbufina, em anestesia balanceada, produz boa estabilidade cardiovascular, sem alterações significativas na pressão arterial média, índice cardíaco, resistência vascular sistêmica ou resistência vascular pulmonar^{17,33}. Para tratamento de dor pós-infarto do miocárdio, a nalbufina produziu menos depressão cardiovascular do que a morfina, principalmente nos casos complicados com disfunção da bomba cardíaca, particularmente com hipotensão arterial²⁰.

Rigidez da parede torácica não ocorreu em pacientes com doença cardíaca, após administração de doses varian-

do de 1,0 a 3,0 mg. kg⁻¹ em infusão venosa durante 10-20 minutos, ao contrário do fentanil³³. Com estas mesmas doses, não houve evidência de liberação de histamina³³.

Quando usada em anestesia geral balanceada, a nalbufina produziu boa estabilidade cardiovascular⁹, além de boa analgesia pós-operatória²⁰.

Para alívio de dor pós-operatória, a nalbufina é equipotente à morfina, com a vantagem de maior duração de ação^{2,3}, sendo, por outro lado, 3 vezes mais potente e também com período de ação maior do que a pentazocina³². É igualmente 3 vezes mais potente do que a codeína, quando administrada por via oral, para alívio de dor pós-operatória²⁴.

Analisando-se os resultados obtidos em 400 pacientes pediátricos, com idade variando de 10 meses a 14 anos, a nalbufina quando usada como medicação pré-anestésica, na dose de 0,2 mg. kg⁻¹, produziu efeitos similares sedativos e calmantes quando comparada com a pentazocina²⁵. Em estudo preliminar com o uso de nalbufina em anestesia balanceada em pacientes pediátricos, verificou-se que ela pode ser usada com segurança em crianças, sem ocorrência de hipotensão arterial, bradicardia, sedação, vômitos ou depressão respiratória pós-operatória⁵.

Em pacientes cancerosos, com dor crônica incoercível, a nalbufina parece ter a mesma eficácia da morfina como analgésico, com a vantagem de causar menor euforia e tolerância, quando administrada a longo prazo^{28,29}.

Na dose de 0,1 mg. kg⁻¹, usada para reversão de depressão respiratória pós-narcótica, verifica-se boa resposta à administração de nalbufina, com ventilação e níveis arteriais de PaCO₂ adequados após 5 minutos, sem ocorrência de renarcotização, talvez pela sua maior duração de ação⁷.

A nalbufina é uma droga analgésica que produz bons resultados, destacando-se a sua estabilidade cardiocirculatória, especialmente em pacientes com doença cardíaca, combinada com sedativos e relaxantes musculares, e a ausência de depressão respiratória mesmo com doses incrementais. As evidências de ausência de liberação de histamina com o seu uso tornam-a diferente especialmente da morfina e do fentanil.

O seu uso, no entanto, deve seguir as devidas indicações e os cuidados normalmente dispensados aos pacientes que recebem derivados morfínomiméticos³⁶.

Alves O, Zsigmond E K – As vantagens da nalbufina na prática da anestesia. Rev Bras Anest, 1984; 34: 3: 179 - 181.

Os autores apresentam uma revisão da literatura sobre as vantagens do uso clínico da nalbufina, um novo analgésico narcótico, com propriedades agonista e antagonista. São descritos a farmacocinética da droga, seus efeitos colaterais e suas principais vantagens na prática da anestesia, destacando-se a ausência de depressão cardiocirculatória, a falta de depressão respiratória cumulativa com doses incrementais, a ausência de rigidez da parede torácica e ausência de liberação de histamina. Destacam a sua boa indicação em anestesia, principal-

Alves O, Zsigmond E K – Las ventajas de la nalbufina en el práctica de la anestésia. Rev Bras Anest, 1984; 34: 3: 179 - 181

Los autores presentan una revisión de la literatura sobre las ventajas del uso clínico de la nalbufina, un nuevo analgésico narcótico, con propiedades agonista y antagonista. Son descritos a la farmacocinética de la droga, sus efectos colaterales y sus principales ventajas en la práctica de la anestésia, destacándose la ausencia de la depresión cardiocirculatoria, la falta de depresión respiratória cumulativa con dosis incrementales, la ausencia de rigidez de la pared torácica, ausencia de liberación de histamina. Destacan su buena indicación en anestésia, principalmen-

mente em pacientes com doença cardíaca, em técnicas de neuroleptoanalgesia ou como complementação de anestésicos inalatórios.

te em pacientes con enfermedades cardíacas, en técnicas de neuroleptoanalgesia o como complementación de anestésicos inhalatórios.

Unitermos: ANTAGONISTAS, HIPNOANALGÉSICO: nalbufina; FARMACOLOGIA; HIPNOANALGÉSICOS: nalbufina

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ackert J J, Friedlanger C N, Tobias H – Analgesia in outpatient colonoscopy: nalbuphine versus meperidine. *Am. J. Gastroenterol*, 1981; 76: 168.
2. Beaver W T, Feise G – Comparison of the analgesic effect of intramuscular and oral nalbuphine in patients with postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther*, 1978; 23: 108 - 109.
3. Beaver W T, Feise G A – A comparison of the analgesic effect of intramuscular nalbuphine and morphine in patients with postoperative pain. *Pharm Exp. Therap*, 1978; 204: 487 - 496.
4. Blumberg H, Dayton H B, Wolf P S – Analgesic properties of the narcotic antagonist EN-2234 A. *Pharmacologist*, 1968; 10: 201.
5. Camagay I T, Gomez Q J – Balanced anesthesia with nalbuphine hydrochloride in pediatric patients: preliminary study. *Philippine J Anaesth* 1982; 6: 10 - 19.
6. Difazio C A, Muscicki J C, Magruder M R – Anesthetic potency of nalbuphine and interaction with morphine in rats. *Anesth Analg*, 1981; 60: 629 - 633.
7. Difazio C A, Magruder M R, Delaney R D – Reversal of narcotic induced respiratory depression with nalbuphine hydrochloride. *Anesth Review*, 1982; 9: 34 - 37.
8. Engalla J M, Jimenez H, Alejandro E – Intramuscular nalbuphine H C L for the control of postoperative somatic pain. *Philippine J Obstet Gynecol*, 1982; 6: 44 - 49.
9. Fahmy N R – Nalbuphine in “balanced” anesthesia: its analgesic efficacy and hemodynamic effects. *Anesthesiology*, 1980; 53: S 66.
10. Fragen R J, Galdewell N – Acute Intravenous Premedication with Nalbuphine. *Anesth Analg*, 1977; 56: 808 - 812.
11. Gal T J, Difazio C A, Moscicki J – Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine: a comparison with morphine. *Anesthesiology*, 1982; 57: 367 - 374.
12. Gal T J, Difazio C A – Analgesia and ventilatory depression with Nalbuphine. *Anesthesiology*, 1981; 55: A375.
13. Jasinski D R – Human pharmacology of narcotic antagonists. *Br J Clin Pharmacol*, 1979; 7 (suppl 3): 287 - 290.
14. Jasinski D R, Mansky P A – Evaluation of nalbuphine for abuse potential. *Clin Pharm and Ther*, 1972; 13: 78 - 90.
15. Jaffe J H, Martin W R – Opioid analgesics and antagonists, em “The Pharmacological Basis of Therapeutics”, Goodman e Gilman - 6.ª ed., New York, Macmillan Publishing Co. Inc., 1980, 527 - 528.
16. Klein D S – Nalbuphine and droperidol combination for local standby sedation. *Anesthesiology*, 1983; 58: 397.
17. Lake C L, Duckworth E N, Difazio C A, Durbin C G, Magruder M R – Cardiovascular effects of Nalbuphine in patients with coronary or valvular heart disease. *Anesthesiology*, 1982; 57: 497 - 503.
18. Lewis J R – Evaluation of new analgesics: butorphanol and nalbuphine. *JAMA*, 1980; 243: 14.
19. Lee G, Low R I, Amsterdam E A – Hemodynamic effects of morphine and nalbuphine in acute myocardial infarction. *Clin Pharmacol Ther*, 1981; 29: 2576 - 281.
20. Low R, Lee G, Demaria A N, Amsterdam E A – Double-blind hemodynamic study of the new analgesic nalbuphine in acute myocardial infarction: superiority versus morphine especially advantageous in pump dysfunction. *Clin Res*, 1980; 28: 193 A.
21. Magruder M R, Christofforetti R, Difazio C A – Balanced anesthesia with nalbuphine hydrochloride. *Anesthesiol. Review*, 1980; 7: 25 - 29.
22. Muldoon S, Otto J, Freas W, Watson R L – Effects of morphine, nalbuphine and butorphanol on adrenergic function in canine saphenous veins. *Anesth Analg*, 1983; 62: 21 - 28.
23. Murphy M R, Hug C C – The Enflurane sparing effect of morphine, butorphanol and nalorphine. *Anesthesiology*, 1982; 57: 489 - 492.
24. Okun R – Analgesic effects of oral nalbuphine and codeine in patients with postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther*, 1982; 32: 517 - 524.
25. Rita L, Seleny F, Goodarzi M – Comparison of the calming and sedative effects of nalbuphine and pentazocine for pediatric premedication. *Canad Anaesth Soc J*, 1980; 27: 546 - 551.
26. Romagnoli A, Keats A S – Comparative hemodynamic effects of nalbuphine and morphine in patients with coronary artery disease. *Cardiovascular Diseases, Bull. Texas Heart Inst.* 1978; 5: 19 - 24.
27. Romagnoli A, Keats A S – Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine. *Clin Pharmacol Ther*, 1980; 27: 478 - 485.
28. Stambaugh J E – Evaluation of nalbuphine efficacy and safety in the management of advanced malignancy. *Clin Pharmacol Ther*, 1981; 29: 284.
29. Stambaugh J E – The management of the patient with chronic pain due to advanced malignancy. *Med*, 1982; 13: 183 - 190.
30. Sulit B M – Intravenous nalbuphine hydrochloride for the control of post-operative somatic pain among filipinos. *Philippine J Anesth* 1982; 6: 2 - 9.
31. Sunshine A, Zigelboim I – Oral analgesic study of nalbuphine hydrochloride, codeine and placebo in postpartum pain. *Clin Pharmacol Ther*, 1982; 31: 274.
32. Tammisto T, Tigerstedt I – Comparison of the analgesic effects of intravenous nalbuphine and pentazocine in patients with postoperative pain. *Acta. Anaesth Scand*, 1977; 21: 390 - 394.
33. Zsigmond E K – A new safer intravenous analgesic for cardiac surgery. XVI Latin American Congress of Anesthesiology (Abstracts), Panama City, Panama, 1981.
34. Waye J D, Braunfedl S F – A randomized double-blind study of nalbuphine as an analgesic for colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 1982; 28: 86 - 87.
35. Welch G, Giasi R, Mookerjee A, Patel A – Cardiovascular effects of nalbuphine. Apresentado no Congresso Mundial de Anestesiologia (Abstracts). Hamburg, Germany, 1980.
36. Welch G W, Feldman H S – Intravenous Nalbuphine (Letter). *Anesth Analg*, 1981; 60: 168.

ANTAGONISMO DO BLOQUEIO TIPO FASE II DA SUCCINILCOLINA PELA NEOSTIGMINA: COMPARAÇÃO COM O PANCURÔNIO

No sentido de verificar a eficácia do antagonismo do bloqueio tipo fase II da succinilcolina pela neostigmina, foi administrada infusão de succinilcolina em dezessete pacientes, por períodos variáveis entre 44 e 192 minutos. No grupo controle, outros dezessete indivíduos receberam infusão de pancurônio por período similares. Por ajuste da velocidade de infusão, foi mantido 90% de bloqueio neuromuscular nos dois grupos; o mesmo porcentual foi mantido num terceiro grupo, com doses intermitentes de pancurônio. A transmissão neuromuscular foi monitorizada com a estimulação pelo "train-of-four" a cada 12 segundos, e a anestesia foi mantida com oxigênio/óxido nítrico e enflurano. Dez minutos após a interrupção, foram administradas atropina/neostigmina a todos os pacientes que receberam pancurônio, e a onze pacientes do grupo da succinilcolina cuja relação $T_4 - T_1$ do "train-of-four" foi menor do que 0,7. Nos quinze minutos subsequentes, a recuperação do bloqueio neuromuscular foi mais rápida no grupo da succinilcolina do que nos grupos da infusão de pancurônio e do pancurônio intermitente. Conclui-se que o bloqueio neuromuscular tipo fase II induzido pela infusão contínua de succinilcolina pode ser rápida e seguramente antagonizado pela neostigmina.

(Futter M E, Donati F, Bevan D R — Neostigmine antagonism of succinylcholine phase II block: a comparison with pancuronium. Can Anaesth Soc J, 1983; 30: 575 - 580).

COMENTÁRIO: Os resultados do presente estudo têm impotência clínica, principalmente para os anesthesiologistas que ainda utilizam infusão contínua de succinilcolina para obtenção de bloqueio neuromuscular prolongado (prática cada vez menos comum, tendo em vista a qualidade dos novos agentes bloqueadores neuromusculares com duração de ação intermediária). Obviamente, é importante o diagnóstico do tipo de bloqueio, o que só pode ser obtido com certeza pelo resultado da estimulação de nervo periférico com pulsos isolados e estímulos tetânicos. (Nocite J R).