UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Modelagem farmacocinética-farmacodinâmica da morfina
administrada através de bomba controlada pelo paciente no pós-
operatório de revascularização do miocárdio**

VERÔNICA JORGE SANTOS

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientadora:
Profª Titular Silvia Regina Cavani Jorge Santos

Co-Orientadora:
Profª Titular Vera Lúcia Lanchote

São Paulo
2008

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Modelagem farmacocinética-farmacodinâmica da morfina
administrada através de bomba controlada pelo paciente no pós-
operatório de revascularização do miocárdio**

VERÔNICA JORGE SANTOS

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientadora:
Profª Titular Silvia Regina Cavani Jorge Santos

Co-Orientadora:
Profª Titular Vera Lúcia Lanchote

São Paulo
2008

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Santos, Verônica Jorge
S237m   Modelagem farmacocinética-farmacodinâmica da morfina
administrada através de bomba controlada pelo paciente no
pós-operatório de revascularização do miocárdio / Verônica
Jorge Santos. -- São Paulo, 2008.
    Iv. (várias paginações)

    Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
    Orientador: Santos, Silvia Regina Cavani Jorge
    Co-orientador: Lanchote, Vera Lúcia

    1. Farmacocinética clínica 2. Fármaco : Farmacodinâmica
I. T. II. Santos, Silvia Regina Cavani Jorge, orientador. III.
Lanchote, Vera Lúcia, co-orientador.

615.7f   CDD

VERÔNICA JORGE SANTOS

**Modelagem farmacocinética-farmacodinâmica da morfina administrada
através de bomba controlada pelo paciente no pós-operatório de
revascularização do miocárdio**

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Profa. Dra. Vera Lúcia Lanchote
orientador

1°. examinador

2°. examinador

3°. examinador

4°. examinador

São Paulo, ____ de _____ de 2008.

“Nunca poderemos ser suficientemente gratos a Deus, a nossos pais e a nossos mestres”. (Aristóteles, homenageando Platão).

DEDICATÓRIA

***Aos meus pais Silvia e Paulo, pela dedicação, força e
amor incondicional aos filhos.
A vocês, meu eterno amor e agradecimento.***

***Ao meu irmão Mauro, por seu companheirismo,
constante preocupação e carinho.***

***Ao meu esposo Oscar Eduardo, pelo incentivo, apoio e paciência nos
momentos de muita atividade.***

***Aos meus avós (in memoriam)
Carlota, Rosiris, Armando e Silvio, por todas as lições de vida.
Seus ensinamentos sempre foram minha inspiração
para enfrentar quaisquer obstáculos.***

AGRADECIMENTOS

À Professora Silvia Regina Cavani Jorge Santos pela oportunidade, pelos ensinamentos, apoio, incentivo e orientação em todas as etapas deste projeto;

À Professora Vera Lucia Lanchote pela colaboração, inúmeras revisões e sugestões;

À Professora Maria José Carmona pela colaboração e sugestões de melhoria;

À Dra. Luciana de Moraes Santos pela preciosa parceria na etapa clínica;

À Josélia Larger Manfio e à equipe da Biocinese pela parceria na etapa analítica do LC-MS/MS;

Ao Maurício Yonamine e Daniela De Paula, pela parceria na etapa analítica do CG-MS;

Aos colegas e amigos do laboratório de farmacologia e terapêutica (Adriana, Carlos, Célia, Cristina, Daniele, Edgar, Fátima, Graziella, Gislei, Josélia, Jorge, Karen, Mauro, Rúbia e Valéria), por todos os bons momentos compartilhados nos últimos anos.

Aos pacientes que aceitaram em participar deste estudo e seus familiares. Sem eles, a realização deste projeto não seria concretizada.

SUMÁRIO

Listagem de Abreviaturas e Siglas

Listagem de Símbolos

Listagem de Tabelas

Listagem de Figuras

Listagem de Quadros

RESUMO

SUMMARY

INTRODUÇÃO	1
REVISÃO DA LITERATURA	4
1. USO TERAPÊUTICO DA MORFINA EM PACIENTES CIRÚRGICOS	4
2. ANALGESIA CONTROLADA PELO PACIENTE (ACP)	4
3. FARMACOCINÉTICA DA MORFINA	6
4. CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA	9
5. METODOLOGIA ANALÍTICA.....	13
6. MODELAGEM PK-PD DA MORFINA.....	16
OBJETIVOS.....	20
CAPÍTULO I. DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE MORFINA EM PLASMA ATRAVÉS DA CROMATOGRAPHIA LÍQUIDA COM DETECTOR DE MASSAS	22
1. OBJETIVO	22
2. MATERIAIS E MÉTODOS (LC-MS/MS)	23
2.1 REAGENTES, SOLUÇÕES, PADRÕES DE REFERÊNCIA E MATERIAIS	23

2.1.1	PADRÕES DE REFERÊNCIA	24
2.2	EXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO E QUANTIFICAÇÃO ATRAVÉS DA CROMATOLOGRAFIA LÍQUIDA COM DETECTOR DE MASSAS	24
2.2.1	EXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO	24
2.2.2	ANÁLISE CROMATOGRÁFICA.....	26
2.3	VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO.....	27
2.3.1	ESPECIFICIDADE	27
2.3.2	LIMITE DE DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO	28
2.3.3	ESTUDOS DE RECUPERAÇÃO.....	29
2.3.3.1	RECUPERAÇÃO ABSOLUTA.....	29
2.3.3.2	RECUPERAÇÃO RELATIVA.....	30
2.3.4	EXATIDÃO E ERRO SISTEMÁTICO	30
2.3.5	PRECISÃO INTRA E INTERDIAS.....	31
2.3.6	ESTABILIDADE.....	31
2.3.7	ROBUSTEZ	32
3.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
4.	RESULTADOS	34
4.1.	VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO.....	34
4.1.1.	ESPECIFICIDADE	34
4.1.1.1.	PERFIL CROMATOGRÁFICO E ESPECTRO DE MASSAS	34
4.1.2.	LIMITES DE CONFIANÇA	37
5.	DISCUSSÃO.....	43
5.1.	VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO	43

6. CONCLUSÕES.....	51
 CAPÍTULO II. MODELAGEM FARMACODINÂMICA DA MORFINA APÓS ADMINISTRAÇÃO POR SISTEMA DE ANALGESIA CONTROLADA PELO PACIENTE NO PÓS-OPERATÓRIO TARDIO DE CIRURGIA REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO.....	52
1. OBJETIVO	52
2. MATERIAIS E MÉTODOS	53
2.1. ETAPA CLÍNICA.....	53
2.1.1. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	53
2.1.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS PACIENTES.....	53
2.1.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	54
2.1.2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	54
2.1.3. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	55
2.1.4. SELEÇÃO DE PACIENTES	55
2.1.4.1. EXAMES LABORATORIAIS.....	56
2.2. CASUÍSTICA.....	58
2.3. MÉTODOS	61
2.3.1. PROTOCOLO CIRÚRGICO	61
2.3.1.1. AVALIAÇÃO DO RISCO CIRÚRGICO	61
2.3.2. ANALGESIA CONTROLADA PELO PACIENTE (ACP).....	65
2.4. ETAPA ESTATÍSTICA.....	67
2.4.1. VARIÁVEIS.....	67
2.4.1.1. VARIÁVEIS INDEPENDENTES.....	67
2.4.1.2. VARIÁVEIS DEPENDENTES	67

2.4.1.3.	VARIÁVEIS DE HOMOGENEIDADE	68
2.4.2.	MÉTODOS ESTATÍSTICOS	69
3.	RESULTADOS	70
3.1.	CASUÍSTICA.....	70
3.2.	CONSUMO TOTAL DE MORFINA ACP	73
3.3.	INTENSIDADE DA DOR EAV	76
3.4.	DOSES TOTAIS DE MORFINA ACP, MORFINA INTRATECAL, TEMPO DE CIRURGIA E TEMPO DE EXTUBAÇÃO NO PÓS-OPERATÓRIO	81
3.5.	DOSE TOTAL DE MORFINA ACP, NÚMERO DE SOLICITAÇÕES DE ACP E NÚMERO DE OFERTAS DE ACP	84
3.6.	EFEITOS ADVERSOS ASSOCIADOS À MORFINA NO PÓS-OPERATÓRIO	86
3.7.	CONSUMO DE ANALGÉSICO DE RESGATE NO PÓS-OPERATÓRIO	88
4.	DISCUSSÃO	90
5.	CONCLUSÃO	102
CAPÍTULO III. FARMACOCINÉTICA E MODELAGEM PK-PD DA MORFINA APÓS ADMINISTRAÇÃO POR SISTEMA DE ANALGESIA CONTROLADA PELO PACIENTE NO PÓS-OPERATÓRIO TARDIO DE CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO.....		104
1.	OBJETIVO	104
2.	MATERIAIS E MÉTODOS	105
2.1.	ETAPA CLÍNICA.....	105
2.1.1.	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	105
2.1.2.	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS PACIENTES.....	105
2.1.3.	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	106

2.1.4.	SELEÇÃO DE PACIENTES	106
2.2.	CASUÍSTICA.....	106
2.3.	MÉTODOS	109
2.3.1.	PROTOCOLO CIRÚRGICO	109
2.3.2.	ANALGESIA CONTROLADA PELO PACIENTE (ACP).....	109
2.3.3.	COLETA DE AMOSTRAS SANGUÍNEAS PARA O MONITORAMENTO DE MORFINA EM PLASMA DE PACIENTES NO PÓS-OPERATÓRIO TARDIO .	109
2.4.	ETAPA ESTATÍSTICA.....	111
2.4.1.	VARIÁVEIS.....	111
2.4.1.1.	VARIÁVEIS INDEPENDENTES.....	111
2.4.1.2.	VARIÁVEIS DEPENDENTES	111
2.4.1.3.	VARIÁVEIS DE HOMOGENEIDADE.....	112
2.4.2.	MÉTODOS ESTATÍSTICOS.....	113
2.4.3.	ANÁLISE FARMACOCINÉTICA	114
2.4.4.	MODELAGEM FARMACOCINÉTICA-FARMACODINÂMICA.....	115
3.	RESULTADOS	116
3.1.	CASUÍSTICA.....	116
3.2.	ANÁLISE FARMACOCINÉTICA.....	119
3.2.1.	CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE MORFINA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA.....	119
3.2.2.	AVALIAÇÃO DA FARMACOCINÉTICA DA MORFINA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA.....	122
3.3.	MODELAGEM FARMACOCINÉTICA-FARMACODINÂMICA DA MORFINA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA	126

3.3.1. CORRELAÇÃO DO CONSUMO ACUMULADO DE MORFINA NO PÓS-OPERATÓRIO <i>VERSUS</i> AUC_{0-T}	126
3.3.2. CORRELAÇÃO DO CONSUMO ACUMULADO DE MORFINA NO PÓS-OPERATÓRIO <i>VERSUS</i> DOR EAV TOSSE	128
3.3.3. CORRELAÇÃO DO CONSUMO ACUMULADO DE MORFINA NO PÓS-OPERATÓRIO <i>VERSUS</i> DOR EAV INSPIRAÇÃO PROFUNDA.....	129
3.3.4. CORRELAÇÃO DO CONSUMO DE MORFINA NO PÓS-OPERATÓRIO <i>VERSUS</i> CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE MORFINA	130
4. DISCUSSÃO	131
5. CONCLUSÃO	137
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	138

APÊNDICES

Apêndice I. Dados Individuais (Dados Antropométricos, Demográficos e Cirúrgicos)

ANEXOS

Anexo Ia. Aprovações CEP FCF USP - Aprovação Original

Anexo Ib. Aprovações CEP FCF USP - Aprovação da Alteração de Investigador

Anexo II. Aprovação da Comissão Científica de Ética do InCor-HCFMUSP

Anexo III. Aprovação CAPPesq/HCFMUSP

Anexo IV. Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Listagem de Abreviaturas e Siglas

1°PO	Primeiro dia de pós-operatório
2°PO	Segundo dia de pós-operatório
AAS	Ácido Acetilsalicílico
ACP	Analgesia Controlada pelo Paciente
AP	Atividade de Protrombina
AUC _T	Área sob a Curva (Total)
BLP	Boas Práticas de Laboratório
BSTFA	Bis-Trimetilsilil Trifluoroacetamida
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CEC	Circulação Extracorpórea
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CG-MS	Cromatografia a Gás com Detector de Massas
Cm	Centímetro
CNPq	Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico
CQ	Controle de Qualidade
Cr	Creatinina Sérica
CV%	Coeficiente de Variação
D3	Deuterado
DCM	Diclorometano
DMCS	Diclorodimetilsilano
DI	Decilitro
DP	Desvio-Padrão
EAV	Escala Análoga Visual
EPM	Erro Padrão da Média
EDTA	Etileno Diamino Tetracético
ETCO ₂	Pressão Parcial de Gás Carbônico
FCFUSP	Faculdade Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo
FE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FiO ₂	Fração de Oxigênio Inspirado
FV	Faixa de Variação
G	Grama
Gama GT	Gama Glutamiltransferase
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
“Hg	Polegada de Mercúrio na Pressão Reduzida
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
He	Hélio
H	Hora
Ht%	Hematócrito
I:E	Inspiração / Expiração
IC 95%	Intervalo de Confiança 95%
IMC	Índice de Massa Corpórea
InCor	Instituto do Coração
IOP	Intra-operatório
IOT	Intubação Orotraqueal
isoOH	Isopropanol

IV	Intra-Venoso(a)
Kg	Quilograma
L	Litros
LC-MS	Cromatografia Líquida com Detector de Massas
LD	Limite de Detecção
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LQ	Limite de Quantificação
M	Metro
M	Molar
m ²	Metro Quadrado
Mg	Miligrama
Min	Minutos
mL	Mililitro
Mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de Mercúrio
MRT	Tempo de Residência Média
m/z	Massa / Carga
N	Número de Replicatas
N ₂	Nitrogênio
NAP	Não Aplicável
Ng	Nanograma
P	Significância Estatística
PAO ₂	Pressão Parcial de Oxigênio
PE	Padrão Externo
pH	Concentração Hidrogênio Iônica
PI	Padrão Interno
PLT	Programação Linear de Temperatura
PO	Pós-operatório
POI	Pós-operatório Imediato
r ²	Coeficiente de Correlação Linear
Rpm	Rotações por Minuto
SIM	Monitoramento do Íon Seletivo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
T	Tempo
T3	Hormônio Triiodotironina
T4	Hormônio Tiroxina
TSH	Hormônio Tireotrofina
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
t _{MÁX}	Tempo para atingir a Concentração Máxima
T _{MÁX}	Temperatura de Sangramento da Coluna
TP	Tempo de Protrombina
V _{MÁX}	Valor Máximo
V _{MÍN}	Valor Mínimo
v/v	Volume / Volume
U	Uréia Sérica
UI	Unidade Internacional
UP	Ultrapuro(a)
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
x,y	Coordenadas do Eixo X e Eixo Y

Listagem de Símbolos

μg	Micrograma
μL	Microlitro
#	Número de Alocação de Paciente
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
$\pm$	Mais ou Menos
®	Marca Registrada
=	Igual
<	Menor
>	Maior
%	Porcentagem
$t_{1/2\beta}$	Meia-Vida Biológica
Vd	Volume Aparente de Distribuição
Cl_T	Depuração Plasmática

Listagem de Tabelas

Tabela 1. Limites de confiança do método de determinação de morfina no plasma através de LC-MS/MS

Tabela 2 . Precisão e exatidão intradia na determinação de morfina no plasma

Tabela 3 . Precisão e exatidão interdias na determinação de morfina no plasma

Tabela 4 . Ciclos de congelamento para a morfina no plasma (LC-MS/MS)

Tabela 5 . Estabilidade de curta e longa duração do padrão interno na solução de adição e da morfina em plasma determinados através de LC-MS/MS

Tabela 6. Dados Demográficos e Pré-Cirúrgicos: Análise comparativa dos grupos de pacientes investigados (n = 59)

Tabela 7. Caracterização dos pacientes avaliados no estudo (n = 59)

Tabela 8. Consumo total de morfina (valores expressos em medianas, e valores mínimo e máximo obtidos na população).

Tabela 9. Intensidade da Dor EAV no período pós-operatório (valores expressos em medianas, e valores mínimo e máximo obtidos na população).

Tabela 10. Doses totais de morfina ACP, tempo de cirurgia, tempo de CEC e tempo de extubação no pós-operatório (valores expressos em médias $\pm$ EPM e medianas, valores mínimo e máximo obtidos na população).

Tabela 11. Tempo de extubação no pós-operatório (expressos em números absolutos e porcentagens, valores acumulados de 3 a 18 horas do pós-operatório).

Tabela 12. Dose total de morfina ACP, número de solicitações de ACP e número de ofertas de ACP no pós-operatório (valores expressos em médias $\pm$ EPM e medianas, valores mínimo e máximo obtidos na população).

Tabela 13. Efeitos adversos associados à morfina no pós-operatório imediato, 1° PO e 2°PO. Resultados populacionais expressos em número absoluto (n) e porcentagem (%).

Tabela 14. Consumo de analgésico de resgate (dipirona, g) no pós-operatório (valores expressos em médias $\pm$ EPM e medianas, valores mínimo e máximo obtidos na população).

Tabela 15. Dados Demográficos e Pré-Cirúrgicos: Análise comparativa dos grupos de pacientes avaliados no estudo de farmacocinética (n = 36)

Tabela 16. Caracterização dos pacientes avaliados no estudo de farmacocinética, dados populacionais (n = 36)

Tabela 17. Concentrações plasmáticas de morfina (ng/mL) no período pós-operatório (valores expressos em medianas, e valores máximo e mínimos obtidos da população, n= 36)

Tabela 18. Parâmetros farmacocinéticos da morfina no período pós-operatório (valores expressos em medianas, n=36)

Listagem de Figuras

- Figura 1.** Estrutura química da Morfina, base livre (7,8-didehidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol) peso molecular 285,33, fórmula mínima $C_{17}H_{19}NO_3$, (C 71,56%, H: 6,71%, N:4,91% e O: 16,82%). Administrada sob a forma de sulfato ($C_{34}H_{40}N_2O_{10}S$), peso molecular 668,76 (C 61,06%, H: 6,03%, N:4,19%, O: 23,93% e S:4,79%), pK 9,85 e 7,87.
- Figura 2.** FLUXOGRAMA - Quantificação de morfina plasmática através de LC-MS/MS
- Figura 3.** Determinação da morfina plasmática através de LC-MS/MS. Perfil cromatográfico (plasma branco adicionado de solução padrão de morfina): 0,87 minuto para a morfina e 1,08 minuto para o fentanil (padrão interno, 10ng/ensaio). Tempo de corrida 2 minutos. Espectro de massas: massa MRM 3 canais, ES+ 285,7>165,1 (morfina); massa MRM 3 canais, ES+ 337>188 (fentanil).
- Figura 4.** Linearidade do método de determinação da morfina plasmática através de LC-MS/MS. Faixa de concentração da morfina no plasma 1 – 1000 ng/mL versus razão de área morfina/ fentanil.
- Figura 5.** Curva de calibração diária para determinação da morfina plasmática através de LC-MS/MS. Faixa de concentração da morfina no plasma 1 – 440 ng/mL versus razão de área morfina/ fentanil.
- Figura 6.** Dispositivo de Analgesia Controlada pelo Paciente (ACP) Laboratórios Abbott, (ABBOTT, Illinois, USA).
- Figura 7.** Consumo Acumulado de Morfina ACP (mediana $\pm$ interquartil)
- Figura 8.** Intensidade da Dor EAV no Repouso, Inspiração Profunda e Tosse (mediana $\pm$ interquartil), (*): $p < 0,05$.
- Figura 9.** Monitoramento da morfina plasmática no pós-operatório de cirurgia cardíaca nos quatro grupos de pacientes investigados (valores expressos em medianas, $n = 36$).
- Figura 10.** Monitoramento da morfina plasmática no pós-operatório de cirurgia cardíaca nos quatro grupos de pacientes investigados (valores expressos em medianas, através da transformação logarítmica das concentrações, $n = 36$).
- Figura 11.** Parâmetro área sob a curva da concentração plasmática da morfina versus tempo no pós-operatório de cirurgia cardíaca (valores expressos em medianas).
- Figura 12.** Parâmetro concentração plasmática máxima de morfina no pós-operatório de cirurgia cardíaca (valores expressos em medianas).

Figura 13. Parâmetro tempo para atingir a concentração plasmática máxima de morfina no pós-operatório de cirurgia cardíaca (valores expressos em medianas).

Figura 14. Gráfico de regressão linear entre a concentração plasmática máxima da morfina versus área sob a curva (grupos G1-G4) no pós-operatório de cirurgia cardíaca (valores expressos em medianas).

Figura 15. Correlação entre o consumo acumulado de morfina ACP e AUC0-T no pós-operatório de cirurgia cardíaca (valores expressos em medianas)

Figura 16. Correlação entre o consumo de morfina ACP e a Dor EAV ao tossir no pós-operatório de cirurgia cardíaca (valores expressos em medianas).

Figura 17. Correlação entre o consumo de morfina ACP e a Dor EAV na inspiração profunda no pós-operatório de cirurgia cardíaca (valores expressos em medianas).

Listagem de Quadros

Quadro 1. Valores de Normalidade Laboratorial (triglicérides, colesterol total e as frações LDL e HDL)

Quadro 2. Critérios de avaliação do risco cirúrgico

Quadro 3. Protocolo de Administração de Morfina ACP-IV (100 mL)

Quadro 4. Parâmetros Farmacocinéticos Estimados

RESUMO

Modelagem farmacocinética-farmacodinâmica da morfina administrada através de bomba controlada pelo paciente no pós-operatório de revascularização do miocárdio.

VERONICA JORGE SANTOS (Doutorando), SILVIA R C J SANTOS (Orientador). 150 páginas.

Departamento de Farmácia FCF/USP; contato: veronica.jorge@gmail.com

Introdução: A administração de morfina através de bomba de infusão controlada pelo paciente (ACP) no tratamento da dor pós-cirúrgica e traumática tem-se mostrado promissora e faz parte da rotina terapêutica de muitos hospitais. No entanto, doses altas ou repetidas deste opióide estão associadas a efeitos adversos dose dependentes, dentre eles, a depressão respiratória. No caso de pacientes submetidos a cirurgias de tórax, além da analgesia pós-operatória, devem também ser considerados como parâmetros relevantes a anestesia regional (intratecal) no intra-operatório, a qual pode contribuir para melhora da função pulmonar pós-operatória e extubação precoce no pós-operatório e a circulação extracorpórea (CEC), potencial fator de alteração na cinética de fármacos.

Objetivos: Investigar a influência da morfina intratecal e da circulação extracorpórea (CEC) sobre o consumo de morfina ACP, área sob a curva e escores de dor no período pós-operatório, bem como propor modelo farmacocinético-farmacodinâmico (PK-PD) para correlação dessas variáveis. Adicionalmente, foi desenvolvido método analítico para quantificação da morfina plasmática.

Métodos: 59 pacientes submetidos à cirurgia eletiva de revascularização com CEC e sem CEC, na presença ou não de morfina intratecal intra-operatória foram distribuídos em grupos com base na combinação das intervenções acima mencionadas. No período pós-operatório, todos os pacientes receberam *bolus* IV de 1mg de morfina, e então o dispositivo ACP foi instalado na unidade de terapia intensiva, através de cateter venoso após a extubação orotraqueal. A morfina ACP foi liberada através de livre demanda solicitada pelo paciente (*bolus* de 1 mg), *lock-out* de 5 min até 36 horas do pós-operatório. Coletaram-se amostras seriadas de sangue de cateter venoso no período (3,6,12,18,24,36 horas) e a morfina plasmática foi determinada através da cromatografia líquida – espectrometria de massas (LC-MS/MS ESI+) após a purificação das amostras de plasma. A intensidade da dor foi monitorada no mesmo período pela escala análoga visual (EAV). A modelagem PK-PD foi investigada pelo GraphPad Prism 5.0.

Resultados: O consumo de morfina e a intensidade da dor diferiram entre os grupos. O modelo do E_{MAX} e a curva de histerese foram propostos pela modelagem PK-PD.

Conclusões: O método analítico mostrou-se adequado na determinação da morfina plasmática. O consumo de morfina os escores de dor EAV no pós-operatório diferiram pela comparação dos grupos de pacientes investigados. Menores doses de morfina ACP foram requeridas pelos pacientes que receberam morfina intratecal intra-operatória. Demonstrou-se através do modelo do E_{MAX} correlação não linear entre os parâmetros consumo de morfina e AUC_{0-36} , e curva de histerese foi obtida quando se plotou consumo de morfina *versus* escore de dor.

Palavras-chaves: Modelo PK-PD. Morfina ACP. Intensidade da dor pós-operatória. Área sob a curva. LC-MS/MS (ESI+).

SUMMARY

Morphine pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling administered by patient controlled analgesia (PCA) pump in the postoperative period of myocardial revascularization surgery.

VERONICA JORGE SANTOS (PhD Student), SILVIA R C J SANTOS (Advisor). 150 pages.

Department of Pharmacy FCF/USP; contact: veronica.jorge@gmail.com

Introduction: Morphine administration using patient controlled analgesia (PCA) for treatment of post surgical and traumatic pain has been a current practice in many hospitals. However, large or repeated doses of this opioid are associated to dose dependent adverse events, including, respiratory depression. Considering patients submitted to thoracic surgery, in addition to the postoperative analgesia, two other relevant parameters must be considered: regional anesthesia (intrathecal) in the intra-operative period, which should contribute to the respiratory function improvement and decrease in the extubation time; and the cardiopulmonary bypass (OPCAB), that potentially alters the drugs' kinetics.

Objectives: To investigate the influence of intrathecal morphine administration and cardiopulmonary bypass (OPCAB) in the morphine PCA drug requirements, area under the curve of morphine plasma concentration versus time and pain scores in the postoperative period, and to choose a pharmacokinetic-pharmacodynamic model to correlate these variables. In addition, an analytical method was developed to quantify morphine in plasma.

Methods: 59 patients submitted to elective coronary artery bypass grafting (CABG) with (CPB) and without cardiopulmonary bypass (OPCAB), with and without intrathecal morphine in the intra-operative period were distributed by the combination of the above mentioned interventions. In the postoperative period, all the patients were given an IV bolus of 1mg of morphine, and then PCA device was installed in the intensive care unit by a venous catheter after the orotracheal extubation. Morphine PCA was delivered on demand (boluses of 1 mg), lock-out of 5 min until 36 hours of the postoperative period. A serial of blood samples were collected from venous catheter of patients at the postoperative period (3,6,12,18,24,36 hrs) and morphine plasma concentrations were determined by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry ((LC-MS/MS ESI+)) after the purification of plasma samples. Pain scores were monitored during the same period by a visual analogue scale, VAS or 1-2-3 pain scale. PK-PD modeling was investigated by applying the GraphPad Prism 5.0.

Results: Drug dose requirements and analgesia were significant different in patients of groups investigated. E_{MAX} model and the hysteresis curve were proposed by PK-PD modeling to correlate drug requirements and AUC 0-36 or VAS.

Conclusions: LC-MS/MS (ESI+) method was adequate for drug measurements in plasma. Morphine dose requirements and analgesia were different by comparison of groups. Lower doses of morphine by PCA were required for the groups that have received intrathecal morphine intraoperatively. It was demonstrated a non linear correlation between parameters by E_{MAX} model when drug requirements and AUC0-36 were plotted, and the hysteresis curve was obtained when analgesia dose requirements was plotted against pain score.

Key words: PK-PD modeling. Morphine PCA. Postoperative pain. Area under the curve. LC-MS/MS (ESI+).

Introdução

Opióides são fármacos de ampla aplicação no manejo da dor aguda e crônica, sendo a morfina o protótipo deste grupo farmacológico, utilizada durante e após intervenções cirúrgicas e em pacientes oncológicos, devido a sua capacidade de produzir profunda analgesia sem a perda da consciência, (REISINE T; PASTERNAK G, 1996).

Particularmente em pacientes cirúrgicos, tem sido reportado que um grande número de motivos pode levar pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI) a graus variados de ansiedade, sobretudo quando falamos de unidades especializadas em cuidados pós-operatórios. Associada à apreensão que motivou o procedimento cirúrgico, perda de controle físico, incapacidade em comunicar-se, analgesia inadequada e a desorientação podem agravar o desconforto do paciente. Adicionalmente, a auto-extubação, retirada indevida de cateteres venosos e arteriais, não cooperação em atividades terapêuticas e contusões, lacerações ou fraturas devido à agitação psicomotora podem complicar o quadro clínico e prolongar a permanência do paciente na UTI e no próprio hospital. A agitação, no sentido de atividade motora excessiva e despropositada, pode ter múltiplas etiologias, cada qual necessitando diferentes medidas terapêuticas. A eliminação de fatores que possam alterar o estado psicomotor do paciente, como por exemplo, dor ou desconforto, pode reduzir o tempo de internação do paciente na unidade, e evitar exames laboratoriais desnecessários (BENSEÑOR; CICARELLI, 2003).

A administração de morfina através de bomba de infusão controlada pelo paciente tem-se mostrado promissora e faz parte da rotina terapêutica em alguns hospitais cardiológicos de referência por suas vantagens, incluindo obtenção de

melhores níveis de analgesia, maior satisfação do paciente, menor índice de sedação e menor frequência de complicações pós-operatórias. A morfina é o fármaco mais estudado e mais utilizado sob a forma intravenosa no sistema ACP. Entretanto, doses altas ou repetidas deste opióide podem induzir sedação prolongada, náusea, vômitos, apatia, diminuição de atividade física, disforia, constipação, hipotensão, e depressão respiratória, a qual pode levar o paciente a óbito (BENSEÑOR; CICARELLI, 2003; MARSHALL B; LONGNECKER D, 1992; REISINE T; PASTERNAK G, 1996).

Além da analgesia pós-operatória, que promove conforto ao paciente, a anestesia regional (intratecal) no intra-operatório pode contribuir para melhora da função pulmonar pós-operatória, com diminuição do número de atelectasias. Adicionalmente, a possibilidade de utilização de menores doses de anestésicos gerais pode contribuir para a extubação precoce no pós-operatório, propiciando alta mais precoce da UTI, contribuindo também para a redução de custos hospitalares.

Finalmente, devemos considerar ainda a circulação extracorpórea (CEC), um procedimento relevante na alteração da cinética dos fármacos no organismo, uma vez que no período intra-operatório da cirurgia cardíaca com CEC, ocorrem perda de sangue, alta mobilização de líquidos com conseqüências hemodinâmicas relevantes somadas à hipotermia moderada e hemodiluição. Reportou-se no período pós-operatório destes pacientes a redução de 30% no fluxo hepático acompanhado por alterações na biotransformação de fármacos de alta extração, afetando conseqüentemente, a eliminação de fármacos fluxo-sanguíneo dependentes. Desta forma, o conhecimento da disposição cinética da morfina em pacientes submetidos a CEC auxilia na sua monitorização terapêutica, diminuindo-se os riscos associados a este procedimento (GOUCKE et al., 1982).

Entretanto, se justifica a realização de protocolo rigorosamente controlado para investigação da influência da administração de morfina intratecal no intra-operatório e da circulação extracorpórea sobre o consumo acumulado deste opióide, analgesia, e concentrações plasmáticas no período pós-operatório em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, bem como propor modelo PK-PD que correlacione as variáveis dependentes acima mencionadas.

Revisão da Literatura

1. USO TERAPÊUTICO DA MORFINA EM PACIENTES CIRÚRGICOS

A morfina é comumente utilizada para promover potente analgesia nos períodos intra e pós-cirúrgicos. A habilidade dos opióides em bloquear o estímulo da dor, acompanhada por sua intrínseca capacidade hemodinâmica, faz com que estes fármacos sejam empregados em técnicas anestésicas de cirurgia cardíaca. Ultimamente, tem-se tornado popular a administração de opióides via intra-espinhal no período intra-operatório, bem como no período pós-operatório, através de sistema de analgesia controlada pelo paciente (ACP).

2. ANALGESIA CONTROLADA PELO PACIENTE (ACP)

A técnica de Analgesia Controlada pelo Paciente (ACP) foi proposta na década de 70 e adentrou os EUA em 1984, passando a ser empregada amplamente para o controle da dor pós-operatória (ANDRADE, 2001).

A morfina é o opióide de escolha para utilização na técnica de ACP venosa. No sistema ACP, uma solução do opióide diluído, por exemplo, 100 mg de morfina diluídos em volume suficiente para 100 mL de solução fisiológica (solução de 1 mg/mL), é colocada em uma bomba de infusão própria para ACP, conectada a um acesso venoso do paciente. Esta bomba é programada para administrar uma dose inicial de 1 a 5 mg, infusão contínua de 1 a 2 mL.h⁻¹ e doses adicionais pré-determinadas de 1 a 2 mg desta solução para o paciente, quando ele aciona um

controle especial ao seu alcance. Ademais, a bomba é ainda programada para administrar a dose em intervalos mínimos de segurança, por exemplo, a cada 10 minutos, mesmo quando o paciente aciona constantemente o controle (BENSEÑOR; CICARELLI, 2003).

Quando os opióides são administrados por bombas de ACP, após o *bolus* inicial ou dose de ataque, atinge-se a concentração analgésica mínima e adentra-se uma estreita faixa de concentração plasmática obtendo-se só analgesia sem efeitos adversos. Esta faixa de concentração plasmática é amplamente variável entre pacientes e num mesmo paciente, em função do horário do dia, de sua atividade etc., e como apenas o paciente pode conhecer sua demanda analgésica, é ele quem deve solicitar e disparar os chamados *bolus*.

A ocorrência dos efeitos adversos atribuíveis aos opióides é bastante minimizada com a técnica de ACP. A depressão respiratória é evento extremamente raro, sendo estimada em 0,01%, equiparando-se àquela observada com a administração intramuscular ou peridural de opióides (ASHBURN et al., 1994). O maior risco de depressão respiratória está relacionado à idade avançada, pneumopatia prévia, emprego de opióides por outras vias, emprego de infusão basal e síndrome da apnéia do sono. O controle da frequência respiratória deve ser feito a cada 2 horas nas primeiras 24 horas, e a partir daí de 4/4h. A sedação excessiva pode ser o prenúncio de depressão respiratória, daí a necessidade de incluir-se a avaliação do grau de sedação do paciente em nas fichas de controle habituais (ANDRADE, 2001).

3. FARMACOCINÉTICA DA MORFINA

A morfina é bem absorvida pelas mucosas. Enquanto injeções intramusculares e subcutâneas levam a uma rápida absorção, quando administrada pela via oral, a morfina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, sendo que apenas 25% do fármaco chega a corrente circulatória, devido ao extenso efeito de primeira passagem.

Sua administração no espaço epidural ou subaracnóideo (intratecal) promove direto acesso à primeira sinapse do processo da dor na medula espinhal. Isto permite o uso de doses substancialmente menores daquelas administradas pelas vias oral e parenteral. Deste modo, pequenas quantidades de morfina introduzidas dentro do espaço subaracnóideo pode produzir profunda analgesia, que pode durar de 12 a 24 horas.

Entretanto, devido à natureza anfotérica da morfina, há a passagem do fármaco para o fluido espinhal e os efeitos adversos, especialmente a depressão respiratória podem surgir 24 horas após o opióide alcançar os centros de controle respiratório supra-espinhal (GUSTAFSSON; WIESENFELD-HALLIN, 1988). Assim, todos os pacientes recebendo narcóticos intra-espinhais requerem extrema vigilância e apropriado monitoramento. A estrutura química da morfina está representada esquematicamente na **Figura 1**.

Figura 1. Estrutura química da Morfina, base livre (7,8-dideidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol) peso molecular 285,33, fórmula mínima $C_{17}H_{19}NO_3$, (C 71,56%, H: 6,71%, N:4,91% e O: 16,82%). Administrada sob a forma de sulfato ($C_{34}H_{40}N_2O_{10}S$), peso molecular 668,76 (C 61,06%, H: 6,03%, N:4,19%, O: 23,93% e S:4,79%), pK 9,85 e 7,87.

Após a absorção, a morfina deixa rapidamente a corrente circulatória e penetra nos tecidos e órgãos como rins, fígado, pulmão, baço, adrenais e tireóide. Como não possui um caráter altamente lipossolúvel, a sua penetração no sistema nervoso central é consideravelmente lenta.

Em concentrações terapêuticas, um terço da morfina presente no sangue encontra-se ligado a proteínas plasmáticas. Observou-se que 24 horas após a última dose administrada, a concentração tecidual é baixa, com uma meia-vida biológica ($t_{1/2\beta}$) de 2 horas em adultos. A depuração plasmática e o volume de distribuição reportados (HARDMAN; GILMAN; LIMBIRD, 2001) são respectivamente, 24 mL/min Kg (Cl_T) e 3,3 L/Kg (V_d).

Em relação a biotransformação, a principal via de metabolização da morfina é a sua conjugação com o ácido glicurônico. Os dois principais metabólitos formados são morfina-3-glicuronídeo e morfina-6-glicuronídeo, sendo que uma pequena quantidade de morfina-3,6-diglicuronídeo também é formada (CHRISTUP, 1997). Os dois metabólitos principais podem atravessar a barreira hemato-encefálica e exercer efeitos clinicamente significativos. A morfina-6-glicuronídeo possui ação farmacológica semelhante à morfina, sendo que, quando administrada sistemicamente é aproximadamente duas vezes mais potente que o fármaco inalterado (OSBORNE *et al.*, 1992). A morfina-3-glicuronídeo também é um importante produto de biotransformação da morfina (MILNE; NATION; SOMOGYI, 1996), apresentando pequena afinidade pelos receptores opióides, embora possa contribuir com os efeitos excitatórios da morfina (SMITH, 2000). Alguns investigadores têm demonstrado que a morfina-3-glicuronídeo pode antagonizar a analgesia induzida pela morfina (SMITH, 1990).

A principal via de eliminação da morfina é a renal, sendo excretada por filtração glomerular primariamente como morfina-3-glicuronídeo. Salienta-se que 90% da excreção da morfina ocorre nas primeiras 24 horas após a administração e que apenas uma pequena quantidade de morfina é excretada sob a forma inalterada.

4. CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

Considera-se ainda a circulação extracorpórea (CEC) como um procedimento relevante responsável pela alteração da cinética dos fármacos no organismo, uma vez que no período intra-operatório da cirurgia cardíaca com CEC, ocorrem perda de sangue e alta mobilização de líquidos com conseqüências hemodinâmicas relevantes somadas a hipotermia moderada e hemodiluição (GOUCKE et al., 1982).

A CEC tem como função prover o oxigênio e manter o fluxo sanguíneo contínuo para os tecidos durante a cirurgia cardíaca, uma vez que o coração tem suas funções interrompidas. Tal procedimento tem por objetivo manter a perfusão sistêmica com oxigenação e eliminação do dióxido de carbono durante o período em que o coração e o pulmão estão incapacitados de exercer suas funções, facilitando a execução dos procedimentos, preservando ainda a homeostase sistêmica e reduzindo as complicações que possam comprometer o sucesso da cirurgia cardíaca.

No período pós-operatório de pacientes submetidos a CEC, descreveu-se uma redução na perfusão dos órgãos em aproximadamente 30% acompanhada por diminuição proporcional no fluxo sanguíneo hepático. Conseqüentemente, ocorrem alterações na biotransformação de fármacos de alta extração que afetam significativamente a disposição cinética para aqueles fluxo-sanguíneo dependentes. Reportou-se ainda após a cirurgia cardíaca com CEC, uma redução da depuração plasmática e um prolongamento na meia-vida de eliminação para os fármacos de alta extração e extensa metabolização. Adicionalmente, em função da hipotermia, a distribuição e a biotransformação hepática também se encontram alteradas,

justificando-se desta forma, a diminuição no volume de distribuição e na depuração plasmática (PEREIRA *et al.*, 2003; BUYLAERT *et al.*, 1989; GOUCKE *et al.*, 1982).

Por outro lado, a CEC é primeiramente acompanhada por uma diminuição da resistência vascular e da pressão arterial devido ao baixo fluxo e a hemodiluição, sendo suas conseqüências semelhantes àsquelas registradas no estado de choque (HOLLEY *et al.*, 1982).

Adicionalmente, a hemodiluição ocorre de maneira abrupta num primeiro momento, levando a uma redução na viscosidade sangüínea proporcional à queda na resistência vascular sistêmica e diminuição na concentração plasmática do fármaco total. Por outro lado, ocorre uma diminuição na fração de fármaco ligado às proteínas plasmáticas e um aumento aparente no volume de distribuição. Posteriormente, com a instalação da CEC, as concentrações de proteínas plasmáticas sofrem uma diminuição em cerca de 40 a 50% (CARMONA *et al.*, 2005; HOLLEY *et al.*, 1982). A hipotermia, por sua vez, leva a diminuição das depurações renal e hepática com conseqüente diminuição na eliminação geral de fármacos. O fígado também tem suas funções metabólicas comprometidas devido à perfusão diminuída somada à redução da atividade enzimática, função da temperatura corporal reduzida pela instalação do procedimento. Da mesma forma, as células tubulares renais envolvidas na função de secreção ou reabsorção também apresentam atividade temperatura-dependente, somadas a taxa de filtração glomerular significativamente reduzida na presença da hipotensão, hipotermia e outros fatores decorrentes da cirurgia com CEC. Ainda durante a CEC, os pulmões são isolados da circulação, modificando potencialmente seu papel no modelo multicompartmental, afetando significativamente os fármacos de natureza básica, como no caso da morfina considerada no presente estudo.

Além dos efeitos já descritos acima, podemos observar ainda a hemólise, respostas do organismo ao fluxo não pulsátil (aumento da pressão arterial, resistência periférica, metabolismo anaeróbico, circulação capilar), mudanças hormonais nas concentrações de eletrólitos (HOLLEY *et al.*, 1982).

Conseqüentemente, verifica-se que uma série de fatores associados a CEC contribui para o aumento das concentrações plasmáticas de fármacos que pode ser em parte contrabalanceado pela hemodiluição e a hipotermia (BUYALAERT, *et al.*, 1989; HOLLEY *et al.*, 1982).

Reporta-se o reaquecimento ao término da CEC, que restaura o fluxo sanguíneo e a atividade enzimática. Conforme a pressão sanguínea e a frequência cardíaca aumentam, a perfusão tecidual também se eleva e nesta fase assim como no início da CEC, a depuração plasmática dos fármacos e o volume de distribuição podem se modificar rapidamente de acordo com estas alterações hemodinâmicas; nestas condições a resposta do miocárdio se altera em função da farmacocinética na terapia medicamentosa. As mudanças fisiológicas no período pós-operatório podem ser observadas através da frequência cardíaca e função pulmonar que podem ainda encontrar-se deprimidas. Alguns hormônios são liberados ainda em decorrência do trauma cirúrgico e ocorrem mudanças na alfa-1-glicoproteína ácida. Nos dias subseqüentes a cirurgia, o paciente atingirá novo *steady-state*, que pode ser diferente do basal no pré-operatório (HOLLEY *et al.*, 1982).

A farmacoterapia destes pacientes também é complexa e envolve um arsenal de mais de 20 medicamentos nos períodos pré, intra e pós-operatório, levando a um aumento potencial no número de interações. Os principais medicamentos utilizados cronicamente são beta-bloqueadores, nitratos, antihipertensivos, digoxina e diuréticos. A antibioticoprofilaxia geralmente é administrada no pré-operatório, sobre

---

a forma de cefalosporinas de administração endovenosa. Para a realização da analgesia e anestesia geralmente utilizam-se narcóticos, hipnosedativos e fármacos anticolinérgicos. Anteriormente à instalação da CEC, altas doses de heparina são administradas e, após a instalação da CEC, a resistência vascular e a pressão arterial são reguladas por vasodilatadores (nitroprussiato) ou vasopressores (fenilefrina). Após o término de CEC, os efeitos da heparina são revertidos através da protamina. A infusão de fármacos inotrópicos (dopamina, dobutamina, epinefrina), vasodilatadores (nitroprussiato, nitroglicerina) e agentes antiarrítmicos podem ser necessários visando à estabilização hemodinâmica do paciente. Durante o pós-operatório imediato (POI) os efeitos dos anestésicos intravenosos ainda persistem e os narcóticos e sedativos podem ser administrados (HOLLEY *et al.*, 1982).

5. METODOLOGIA ANALÍTICA

As técnicas analíticas empregadas a quantificação da morfina em fluidos e outras matrizes biológicas incluem os imunoensaios com marcadores radioativos ou enzimáticos e os métodos cromatográficos tais como a camada delgada, a cromatografia a gás e a cromatografia líquida dos analitos após extração líquido-líquido ou sólido-líquido.

Vários métodos têm sido propostos para a determinação de morfina e outros opiáceos principalmente com finalidade em medicina legal, na toxicologia forense e no controle das drogas de abuso. Entretanto, poucos são adequados à aplicação em estudos clínicos de analgesia uma vez que larga linearidade e alta sensibilidade são requeridas no seguimento a curto e médio prazos do paciente após dose intravenosa da ordem de até alguns miligramas de morfina.

Inicialmente, por razões de rapidez e simplicidade, reportou-se a utilização do imunoensaio na quantificação de opiáceos com finalidade toxico-forense. Os métodos envolvendo imunoensaio em plasma, apesar de relativamente simples são limitados devido a reação cruzada com os metabólitos ativos e inativos, estruturalmente semelhantes (CHAPMAN et al., 1994; CHAPMAN et al., 1995; LEE et al. 1991; SPECTOR; PARKER, 1970).

A cromatografia a gás utilizando o detector de ionização de chama (FID), de nitrogênio e fósforo (NPFID) ou de captura de elétrons (ECD) foi empregada mais recentemente, mas os fatores limitantes são a baixa sensibilidade para quantificação de opiáceos em matrizes biológicas, e a reduzida seletividade usando esses detectores (CALDWELL; CHALLENGER, 1989; CHRISTOPHERSEN et al., 1987;

DAHLSTROM et al., 1977; FELBY, 1979; JOHANSEN et al., 1990; KROGH et al., 1993; HOFMANN et al., 1999; LEIS et al., 2000; MOORE, 1978; WASELS et al., 1989).

Posteriormente, a utilização da cromatografia líquida com os detectores universais foi proposta para quantificação de opiáceos e/ou seus produtos de biotransformação com finalidade médico-forense. (ABBOTT et al., 1987; BOUQUILLON et al., 1992; ROTSHTEYN; WEINGARTEN, 1996; SVENSSON et al., 1995).

No final da década de 90, surgiu a aplicação da espectrometria de massas acoplada a cromatografia a gás que muito contribuiu no controle das drogas de abuso com a comprovação definitiva da estrutura molecular dos opióides através do espectro de massas. Relativamente aos métodos anteriormente descritos, a cromatografia a gás com detector de massas (CG-MS) apresentou a vantagem de alta sensibilidade e seletividade na análise tóxico-forense, permitindo ainda sua aplicação em estudos clínicos de analgesia pós-operatória pela morfina; além do controle na dor intensa nos pacientes com câncer (CHAPMAN et al., 1995; HEISKANEN; KALSO, 1997; HEISKANEN et al., 2000; IONESCU et al., 1989; LEE et al., 1991; WASELS et al., 1989).

Os métodos cromatográficos com detecção por espectrometria de massas apresentam inúmeras vantagens sobre os demais detectores, uma vez que tem sido reportada boa sensibilidade e larga linearidade de resposta aos opiáceos. Entretanto, a derivatização dos analitos é obrigatória na cromatografia a gás - espectrometria de massas; e apesar das vantagens, a estabilidade dos derivados deve ser considerada uma vez que inúmeros agentes estão disponíveis no mercado, tais como o Bis-Trimetilsilil Trifluoroacetamida (BSFTA) (DROST et al., 1984;

ROPERO-MILLER et al., 2002, SANTOS et al., 2008) TFA (GOLDBERGER, 1993), PFPA (FRYIRS et al., 1997; KROGH et al., 1993), Ácido Heptafluorbutírico (HFBA) (LEIS et al., 2000) metoxamina e anidrido propiônico (MEATHERALL, 2005).

Devido à complexidade da análise, além da necessidade de derivatização e a programação de temperatura para garantir a seletividade por CG-MS, a cromatografia líquida - espectrometria de massas tem se apresentado como boa opção analítica na determinação de opiáceos em matrizes biológicas, quer através da ionização por *elektrospray* ESI-MS (BLANCHET et al., 1999; KATAGI et al., 2001; PACIFICI et al., 1995; SCHANZLE et al., 1999; TYREFORS et al., 1996), ou ainda por *ionspray* pressão atmosférica API –MS (BOGUSZ et al., 1997; TATSUNO et al., 1996, ZUCCARO et al., 1997).

Ressalta-se ainda que a detecção por espectrometria de massas exige procedimentos de purificação das amostras através da extração líquido-líquido com solventes orgânicos ou a extração líquido-sólido empregando os cartuchos de fase sólida disponíveis no mercado.

6. MODELAGEM PK-PD DA MORFINA

A morfina é fármaco de escolha no alívio da dor no pós-operatório imediato. Entretanto, a grande variabilidade interpacientes dificulta a predição da dose e a individualização da terapia requerida para cada paciente. A variabilidade no consumo de morfina tem sido descrita para pacientes com câncer e pacientes pós-cirúrgicos. O assunto ainda permanece em discussão; entretanto já existem descritos fatores farmacogenômicos que explicam em parte a variabilidade interpacientes, a eficácia clínica e os fatores biológicos, mas ainda hoje a dose permanece sendo um alvo a ser atingido (MAZOIT; BUTSCHER; SAMII, 2007).

Reporta-se que o metabólito de relevância clínica, morfina-6-glucoronídeo (M-6-G), é pobremente excretado em pacientes com insuficiência renal, e tal fato resulta na modificação da extensão e duração de ação da morfina. Sabe-se, entretanto, que o M-6-G tem dificuldade para atravessar a barreira hemato-encefálica; apesar disso, nos pacientes que requerem hemodiálise recebendo dose única de morfina oral, a concentração de M-6-G no plasma aumenta dramaticamente, e os níveis deste metabólito no líquido aumentam em 15 vezes (24^a hora) quando comparados a pacientes com função renal normal (MAZOIT; BUTSCHER; SAMII, 2007).

Reportou-se ainda variação na extensão da biotransformação da morfina, mas este efeito se deve fundamentalmente ao polimorfismo genético na UDP-glucuronosil-transferase (UGT)2B7; a relevância clínica deste fato pode ser explicada pela ocorrência do efeito de primeira passagem pela administração oral de morfina (MAZOIT; BUTSCHER; SAMII, 2007).

Além dos fatores farmacocinéticos, os farmacodinâmicos são considerados a maior causa de variabilidade no efeito da morfina. A intensidade da dor individual varia marcadamente entre indivíduos dependendo da extensão dos procedimentos cirúrgicos e também da susceptibilidade do paciente além da sua experiência prévia com a dor. A resposta à administração de morfina é altamente variável e esta não é explicada unicamente pelo polimorfismo do receptor mu-opiídeo. Fatores demográficos tais como idade ou sexo tem sido propostos recentemente como agentes preditivos na previsão do consumo de morfina, no entanto, o assunto ainda é controverso e permanece em discussão até o momento (MAZOIT; BUTSCHER; SAMII, 2007).

Existe um grande interesse na aplicação da modelagem PK-PD para os analgésicos opiídeos. Em primeiro lugar, deve-se considerar a variabilidade entre pacientes na resposta a determinada dose para um dado analgésico opiídeo. Esta variação pode ser explicada em parte com base na alteração da farmacocinética desses fármacos. Em segundo lugar, tanto as agências regulatórias quanto a comunidade científica têm proposto a utilização da farmacocinética como ferramenta na avaliação de fármacos analgésicos de forma a reduzir a variabilidade, o número de pacientes e o tempo requerido para completar os protocolos clínicos. Adicionalmente, os estudos de PK-PD têm sido conduzidos em populações de pacientes que requerem cuidados específicos como, por exemplo, pacientes com cirrose hepática grave, cuja biodisponibilidade da morfina oral se aproxima daquela obtida para a morfina parenteral. Por outro lado, em pacientes com disfunção renal, reporta-se acúmulo do metabólito ativo relacionado ao aparecimento de efeitos adversos sérios.

Os estudos de PK-PD têm auxiliado também na proposta de bases mais racionais para a terapêutica, proporcionando melhor entendimento do porquê diferentes pacientes necessitam de doses muito diferentes de opióides. Estabeleceu-se, por exemplo, relação direta entre a idade dos pacientes e a duração da analgesia promovida pela morfina administrada pela via intramuscular, com base na evidência de que a depuração da morfina se reduz com o aumento da idade (KAIKO, 1997).

Devido à dificuldade no desenvolvimento destes protocolos de estudo, a crítica que se faz na terapêutica hoje com os opióides é que existe uma tendência no desenvolvimento de correlações PK-PD preditivas com curvas de simulação dose-efeito para esses fármacos que não correspondem à realidade e à necessidade dos analgésicos empregados. O uso de técnicas duplo-cego, bem como tratamentos randomizados, desenhos de protocolos apropriados e grupos controle adequados são requeridos para minimizar e balancear as tendenciosidades nos estudos com esses analgésicos. A maioria dos estudos de PK-PD reportados na literatura científica ignora completamente, por exemplo, a farmacodinâmica do efeito placebo, que é descrito e bem conhecido. Secundariamente, os receptores opióides se encontram fora do compartimento plasmático, e esses resultados preditivos obtidos a partir de estudo em grupos reduzidos de pacientes e até mesmo com pacientes individuais, não explicam as diferenças entre pacientes das populações com indicação de opióides que requerem o controle da dor. Desta forma, efeitos diferentes dos opióides são mediados por receptores em diferentes compartimentos farmacocinéticos, sendo isso verificado em pacientes com dor moderada à intensa, onde o escore mínimo de dor é registrado em função da dose consumida do opióide, sugerindo-se uma correlação linear entre a transformação logarítmica da concentração e a resposta. Desta forma, grande número de fatores podem ser

---

causas de erro no desenvolvimento da correlação PK-PD preditiva para analgésicos opióides (KAIKO, 1997).

Finalmente, a maior aplicação dos estudos de PK-PD está na busca das diferenças terapêuticas que ocorrem em diferentes populações de pacientes, quando muitas vezes, não se pode responder a todas as questões terapêuticas com base apenas nos estudos de PK-PD, pois estes dados necessitam de comprovação clínico-terapêutica (KAIKO, 1997).

Com base nos achados da literatura, registra-se a necessidade da realização de estudos com o desenvolvimento de protocolo rigorosamente controlado, desenho de estudo claro, a ser aplicado em grupo de pacientes com indicação de cirurgia definida, considerando-se ainda a inclusão de grupos controle para minimização da tendenciosidade.

Objetivos

Principal

O objetivo deste estudo foi realizar o monitoramento das concentrações plasmáticas de morfina e o monitoramento da intensidade de dor no pós-operatório tardio de cirurgia cardíaca de revascularização do miocárdio utilizando o dispositivo de analgesia controlada pelo paciente, bem como propor um modelo PK-PD para esse opióide que justificasse a correlação concentração plasmática, consumo de morfina e intensidade da dor pós-operatória.

Secundários

Os objetivos secundários do presente estudo foram:

- Desenvolver método analítico para determinação de morfina plasmática através da Cromatografia Líquida com Detector de Massas.
- Realizar o monitoramento do escore de dor pela morfina ACP nos pacientes pós-cirúrgicos
- Realizar o monitoramento das concentrações plasmáticas da morfina no pós-operatório tardio com utilização do sistema de analgesia controlada pelo paciente (ACP).
- Realizar a modelagem farmacocinética - farmacodinâmica da morfina no pós-operatório tardio pelo uso do dispositivo ACP.

Capítulo I. DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE MORFINA EM PLASMA ATRAVÉS DA CROMATOGRAFIA LÍQUIDA COM DETECTOR DE MASSAS

1. OBJETIVO

Desenvolvimento e validação de método analítico para quantificação de morfina em plasma utilizando a cromatografia líquida com detector de massas (LC-MS/MS).

2. MATERIAIS E MÉTODOS (LC-MS/MS)

2.1 Reagentes, Soluções, Padrões de Referência e Materiais

Utilizaram-se solventes e reagentes de grau cromatográfico e de boa procedência nos procedimentos de extração e análise. Argônio, hélio e nitrogênio de grau analítico (5.0) com pureza 99,999% (WHITE MARTINS, São Paulo, SP, Brasil), foram utilizados na evaporação do solvente nos extratos orgânicos provenientes da extração líquido-líquido, desgaseificação da fase móvel, e no LC-MS/MS.

A água ultrapura, obtida a partir de sistema SIMPLICITY (MILLIPORE do Brasil, São Paulo, SP, Brasil) abastecido com água purificada do sistema MILLI DI (MILLIPORE do Brasil, São Paulo, SP, Brasil), foi utilizada na forma pura e também na preparação de soluções tampão utilizadas.

Lavaram-se toda a vidraria e demais materiais utilizados na extração e na cromatografia pela imersão com água corrente e sabão líquido não iônico, Extran Alcalino® (MERCK, MA, Alemanha) seguida de solução ácida (ácido clorídrico 50%) por imersão durante 2 horas, e posteriormente enxaguados com água corrente, e com água ultrapura.

2.1.1 Padrões de Referência

Foi utilizada solução padrão de citrato de fentanil, F-7141 (SIGMA, MO, USA), como padrão interno na concentração de 1 mg/mL (estoque) e 500 ng/mL (solução de trabalho). Utilizou-se morfina sulfato, M-8777 (SIGMA, MO, USA), que foi dissolvida em água, adicionada a plasma branco testado para obtenção das concentrações (valores nominais) de 1; 3; 6; 12; 24; 55; 110; 220; 440; 880 e 1000 ng/mL da morfina em plasma.

2.2 Extração líquido-líquido e quantificação através da cromatografia líquida com detector de massas

2.2.1 Extração Líquido-líquido

Volumes de 600 μ L de plasma foram adicionados de 20 μ L contendo 10 ng/ensaio de fentanil (padrão interno,) e extraídos com 5 mL de mistura constituída por dietiléter e diclorometano (70:30, v/v) em agitador de tubos durante 2 minutos. A emulsão foi centrifugada a 3500 rpm, 4° C durante 10 minutos para a separação das fases. A fase aquosa foi aspirada e descartada e a fase orgânica remanescente foi transferida para tubo cônico. Os extratos orgânicos foram evaporados em banho-maria 37° C. O resíduo foi dissolvido com 200 μ L de solução de lavagem constituída por acetonitrila e água, na proporção 70:30, v/v, contendo ácido fórmico 0.25%. Os extratos foram transferidos para *microvials* e volumes de 30 μ L foram injetados automaticamente no cromatógrafo líquido.

Diariamente, analisaram-se os calibradores (1 - 1000 ng/mL) e os controles internos de qualidade em triplicata (alto: 800 ng/mL, médio: 400 ng/mL e baixo: 10 ng/mL). Na análise, consideraram-se os parâmetros exigidos na legislação para métodos bioanalíticos, BPL, RE 899, maio 2003. (FLUXOGRAMA, Figura 2).

Quantificação de morfina em plasma após extração líquido-líquido através de LC-MS/MS

600µL amostra +20µL Fentanil (10ng/ensaio de padrão interno)

- Adicionar 5mL de mistura dietiléter: diclorometano (70:30,v/v)
- Extrair em agitador de tubos durante 2 minutos
- Centrifugar a 3500 rpm 4° C durante 10 minutos
- Aspirar a fase aquosa e descartar
- Transferir fase orgânica para tubo cônico
- Evaporar os solventes em banho-maria 37°C
- Dissolver resíduo com 200µL de solução de lavagem (acetonitrila:água 70:30,v/v) contendo ácido fórmico 0.25%
- Transferir para *microvial*
- Injetar automaticamente 30 µL no cromatógrafo líquido

↓
LC-MS/MS

Condições cromatográficas:

- **Coluna de fase reversa** C18 Xterra WATERS (250x4,6 mm, 5 micra)
- **Fase móvel:** acetonitrila e acetato de amônio 1M (70:30,v/v) contendo ácido fórmico 0.25%, 1 mL/minuto (split 1:5), volume de injeção 30 µL
- **Detector de massas:** de ionização/Electrospray positivo (ESI+), modo de operação MRM (multiple reaction monitoring), modelo QUATRO LC (MICROMASS, Manchester, UK).

Figura 2. FLUXOGRAMA - Quantificação de morfina plasmática através de LC-MS/MS

2.2.2 Análise Cromatográfica

As análises foram realizadas por cromatografia líquida acoplada a espectrofotômetro de massa (LC-MS/MS). Utilizou-se coluna X TERRA C18, (WATERS ASSOCIATES Inc., MA, USA), dimensões: 250 x 4,6 mm, comprimento x diâmetro interno, 5 micra, condicionada a 40 °C e fase móvel constituída por acetonitrila e acetato de amônio 1M (70:30,v/v) contendo ácido fórmico 0,25%; o fluxo de operação foi de 1mL/min (*split* 1:5) e o volume de injeção foi 30 µL.

O instrumento empregado foi um cromatógrafo LC-System modelo LC10A (SHIMADZU, Kyoto, Japão) equipado com bomba, controlador, auto-injetor acoplado a espectrômetro de massas com eletrospray positivo com detector triplo quadrupolo equipado com fonte de ionização/*Electrospray* positivo (ESI+), operação MRM (*multiple reaction monitoring*), modelo QUATRO LC (MICROMASS, Manchester, UK). O equipamento utilizado foi um espectrômetro de massas seqüencial (MS/MS) que utiliza dois estágios de análise de massas. O primeiro deles tem por finalidade pré-selecionar o íon de interesse (íon precursor) e o outro tem por função analisar os fragmentos induzidos (íon produto) por colisão com um gás inerte, o argônio. A otimização foi realizada de forma a gerar o sinal máximo para o íon precursor. O monitoramento das transições foi realizado para a morfina em 285,7>165,1 e para o fentanil em 337,0> 188,0.

Na otimização do detector do espectrômetro de massas para detecção da morfina e do fentanil (padrão interno) foram considerados os parâmetros: temperatura da fonte, temperatura de dessolvatação, fluxo de nitrogênio/gás de

dessolvatação, voltagem capilar, voltagem do cone, fluxo do argônio/gás do cone e energia de colisão. O Hélio e o Argônio grau analítico (WHITE MARTINS, São Paulo, SP, Brasil) foram utilizados para desgaseificação da fase móvel e no LC-MS/MS, respectivamente.

2.3 Validação do Método Analítico

A validação da metodologia analítica para quantificação da morfina em plasma através de LC-MS/MS foi realizada de acordo com os critérios estabelecidos pelas Boas Práticas de Laboratório e Guia para Provas de Biodisponibilidade relativa/bioequivalência (ANVISA, Resolução RE 895, 29 de maio de 2003) e consistiu dos seguintes parâmetros: especificidade, limites de detecção e quantificação, linearidade, curva de calibração, recuperação absoluta, precisão intra e interdias e exatidão intra e interdias, estabilidade e robustez.

2.3.1 Especificidade

No ensaio de especificidade, analisaram-se amostras da matriz biológica (plasma) obtidas de seis indivíduos, sendo quatro amostras normais, uma lipêmica e uma hemolisada, nas condições cromatográficas descritas. Os resultados foram comparados àqueles obtidos com solução aquosa do analito, na concentração próxima ao limite de quantificação.

Segundo recomendação da Agência Regulatória na Resolução supracitada, a resposta de picos interferentes no tempo de retenção do fármaco deve ser inferior a

20% da resposta do limite de quantificação. Adicionalmente, com relação aos picos interferentes no tempo de retenção do padrão interno considerou-se limite inferior a 5% da resposta na concentração utilizada do mesmo no ensaio de quantificação do analito.

2.3.2 Limite de Detecção e Quantificação

O limite de quantificação corresponde à menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis (<20%), sob as condições experimentais estabelecidas, apresentando sinal relativo ao ruído da linha de base superior à razão 10:1. O limite de detecção definido como um sinal relativo ao ruído da linha de base na razão de 2:1, representa a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado, sob as condições experimentais estabelecidas (ANVISA, Resolução RE 895, 29 de maio de 2003). Os limites de detecção e quantificação foram determinados a partir da análise de 10 replicatas.

Após a corrida cromatográfica, o valor nominal para cada concentração plasmática de morfina foi plotado em função da razão da área do pico obtida para o fármaco e seu padrão interno (fentanil), obtendo-se o coeficiente de correlação linear ($r^2 = 0,99$) e sua equação respectiva ($Y = aX + b$). Ao menos sete dos nove calibradores foram considerados para a construção da curva de calibração diária: 1; 1; 3; 6; 12; 24; 55; 110; 220; 440 ng/mL. Os controles de qualidade internos (400, 200 e 3 ng/mL) foram preparados em triplicata e também analisados durante cada corrida analítica para avaliação da aceitação da mesma. O critério de aceitação de

uma corrida determina-se pela obtenção de ao menos seis de nove controles com desvio inferior a 15% comparado ao valor nominal dos controles.

2.3.3 Estudos de Recuperação

Os estudos de recuperação têm como objetivo mensurar a eficiência do procedimento de extração de um método analítico dentro de um limite de variação aceitável. Porcentagens de recuperação do analito e do padrão interno próximos a 100% são desejáveis, porém, admite-se valores menores, desde que a recuperação apresente precisão e exatidão dentro de limites aceitáveis (ANVISA, Resolução RE 895, 29 de maio de 2003).

Para tanto, compararam-se os resultados analíticos de amostras extraídas a partir de três concentrações (baixa: 3 ng/mL, média: 400 ng/mL e alta: 800 ng/mL), contemplando a faixa de linearidade do método, com os resultados obtidos com soluções padrão não extraídas, as quais representam 100% de recuperação.

2.3.3.1 Recuperação Absoluta

As recuperações absolutas do fármaco e em separado do padrão interno (fentanil) foram determinadas através da análise de três concentrações em dez replicatas. Posteriormente, compararam-se os resultados das alíquotas extraídas (X%) *versus* não extraídas (100%) e os resultados foram expressos em percentagem da área do pico para a morfina ou para o fentanil.

2.3.3.2 Recuperação Relativa

A recuperação relativa foi determinada utilizando-se três concentrações do fármaco (baixa: 3 ng/mL, média: 400 ng/mL e alta: 800 ng/mL), adicionadas de padrão interno em dez replicatas, expressando a recuperação do analito relativamente ao respectivo padrão interno, expresso em razão de área (RA: pico da morfina/padrão interno) após extração seguida da análise quantitativa. O resultado obtido foi expresso em percentagem.

2.3.4 Exatidão e Erro Sistemático

A exatidão do método analítico foi avaliada e expressa também através da determinação do erro sistemático do ensaio (porcentagem de inexatidão), estabelecendo-se como aceitáveis valores inferiores a 15%, exceto para o limite de quantificação, para o qual se admitem desvios de até 20%.

A percentagem de inexatidão corresponde ao desvio entre o valor nominal da concentração do fármaco na amostra e o valor obtido pelo método analítico e foi calculada através da análise de três concentrações em triplicata (baixa: 3 ng/mL, média: 400 ng/mL e alta: 800 ng/mL) na mesma corrida cromatográfica (exatidão intradia, totalizando nove ensaios) e em corridas distintas por três dias consecutivos (exatidão interdias, totalizando 27 ensaios). O erro sistemático do ensaio foi determinado pela percentagem de inexatidão.

2.3.5 Precisão Intra e Interdias

A reprodutibilidade do método analítico foi avaliada através de estudos de precisão intradia (mesma corrida cromatográfica) e estudos de precisão interdias (corridas cromatográficas distintas em dias consecutivos). A precisão intradia foi avaliada através da análise de três concentrações em triplicata (alta, média e baixa, n=9 ensaios); enquanto que a precisão interdias exigiu a análise das concentrações em triplicata (baixa: 3 ng/mL, média: 400 ng/mL e alta: 800 ng/mL), em três dias consecutivos (n=27 ensaios). A precisão foi expressa através de coeficiente de variação percentual (CV%), estabelecendo-se como aceitáveis valores inferiores a 15 % para as concentrações do analito investigadas.

2.3.6 Estabilidade

Para a determinação da estabilidade da morfina em plasma, foi adotado como critério de aceitação a variação inferior a 15% para todas as concentrações estudadas. O estudo de estabilidade consistiu das seguintes avaliações:

- Após três ciclos de descongelamento do fármaco em matrizes biológicas: amostras de duas concentrações de morfina (400 e 10 ng/mL) foram analisadas em triplicata em 3 dias consecutivos para a realização dos ciclos um, dois e três de congelamento e descongelamento. As amostras foram congeladas à -20°C e mantidas por 24 horas, sendo então submetidas ao descongelamento à temperatura ambiente. Quando completamente descongeladas, as amostras foram novamente congeladas por 24 horas e assim sucessivamente, até contemplar os três ciclos, quantificando-se o

fármaco nas amostras após o terceiro ciclo. Os valores obtidos foram comparados aos valores nominais.

- No tempo e condição da análise: foi determinada a partir de amostras extraídas em duas concentrações, em triplicata (10 e 400 ng/mL), e mantidas em repouso no *autosampler* à temperatura ambiente por 48 horas, durante o tempo máximo ao qual a amostra pode permanecer sob esta condição. A concentração obtida foi expressa em porcentagem do valor nominal.
- De curta duração da matriz biológica em bancada: amostras de duas concentrações de morfina (16 e 400 ng/mL) em triplicata. Os controles permaneceram à temperatura ambiente por 6 horas em bancada, ao final do período foram analisados pelo método descrito.
- De longa duração da matriz biológica mantida em congelador (-20°C): foi determinada a partir de três concentrações (10, 200 e 400 ng/mL) em triplicata em diferentes períodos de tempo, garantindo a estabilidade durante o cronograma do estudo.

2.3.7 Robustez

A robustez do método analítico foi determinada através da realização de análise de seis replicatas, no mesmo dia utilizando ligeiras variações no fluxo da fase móvel (+/- 0,05 mL/min); os resultados foram expressos como uma função do coeficiente de variação.

3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados da validação do método analítico foram expressos através da média, mediana, desvio padrão, erro padrão da média, intervalo de confiança IC 95%, e valores mínimo e máximo obtidos através dos *softwares Microsoft Excel 2002* (Microsoft Corporation, USA) e *GraphPad Prism for Windows versão 5.0* (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

4. RESULTADOS

4.1. Validação do Método Analítico

4.1.1. Especificidade

Avaliou-se a especificidade do método analítico para quantificação de morfina em plasma após extração líquido-líquido através de extratos de plasma normal, lipêmico e hemolisado no sistema cromatográfico. Os componentes endógenos eluídos da coluna cromatográfica não interferiram na análise da morfina plasmática uma vez que nenhum pico foi registrado pela análise de extratos de plasma.

4.1.1.1. Perfil Cromatográfico e Espectro de Massas

O monitoramento das transições no espectrômetro de massas triplo quadrupolo com fonte de ionização por *electrospray* no modo positivo foi efetuado em 285,7>165,1 para a morfina e 337,0 > 188,0 para o fentanil (padrão interno).

Os principais parâmetros estabelecidos pelo desenvolvimento e otimização na detecção da morfina e do fentanil (padrão interno) no espectrômetro de massas foram: temperatura da fonte (120° C), temperatura de dessolvatação (350° C), fluxo de nitrogênio/gás de dessolvatação (400L/h), voltagem capilar (3,00kV), voltagem do cone (45kV), fluxo do argônio/gás do cone (50L/h) e energia de colisão (35eV). A partir das condições estabelecidas na otimização para a análise da morfina no MS/MS obteve-se após a fragmentação, o espectro dos íons produtos da morfina e do fentanil (padrão interno). O perfil cromatográfico obtido pela determinação de morfina em extratos de plasma contendo o padrão interno é ilustrado na Figura 3, com eluição em 0,87 minutos para a morfina e 1,15 minutos para o fentanil (padrão interno, 10 ng/ensaio). O tempo de corrida requerido foi de 2 minutos.

Figura 3. Determinação da morfina plasmática através de LC-MS/MS. Perfil cromatográfico (plasma branco adicionado de solução padrão de morfina): 0,87 minuto para a morfina e 1,08 minuto para o fentanil (padrão interno, 10ng/ensaio). Tempo de corrida 2 minutos. Espectro de

massas: massa MRM 3 canais, ES+ 285,7>165,1 (morfina); massa MRM 3 canais, ES+ 337>188 (fentanil).

4.1.2. Limites de Confiança

A linearidade do método analítico foi representada pela faixa de concentração compreendida entre 1 - 1000 ng/mL, em que foi obtida adequada correlação linear entre a resposta mensurada (Y, razão das áreas do fármaco e o padrão interno através do instrumento analítico), e as respectivas concentrações plasmáticas da morfina (X). A equação da reta obtida foi $y = 0,0127x + 0,0685$, evidenciou boa correlação linear $r^2 = 0,9995$, e representa a curva de linearidade para esse estudo, Figura 4.

Razão de área

Concentração plasmática de morfina ng/ml

Figura 4. Linearidade do método de determinação da morfina plasmática através de LC-MS/MS. Faixa de concentração da morfina no plasma 1 – 1000 ng/mL versus razão de área morfina/ fentanil.

A curva de calibração diária, Figura 5, evidenciou boa correlação linear na faixa de concentração 1 a 440 ng/mL para a morfina em plasma para a quantificação de morfina no plasma de pacientes com morfina ACP. Esta curva foi aceita a partir do controles internos (baixo: 10 ng/mL, médio: 200 ng/mL e alto: 400 ng/mL) analisados em triplicata, sendo que os valores obtidos para a inexatidão inferiores aos limítrofes de aceitação exigidos.

Figura 5. Curva de calibração diária para determinação da morfina plasmática através de LC-MS/MS. Faixa de concentração da morfina no plasma 1 – 440 ng/mL versus razão de área morfina/ fentanil.

O método desenvolvido mostrou elevada sensibilidade (LQ= 1 ng/mL e LD= 0,2 ng/mL), boa linearidade (1 – 1000 ng/mL) além de recuperação e robustez aceitáveis, Tabela 1.

Tabela 1. Limites de confiança do método de determinação de morfina no plasma através de LC-MS/MS

Parâmetros	Unidade	Resultados	Desvio padrão relativo %
Linearidade	ng/mL	1 – 1000	-
Coeficiente de regressão linear (r^2)		0,9995	-
Limite de detecção (n=10)	ng/mL	0,2	9,8
Limite de quantificação (n=10)	ng/mL	1,0	6,4
Robustez ^a			
100ng/mL (fluxo +/-0,05mL/min)	ng/mL	101,00+/-6,08	6,0
Recuperação absoluta ^b			
Fentanil (Pi 10 ng/ensaio)	%	104,30	+/- 5,17
Morfina 800 ng/mL	%	104,30	+/-5,37
Morfina 400 ng/mL	%	102,47	+/-1,66
Morfina 3 ng/mL	%	94,77	+/-9,74
Recuperação relativa (morfina/PI) ^b			
Morfina 800 ng/mL	%	100,00	+/-2,43
Morfina 400 ng/mL	%	98,25	+/- 3,76
Morfina 3 ng/mL	%	90,86	+/-8,99

Abreviaturas: Pi padrão interno, fentanil;

^a Resultados expressos através da média de seis replicatas

^b Resultados expressos através da média de dez replicatas

Evidenciaram-se precisão e exatidão intra e interdias aceitáveis, Tabela 2 e Tabela 3.

Tabela 2 . Precisão e exatidão intradia na determinação de morfina no plasma

Valor nominal	Valor obtido ^a	Precisão	Exatidão	Erro sistemático
ng/mL	ng/mL	%	%	%
3	3,27	7,49	109,00	9,00
400	422,98	2,05	105,75	5,75
800	789,44	1,96	98,68	-1,32

^a Resultados expressos através da média de triplicatas

Tabela 3 . Precisão e exatidão interdias na determinação de morfina no plasma

Valor nominal	Valor obtido ^a	Precisão	Exatidão	Erro sistemático
ng/mL	ng/mL	%	%	%
3	3,32	8,89	110,67	10,67
400	422,54	6,88	105,64	5,64
800	785,66	4,98	98,21	- 1,79

^a Resultados expressos através da média de triplicatas

Para os estudos de estabilidade da morfina em plasma determinada através de LC-MS/MS adotou-se como critério de aceitação a variação inferior a 15% para todas as concentrações avaliadas. No estudo de estabilidade de curta duração (ciclo de congelamento) verificou-se que a morfina se manteve estável por no mínimo três ciclos (congelamento/descongelamento) para as duas concentrações (400 e 10 ng/mL) avaliadas em triplicata evidenciando-se exatidão e coeficiente de variação aceitáveis, Tabela 4.

Tabela 4 . Ciclos de congelamento para a morfina no plasma (LC-MS/MS)

Ciclo	Concentração nominal ng/mL	Concentração obtida ^a ng/mL	% variação
1	10	10,74	7,39
2	10	9,48	-5,18
3	10	9,66	-3,42
1	400	405,8	1,44
2	400	392,0	-2,00
3	400	393,2	-1,71

^a Resultados expressos através da média de triplicatas

Analísaram-se ainda a estabilidade de curta duração do padrão interno e da morfina no plasma, nas concentrações de 400 e 10 ng/mL, após as matrizes biológicas serem deixadas em bancada por 6 horas e evidenciou-se exatidão aceitável; o tempo e condição de análise na estabilidade dos extratos no

autosampler do LC-MS/MS também foram avaliados. A estabilidade de longa duração foi avaliada após armazenamento de controles de plasma contendo morfina durante 18 meses, período em que foi realizada a etapa clínica do estudo, Tabela 5.

Tabela 5 . Estabilidade de curta e longa duração do padrão interno na solução de adição e da morfina em plasma determinados através de LC-MS/MS

Estabilidade	Concentração nominal ng/mL	Concentração obtida ^a ng/mL	Erro sistemático %
Curta duração/ 6h			
Média ± DP (CV%)			
Fentanil (PI)	10ng/ensaio	9,8+/-0,4 (4,1)	-2,0
Morfina	10	9,6+/- 1,2 (12,5)	-4,0
	400	412,0+/-6,0 (1,5)	3,0
Tempo e condição de análise/48hs			
Média ± DP (CV%)	10	9,5+/- 0,9 (9,5)	-5,0
	400	395,0+/-8,0 (2,0)	-3,8
Longa duração			
18 meses	10	11,0+/-1,0 (9,1)	10,0
Média ± DP (CV%)	200	215,0+/-15,0 (7,0)	7,5
	400	385,0+/-20,0 (5,2)	-3,8

Abreviaturas: PI: padrão interno; DP: desvio padrão da média

^a Resultados expressos através da média de triplicatas

5. DISCUSSÃO

5.1. Validação de Método Analítico

A morfina, opióide com alto potencial analgésico, é utilizada em curto prazo no tratamento pós-cirúrgico e na dor traumática, e em longo prazo no controle da dor intensa em pacientes com câncer (CHAPMAN et al., 1995; HEISKANEN; KALSO, 1997; HEISKANEN et al., 2000; IONESCU et al., 1989; LEE et al., 1991; WASELS et al., 1989). Em todos os casos prevê-se a liberação de 1 a 100mg do opióide pelo sistema de liberação de *bolus* intermitente na analgesia controlada pelo paciente (ACP).

De forma geral, os narcóticos analgésicos opiáceos se encontram fortemente ligados às proteínas e estão presentes na matriz complexa. As técnicas analíticas empregadas para sua quantificação em fluidos e outras matrizes biológicas incluem os imunoensaios com marcadores radioativos ou enzimáticos e os métodos cromatográficos tais como a camada delgada, a cromatografia a gás e a cromatografia líquida dos analitos após extração líquido-líquido ou sólido-líquido.

Vários métodos têm sido propostos para a determinação de morfina e outros opiáceos principalmente com finalidade em medicina legal, na toxicologia forense e no controle das drogas de abuso. Entretanto, poucos são adequados a aplicação em estudos clínicos de analgesia uma vez que larga linearidade e alta sensibilidade são requeridas no seguimento a curto e médio prazos do paciente após dose intravenosa da ordem de até alguns miligramas de morfina.

Inicialmente, por razões de rapidez e simplicidade, reportou-se a utilização do imunoensaio na quantificação de opiáceos com finalidade toxico-forense. Os métodos envolvendo imunoensaio em plasma, apesar de relativamente simples são limitados devido a reação cruzada, uma vez que o anticorpo policlonal não reconhece a diferença entre a morfina inalterada e os produtos de biotransformação. A morfina 3-glicuronídeo (M3G) produto inativo é o metabólito principal que ocorre em alta porcentagem da dose administrada (74%), enquanto que a morfina 6-glicuronídeo (M6G) e a demetilmorfina (Nor-M) são metabólitos ativos que ocorrem em menores proporções relativamente ao produto anterior (CHAPMAN et al., 1994; CHAPMAN et al., 1995; LEE et al. 1991; SPECTOR; PARKER, 1970).

A cromatografia a gás utilizando o detector de ionização de chama (FID), de nitrogênio e fósforo (NPFID) ou de captura de elétrons (ECD) foi empregada nas décadas de 70 e 80. A principal desvantagem é a baixa sensibilidade para quantificação de opiáceos incluindo a morfina em matrizes biológicas, além dos problemas relacionados a seletividade usando esses detectores (CALDWELL; CHALLENGER, 1989; CHRISTOPHERSEN et al., 1987; DAHLSTROM et al., 1977; FELBY, 1979; JOHANSEN et al., 1990; KROGH et al., 1993; HOFMANN et al., 1999; LEIS et al., 2000; MOORE, 1978; WASELS et al., 1989).

Na década de 90, a cromatografia líquida foi proposta na determinação de opiáceos e/ou seus produtos de biotransformação principalmente com finalidade toxico-forense. Entretanto, além de exigir procedimento de purificação bastante demorado e dispendioso, esta técnica mostrou-se pouco sensível na quantificação de opiáceos. Utilizou-se o detector ultravioleta em 210 nm combinado com detector eletroquímico seguido pela quimioluminescência, arranjo de diodo e de fluorescência

(ABBOTT et al, 1987; BOUQUILLON et al., 1992; ROTSHTEYN; WEINGARTEN, 1996; SVENSSON et al., 1995).

Devido a alta potência desses fármacos, a dificuldade analítica obviamente aumenta em baixas concentrações do opióide presente na amostra. Adicionalmente, são requeridos métodos analíticos de alta sensibilidade e seletividade, uma vez que a concentração dos analitos na amostra se reduz rapidamente em função de altas taxas de distribuição, biotransformação e excreção do opióide.

No final dos anos 90, o desenvolvimento de método analítico utilizando a cromatografia a gás – espectrometria de massa veio contribuir nos estudos e controle das drogas de abuso com a comprovação definitiva da estrutura molecular dos opióides através do espectro de massas. Relativamente aos métodos anteriormente descritos, a cromatografia a gás com detector de massas (CG-MS) apresenta a vantagem de alta sensibilidade e seletividade na análise tóxico-forense, permitindo ainda sua aplicação em estudos clínicos de analgesia pós-operatória pela morfina; além do controle na dor intensa nos pacientes com câncer (CHAPMAN et al., 1995; HEISKANEN; KALSO, 1997; HEISKANEN et al., 2000; IONESCU et al., 1989; LEE et al., 1991; WASELS et al., 1989).

Por outro lado, ressalta-se ainda que a detecção por massas é também preferida nos casos de determinação específica da morfina como droga de abuso, uma vez que o espectro de massas fornece a comprovação definitiva, muito importante no laudo de exame emitido com finalidade legal (CONE et al., 1983; DAHLSTROM; PAALZOW, 1975; FRYIRS et al., 1997; GOLBERGER et al., 1993; KROGH et al., 1993; LEIS et al., 2000; SCHUBERTH; SCHUBERTH, 1989; WANG et al., 1994; WASELS et al., 1989; WATSON et al., 1995).

Os métodos cromatográficos com detecção por espectrometria de massas apresentam vantagens sobre os demais detectores, uma vez que tem sido reportada boa sensibilidade e larga linearidade de resposta aos opiáceos. Entretanto, para garantir a sensibilidade requerida na determinação dos opiáceos em fluidos e outras matrizes biológicas, a derivatização dos analitos é obrigatória na cromatografia a gás - espectrometria de massas. Apesar de todas as vantagens apresentadas, a estabilidade dos derivados deve ser considerada uma vez que a maioria dos agentes derivatizantes evidenciam inúmeros problemas relacionados a degradação do derivado da morfina com perda considerável da sensibilidade do método. Relativamente a esse procedimento previamente a análise por CG-MS, uma série de agentes foi empregada tal como o BSFTA (DROST et al., 1984; ROPERO-MILLER et al., 2002, SANTOS et al., 2008) TFA (GOLDBERGER, 1993), PFPA (FRYIRS et al., 1997; KROGH et al., 1993), HFBA (LEIS et al., 2000) metoxamina e anidrido propiônico (MEATHERALL, 2005). O BSFTA se mostrou mais adequado relativamente aos demais agentes, conforme citado por SANTOS et al. (2008) em investigação que incluiu estudo de estabilidade dos fragmentos da morfina e morfina-D3 após 2, 4, 8 e 24 horas da derivatização de CG-MS. Neste estudo, evidenciaram-se fragmentos estáveis no período compreendido entre 2 e 8 horas possibilitando a realização da análise até 8 horas da adição do reagente.

Devido à complexidade da análise, derivatização da morfina e a necessidade de programação de temperatura para garantir a seletividade por CG-MS, a cromatografia líquida - espectrometria de massas é uma boa opção analítica na determinação de opiáceos em matrizes biológicas, excluindo-se assim o problema da estabilidade do derivado no CG-MS.

Adicionalmente, a cromatografia líquida-espectrometria de massas apresenta outra opção que garante a integridade da molécula com a ionização por *eletrospray* ESI-MS (BLANCHET et al., 1999; KATAGI et al., 2001; PACIFICI et al., 1995; SCHANZLE et al., 1999; TYREFORS et al., 1996) ou ainda por *ionspray* pressão atmosférica API-MS (BOGUSZ et al., 1997; TATSUNO et al., 1996, ZUCCARO et al., 1997).

Ressalta-se ainda que a detecção por espectrometria de massas exige procedimentos de purificação das amostras por extração líquido-líquido com solventes orgânicos ou por extração líquido-sólido, empregando os cartuchos de fase sólida disponíveis no mercado. Com referência a preparação da matriz biológica previamente a análise por cromatografia, KROGH et al. (1993) reportaram a utilização de sistema automatizado de purificação aplicado a amostras de plasma; apesar da alta sensibilidade obtida consideram-se como desvantagens o alto custo, além dos problemas surgidos pelas inúmeras lavagens seguidas de enxágües e o tratamento para eliminação de fungos na tubulação e nos sistemas de diluição que são inerentes ao sistema automatizado.

A purificação da matriz biológica através da extração em fase sólida foi empregada inicialmente por DROST et al. (1984) que utilizaram o cartucho BOND ELUT C18, para a determinação de morfina por CG-MS após derivatização com BSTFA, porém a sensibilidade mostrou-se baixa e a linearidade insuficiente (5-200 ng/mL). Posteriormente, uma serie de materiais foram empregados para extração em fase sólida da morfina de matrizes biológicas (GEIER et al., 1996; GOLBERGER et al., 1993; SCHUBERTH & SCHUBERTH, 1989; SVENSSON et al., 2007; WANG et al., 1994; WASELS et al., 1989). Entretanto, nenhum desses métodos alcançou a sensibilidade e a linearidade requeridas nos estudos clínicos. Recentemente,

SANTOS et al. (2008) recomendaram a purificação de amostras de plasma através da extração em fase sólida empregando cartucho BOND ELUT CERTIFY®, 50mg/3mL (VARIAN Incorporated, Lake Forest, CA, USA) uma vez que ótima recuperação foi registrada para os analitos (morfina e morfina-D3, padrão interno) justificando a sensibilidade de 0,2ng/mL (LD), além da larga faixa de linearidade (1-1000ng/mL) obtidas por esses autores. A extração em fase sólida empregando esse cartucho mostrou-se superior e mais adequada do que o procedimento reportado por DROST et al. (1984) com o uso de cartucho BOND ELUT C18® e por ROPERO-MILLER et al. (2002) utilizando cartuchos CSDAU 206 (BRISTOL, PA), após desproteinização de sangue total com metanol. Tal resultado pode ser justificado pela capacidade do cartucho CERTIFY, relativamente aos demais, em concentrar o opióide contido na matriz biológica garantindo alta recuperação para a morfina (SANTOS et al., 2008).

A purificação da amostra biológica através da extração líquido-líquido foi também largamente utilizada em procedimento que precedeu a quantificação da morfina através da cromatografia com detecção por massas (CONE et al., 1983; DAHLSTROM & PAALZOW, 1975; FRYIRS et al., 1997; JONES et al., 1984; LEIS et al., 2000; MEATHERALL et al., 2005; WATSON et al., 1995). Entretanto a maioria desses métodos não alcançou a sensibilidade requerida nos estudos clínicos a partir de doses reduzidas de morfina. Ressalta-se que JONES et al. (1984) analisaram a morfina em estudos de toxicologia forense, e apesar da boa sensibilidade do método, a purificação das amostras se mostrou demorada e muito trabalhosa. FRYIRS et al. (1997) reportaram ainda extração líquido-líquido conferindo ao método analítico boa precisão e linearidade (1-750 ng/mL) bem como alta sensibilidade (0,75 ng/mL), exigindo 1 mL de plasma para o ensaio. No presente estudo através do LC-

MS/MS por ionização de *eletrospray*, modo positivo, utilizou-se 0,6 mL de plasma extraído com mistura constituída por dietiléter e diclorometano, alcançando-se limite de quantificação de 1ng/mL e limite de detecção de 0,2 ng/mL para a morfina em plasma empregando o fentanil como padrão interno.

Por outro lado, MEATHERALL et al. (2005) reportaram a extração líquido-líquido com clorofórmio e trifluorometanol após a precipitação de proteínas com acetonitrila. Nesses estudos, apesar da larga linearidade, a sensibilidade mostrou-se baixa devido a baixa recuperação registrada, da ordem de 50%. Os autores reportaram baixos limites de quantificação, de 10 ng/mL (ROPERO-MILLER et al., 2002) e 50ng/mL (MEATHERALL,1999; MEATHERALL, 2005), respectivamente, inadequados para a quantificação de analitos em estudos clínicos.

Relativamente a escolha do padrão interno, de forma geral, utilizou-se a nalorfina (KROGH et al., 1993; FRYIRS et al., 1997; DAHLSTROM & PAALZOW, 1975) ou a morfina deuterada (DROST et al., 1984; GOLDBERGER et al., 1993; LEIS et al., 2000; MEATHERALL, 2005; ROPERO-MILLER, 2002, SANTOS et al., 2008) como padrão interno para determinação de morfina em matrizes biológicas através da cromatografia com detector de massas. Entretanto, outros produtos como a codeína, quinina, naltrexona, noroximorfona e hidroximorfona foram reportados em trabalhos isolados (PACIFICI et al., 1995; ROTSHTHEYEN & WEINGARTEN, 1996; WIELBO et al., 1993; WRIGHT et al., 1994).

No presente estudo pelo método LG-MS/MS, utilizou-se a coluna analítica C18 XTERRA, a qual apresentou boa resolução e simetria para os picos da morfina e do fentanil (padrão interno), conforme descrito anteriormente por NETRIOVA et al. 2006. Optou-se no presente estudo pela facilidade e reprodutibilidade da eluição isocrática empregando-se a fase móvel constituída por acetonitrila e acetato de

amônio 1M contendo ácido fórmico 0,25% ao invés da mistura de acetonitrila e ácido fórmico para eluição em gradiente proposto por TYREFORS et al. (1996).

Os métodos em LC-MS/MS disponíveis na literatura para estudos clínicos isolados e na maioria toxico-forense utilizam a ionização por eletrospray (BLANCHET et al., 1999; PACIFICI et al., 1995; SCHANZLE et al., 1999; TYREFORS et al., 1996) ou *ion-spray* de pressão atmosférica (ZUCCARO et al., 1997) para a determinação dos metabólitos da morfina (M3G e M6G) em soro ou plasma ou ainda outros fluidos, uma vez que as coletas são efetuadas num período tardio da administração de morfina.

A detecção por massas através da ionização por eletrospray (ESI-MS) tem se mostrado superior aquela obtida por ion-spray de pressão atmosférica (API-MS) uma vez que concentrações da ordem de 1-5 ng/mL foram obtidas através do ESI-MS contra 10-50ng/mL obtidas pelo API-MS (BLANCHET et al., 1999 ; PACIFICI et al., 1995, SCHANZLE et al., 1999, TYREFORS et al., 1996 ; ZUCCARO et al., 1997).

O método validado neste estudo apresentou boa linearidade, precisão, exatidão e LQ semelhante aos resultados reportados anteriormente. Os ciclos de congelamento realizados na validação do presente método evidenciaram boa estabilidade para a morfina em plasma, e estão de acordo com aqueles descritos por LEIS et al., 2000. Ressalta-se ainda que a estabilidade de curta duração para os padrões (morfina e o padrão interno) em solução e em plasma na bancada e a robustez, investigadas no presente estudo para a validação de metodologia analítica, não tiveram parâmetro de comparação uma vez que os métodos reportados não referem esses estudos.

6. CONCLUSÕES

- Com base na validação do método utilizando a cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas através da ionização por *eletrospray*, os parâmetros linearidade, sensibilidade, precisão e exatidão, estabilidade e robustez foram consideradas adequados para a quantificação de morfina em plasma de pacientes no pós-operatório recebendo morfina intravascular.

Capítulo II. MODELAGEM FARMACODINÂMICA DA MORFINA APÓS ADMINISTRAÇÃO POR SISTEMA DE ANALGESIA CONTROLADA PELO PACIENTE NO PÓS-OPERATÓRIO TARDIO DE CIRURGIA REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO.

1. OBJETIVO

Avaliação da influência da circulação extracorpórea e da administração de morfina intratecal no intra-operatório sobre os escores de dor e consumo de morfina no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. ETAPA CLÍNICA

2.1.1. Considerações Éticas

O Protocolo de Pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram aprovados pela Comissão Científica do Instituto do Coração e pelos Comitês de Ética em Pesquisa das Unidades da Universidade de São Paulo envolvidas no presente estudo (FCF/USP e CAPPesq/FMUSP). Ademais, o presente protocolo recebeu auxílio à pesquisa no período de 2003 a 2007 (CNPq nº 301233/2003-9).

2.1.2. Critérios de Elegibilidade dos Pacientes

Foram selecionados pacientes portadores de insuficiência coronária crônica e candidatos à cirurgia eletiva de revascularização do miocárdio com ou sem circulação extracorpórea, internados na enfermaria clínica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, os quais satisfizeram os critérios de elegibilidade descritos a seguir.

2.1.2.1. Critérios de Inclusão

- a) Pacientes de ambos os sexos submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com ou sem circulação extracorpórea com indicação de morfina através de administração intratecal durante o procedimento cirúrgico e ACP (analgesia controlada pelo paciente) no pós-operatório tardio, em adição ao protocolo cirúrgico padronizado no presente estudo (detalhado na Seção 2.3.1.);
- b) Idade entre 18 e 80 anos;
- c) Pacientes com função renal dentro dos limites da normalidade ou portadores de insuficiência renal leve em função da idade e da doença de base, avaliada através do *clearance* de creatinina estimado pelo nomograma de Cockcroft e Gault (COCKCROFT; GAULT, 1976);
- d) Pacientes com funções hepática e endócrina dentro dos limites da normalidade, avaliados através do perfil bioquímico de sangue e urina e perfil hematológico;
- e) Capacidade de ler, entender e fornecer o Consentimento Informado Livre e Esclarecido.

2.1.2.2. Critérios de Exclusão

- a) Contra-indicação para realização de bloqueios locorregionais, incluindo história de coagulopatia prévia, uso de heparina de baixo peso molecular, varfarina, trombolítico ou potentes antiagregantes plaquetários. Não foram excluídos os pacientes que fizeram uso de AAS no pré-operatório;

- b) Pacientes com fração de ejeção de ventrículo esquerdo inferior a 40%, avaliada através de ecocardiograma;
- c) Pacientes com infecção sistêmica ou no local da punção;
- d) Pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos combinados, tais como valvares, carótida ou aneurismectomia;
- e) Pacientes com quaisquer contra-indicações para o uso dos medicamentos empregados neste estudo.

2.1.3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Após definição da indicação cirúrgica, os pacientes foram convidados a participar do presente estudo. Após o processo de consentimento informado, e esclarecimento de todas as dúvidas do paciente ou de seu representante legal, em havendo interesse de participação do estudo, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido previamente aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das Instituições envolvidas no presente estudo (CEPs: FCF/USP, InCor/HCFMUSP e CAPPesq/HCFMUSP), foi assinado e datado pelo paciente ou seu representante legal e pelo investigador clínico.

2.1.4. Seleção de Pacientes

A etapa de seleção de pacientes incluiu a realização de exames laboratoriais, de imagem e a avaliação do risco cirúrgico do pré-operatório.

2.1.4.1. Exames Laboratoriais

Coagulograma

O coagulograma de cada paciente foi avaliado através do tempo (TP) e atividade de protrombina (AP – valor de normalidade acima de 70%).

Avaliação da Função Renal

A função renal foi avaliada através da determinação de uréia sérica (U – valor de normalidade entre 10 e 50 mg/dl) e creatinina sérica (Cr – valor de normalidade entre 0,6 e 1,4 mg/dl). O *clearance* de creatinina (mL/min) foi estimado através do método de PROUGH (PROUGH & FOREMAN, 1989), abaixo descrito, sendo o valor de normalidade para homens de 85 a 125 mL/min e para mulheres, 75 a 115 mL/min.

$$Clearance\ estimado = \frac{(140 - idade) \times Peso(kg)}{72 \times Cr(mg / dL)}$$

Colesterol Total e Frações e Triglicérides

Foram também avaliados no pré-operatório os níveis séricos de triglicérides, colesterol total e as frações LDL e HDL, considerando-se os seguintes valores de normalidade laboratoriais (em mg/dL), Quadro 1.

Quadro 1. Valores de Normalidade Laboratorial (triglicérides, colesterol total e as frações LDL e HDL)

Valores de normalidade mg/dL				
	Ótimo	Limítrofe	Alto	Muito alto
Triglicérides	< 150 mg/dl	150-200	200-499	>500
Colesterol	< 200 mg/dl	200-239	>240	
LDL	< 100 mg/dl (100 – 129)	130 – 159	160-189	>190
HDL	< 40 mg/dl		> 60	

Função Hepática

A função hepática foi avaliada através da determinação de TGO, TGP e Gama GT. Foram incluídos os pacientes com valores laboratoriais inferiores a duas vezes o limite superior de normalidade, referência do laboratório.

Função Endócrina

A função endócrina foi avaliada através da determinação da glicemia.

2.2. Casuística

Foram incluídos prospectivamente no presente estudo sessenta pacientes, os quais previamente assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelas instituições envolvidas (2.1.3.). Destes, um paciente foi excluído após análise estatística preliminar, por apresentar dado *outlier* no parâmetro índice de massa corpórea, havendo afetado a homogeneidade da população investigada.

O estudo final e a análise de dados referem-se a cinquenta e nove (59) pacientes de ambos os sexos, com idade entre 38 e 80 anos, submetidos a revascularização do miocárdio (com ou sem circulação extracorpórea) que receberam infusão contínua de sufentanil (com ou sem morfina intratecal) no intra-operatório (IOP), seguido de morfina ACP no pós-operatório (PO). Todos os pacientes incluídos neste protocolo apresentavam funções renal, hepática e endócrina dentro dos limites da normalidade. Foram excluídos indivíduos portadores de insuficiência cardíaca coronariana, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 40% ou com idade superior a 80 anos.

Os pacientes foram distribuídos em quatro grupos em função da utilização do procedimento de circulação extracorpórea (CEC) e da administração de morfina pela via intratecal durante a cirurgia cardíaca. Segue abaixo a distribuição de pacientes em cada grupo, descritos por número de alocação no estudo.

- **Grupo Anestesia Geral com CEC (G1):** Vinte e dois (22) pacientes submetidos à anestesia geral com circulação extracorpórea (CEC), conforme

seguem os números de alocação: #01, #05, #09, #16, #17, #21, #22, #23, #24, #25, #28, #29, #33, #37, #45, #50, #54, #56, #57, #58, #59, #60.

- **Grupo Anestesia Geral com CEC + Intratecal (G2):** Dezoito (18) pacientes submetidos à anestesia geral + morfina intratecal com circulação extracorpórea (CEC) conforme seguem os números de alocação: #02, #03, #07, #08, #10, #13, #20, #27, #31, #32, #34, #35, #39, #40, #41, #42, #46, #51.
- **Grupo Anestesia Geral sem CEC (G3):** Oito pacientes submetidos à anestesia geral sem circulação extracorpórea (CEC) conforme seguem os números de alocação: #06, #14, #38, #48, #49, #52, #53, #55.
- **Grupo Anestesia Geral sem CEC + Intratecal (G4):** Onze pacientes submetidos à anestesia geral + morfina intratecal sem circulação extracorpórea (CEC) conforme seguem os números de alocação: #04, #11, #12, #15, #18, #19, #26, #30, #36, #43 e #44.

Foram registrados os dados antropométricos, demográficos e cirúrgicos de cada paciente, incluindo sexo, idade, peso, altura, IMC, risco cirúrgico, tempo de cirurgia, tempo de CEC, tempo de intubação orotraqueal (IOT) e dose total de morfina intratecal. Os dados antropométricos e cirúrgicos individuais dos pacientes avaliados neste estudo encontram-se reunidos no Apêndice I.

No período pós-operatório, foram monitorados os parâmetros de medida da dor através da escala análoga visual da dor (EAV) em três momentos (repouso, inspiração profunda e tosse). Ademais, foram registrados dose de morfina ACP,

número de solicitações e ofertas de morfina ACP, utilização de analgesia de resgate e possíveis efeitos adversos da morfina.

2.3. Métodos

2.3.1. Protocolo Cirúrgico

2.3.1.1. Avaliação do Risco Cirúrgico

A avaliação de risco cirúrgico foi realizada segundo os critérios de HIGGINS et al. (1992), abaixo descritos no Quadro 2, considerando-se:

- 0-1 pontos: risco mínimo
- 2-3 pontos: risco baixo
- 4-6 pontos: risco moderado
- 7-9 pontos: risco alto
- > 10 pontos: risco extremo

Quadro 2. Critérios de avaliação do risco cirúrgico

Atributo	Pontuação
Cirurgia de Emergência	6
Creatinina sérica > 1,9	4
Creatinina séria entre 1,4 – 1,9	1
Disfunção de Ventrículo Esquerdo (FE<50)	3
Reoperação	3
Insuficiência Mitral	3
Idade > 75 anos	2
Idade entre 64 e 75 anos	1
Cirurgia Vascular Prévia	2
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	2
Hematócrito < 34%	2
Estenose Aórtica	1
Diabetes com Medicação	1
Coagulopatia	1
Doença Cerebrovascular	1
Peso < 65 Kg	1

Pré-Operatório

No pré-operatório, os pacientes receberam como medicação pré-anestésica Bromazepam ou Midazolam na dose de 0,1 a 0,2 mg.Kg⁻¹ por via oral 30 minutos antes da operação, até a dose máxima de 15 mg. Ao serem admitidos na sala de cirurgia, foram monitorizados com oximetria de pulso e eletrocardiografia contínua com cinco derivações e análise contínua das derivações DII e V5 e do segmento ST. O acesso venoso foi realizado em membro superior com cateter 14 ou 16. A monitorização invasiva da pressão arterial foi realizada através de punção da artéria radial com cateter número 20.

Intra-Operatório

Após a pré-oxigenação, a indução da anestesia foi realizada com sufentanil i.v., na dose de 0,50 µg.Kg⁻¹, etomidato na dose de 0,2 a 0,3 mg.Kg⁻¹, seguido de relaxamento muscular com brometo de pancurônio, dose de 0,1 a 0,2 mg.Kg⁻¹. Foi aplicada ventilação manual sob máscara e intubação orotraqueal com tubo de diâmetro adequado, instalando-se a seguir ventilação controlada mecânica (CICERO EM, Dräger, Alemanha) com volume corrente de 8 a 10 mL.Kg⁻¹, frequência respiratória de 12 inspirações por minuto, relação I:E=1:2 e FiO₂= 0,6 (oxigênio e ar comprimido). Após intubação orotraqueal, iniciou-se a monitorização do ETCO₂. A manutenção da anestesia foi realizada com infusão contínua de sufentanil i.v. na dose de 0,50 µg/Kg/h, associado à isoflurano por via inalatória em concentrações de 0,4 a 0,5% para manutenção da hipnose e relaxamento muscular com doses fracionadas de brometo de pancurônio. Adicionalmente, foi administrada morfina

intratecal na dose de 400 µg nos Grupos 2 e 4. A hipnose foi mantida neste período com propofol em infusão contínua alvo controlada com concentração alvo de 2,5 µg/mL. Após a indução da anestesia procedeu-se à colocação de sensor de temperatura em nasofaringe e à sondagem vesical. A complementação da monitorização hemodinâmica foi realizada por meio da introdução de cateter de duplo lúmen ou cateter de Swan-Ganz, conforme a indicação do caso, através de punção em veia jugular interna direita.

A antibioticoprofilaxia foi realizada com três doses de cefuroxima (1,5 g 12/12 horas no início da cirurgia, início do pós-operatório imediato e no 1º dia do pós-operatório tardio). Todos os pacientes receberam difenidramina na dose de 25 mg, ranitidina na dose de 50 mg e metilprednisolona 1g após a indução da anestesia geral.

Foram colhidas glicemias capilares no trans-operatório com aparelho DEXTROSTIX® (BAYER DIAGNOSTICOS SA, São Paulo, Brasil), em três momentos: na indução, antes da entrada em CEC e após a saída de CEC. Em caso de hiperglicemia, esta foi tratada com insulina regular de acordo com o seguinte protocolo: 200–250mg%: 5 UI; 251–300mg%: 10 UI e acima de 300mg%: 15 UI.

Também foram colhidas gasometrias arteriais no pré-operatório, após acesso arterial, após a indução da anestesia, ao final da cirurgia, no pós-operatório imediato (POI), no primeiro dia pós-operatório (1ºPO) e no segundo dia pós-operatório (2ºPO) para avaliação da relação PaO_2/FiO_2 .

A infusão de sufentanil foi suspensa no momento do término da sutura da pele, sendo então instalada bomba de infusão intravenosa de morfina controlada

---

pelo paciente (ACP). O equipamento utilizado e protocolo de administração de analgesia controlada pelo paciente adotados no presente estudo encontram-se descritos na Seção 2.3.2.

Pós-Operatório

Ao término da cirurgia reduziu-se a infusão de propofol até a obtenção de níveis plasmáticos ao redor de 1 µg/mL, para manutenção da sedação até a indicação de extubação traqueal. A extubação foi realizada quando os pacientes atingiram todos os critérios de extubação, a seguir descritos: paciente responsivo ao comando verbal, saturação periférica maior que 94% em FIO₂ equivalente a 40%, frequência respiratória inferior a 20 ipm, pH sanguíneo superior a 7,3, temperatura superior a 36°C, drenagem inferior a 100 mL/h e com estabilidade hemodinâmica, ou seja, sem necessidade de grande suporte inotrópico e com ausência de arritmias incontroláveis.

Os parâmetros monitorados no período pós-operatório encontram-se descritos na Seção 2.4.1.(Variáveis).

2.3.2. Analgesia Controlada pelo Paciente (ACP)

No presente estudo, foi utilizada bomba de infusão intravenosa de morfina controlada pelo paciente (ACP), Laboratórios Abbott, (ABBOTT, Illinois, USA), vide Figura 6. Conforme previamente descrito na Seção 2.3.1., a bomba de infusão ACP foi instalada no momento da sutura da pele.

Figura 6. Dispositivo de Analgesia Controlada pelo Paciente (ACP) Laboratórios Abbott, (ABBOTT, Illinois, USA).

A bomba de infusão de morfina ACP foi programada para administração de dose inicial de morfina em *bolus* de 1 mg, seguida de doses pré-determinadas de morfina em *bolus* de 1 mg solicitadas pelo paciente, livre demanda, com intervalo de dose de 5 minutos, até limite de 40 mg em 4 horas, conforme descrito no Quadro 3 . É importante ressaltar que a programação de infusão contínua de 1 a 2 mL.h⁻¹, constante no Protocolo ACP Padronizado na Instituição, não foi adotada no presente

estudo, de forma a excluir interferências na avaliação da demanda de morfina diretamente solicitada pelo paciente.

Quadro 3. Protocolo de Administração de Morfina ACP-IV (100 mL)

Solução Salina de Sulfato de Morfina 0,5 mg/mL Preparação de 100 mL de Solução	
Sulfato de morfina 1% (100 mg)	5 mL
Solução fisiológica 0,9%	95 mL
Parâmetros da bomba de ACP	
Dose de ataque	2,0 mL
<i>Bolus</i> de ACP	2,0 mL
Intervalo de bloqueio ou travamento (<i>lock-out</i>)	5 min

Avaliou-se o consumo cumulativo de morfina nos quatro grupos nas primeiras 36 horas de pós-operatório.

2.4. ETAPA ESTATÍSTICA

2.4.1. Variáveis

2.4.1.1. Variáveis Independentes

A Circulação Extracorpórea e a Administração de Morfina Intratecal foram as variáveis independentes do presente estudo.

2.4.1.2. Variáveis Dependentes

A influência das variáveis independentes foi avaliada nas seguintes variáveis dependentes: intensidade da dor no pós-operatório, consumo de morfina ACP, tempo de cirurgia, tempo de IOT, sonolência, número de solicitações de ACP, número de ofertas de ACP, ocorrência de efeitos adversos, e utilização de analgésico de resgate em até 36 horas após o término da cirurgia.

Intensidade da Dor no Pós-Operatório: A intensidade da dor torácica no pós-operatório foi avaliada no repouso, inspiração profunda e na tosse, das escalas análogo-visual nos tempos 3, 6, 12, 18, 24 e 36 horas após o término da cirurgia. Na avaliação pela Escala Análoga Visual, a dor foi mensurada com régua na escala de 0 a 10 (0 : sem dor, e 10: a pior dor imaginável), sendo o paciente solicitado a quantificar sua dor por uma nota dentro desta escala (AMARAL et al., 1999).

Consumo de Morfina ACP: O consumo acumulado de morfina ACP (em mg) foi anotado do visor do equipamento de ACP nos tempos 3, 6, 12, 18, 24 e 36 horas após o término da cirurgia.

Número de Ofertas/Solicitações de Morfina ACP: O número de ofertas/solicitações de morfina ACP foi anotado do visor do equipamento de ACP nos tempos 3, 6, 12, 18, 24 e 36 horas após o término da cirurgia.

Tempo de Cirurgia: Foi coletado o tempo de cirurgia (em minutos) de todos os pacientes.

Tempo de IOT: O tempo de extubação (em minutos) foi avaliado em todos os pacientes.

Depressão Respiratória: A depressão respiratória foi monitorada através da saturação de O₂ mensurada por espirometria no período basal e nos tempos 3, 6, 12, 18, 24 e 36 horas após o término da cirurgia.

Efeitos adversos associados à Morfina: Os efeitos adversos associados à morfina (náusea, vômito, prurido) foram avaliados no pós-operatório imediato, 1° PO e 2°PO.

Consumo de Analgésico de Resgate (dipirona) no Pós-Operatório: O consumo em gramas do analgésico de resgate dipirona foi avaliado no POI, 1° PO e 2°PO.

2.4.1.3. Variáveis de Homogeneidade

A homogeneidade foi avaliada através da comparação intergrupos quanto à idade, peso, IMC, sexo, tipo de cirurgia, risco cirúrgico avaliado no pré-operatório e tipo e quantidade de drenos.

2.4.2. Métodos Estatísticos

As análises estatísticas foram realizadas através da utilização dos softwares *Microsoft Excel 2002* (Microsoft Corporation, USA), *GraphPad InStat versão 2.0* (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA), e *GraphPad Prism for Windows versão 5.0* (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

Foi realizado teste de Kolmogorov-Smirnov para análise da distribuição dos dados antropométricos dos quatro grupos. Considerando-se que foi obtida distribuição gaussiana, os quatro grupos foram comparados quanto ao sexo, risco cirúrgico, característica dos drenos e às médias e desvios-padrão dos dados antropométricos utilizando-se de análise de variância simples ANOVA (*one-way ANOVA*), seguido de teste de Barlett, e pós-teste de Tukey, caso fosse observado p interior a 0,05. Foi considerado índice de significância de 95% ($p < 0,05$).

A comparação da intensidade da dor pós-operatória e do consumo de morfina intragrupos foi avaliada através de Teste de Friedman e a comparação intergrupos foi realizada através de análise de variância simples ANOVA (*one-way ANOVA*), aplicando-se Teste de Kruskal-Wallis. Em seguida, para os parâmetros que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, foi aplicado Teste de Dunn, avaliação entre grupos, dois a dois, para investigação da influência de cada intervenção sobre o resultado obtido. O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5%. Todos os testes foram bicaudais.

3. RESULTADOS

3.1. CASUÍSTICA

População estudada

Os dados referentes ao sexo, às médias e desvios-padrão dos parâmetros idade, peso, altura e índice de massa corpórea dos pacientes avaliados nos quatro grupos de pacientes, bem como a comparação estatística entre os grupos encontram-se na Tabela 6; os dados populacionais de todos os pacientes incluídos encontram-se reunidos na Tabela 7 e os dados individuais, no item “Material e Métodos/Casuística”.

Tabela 6. Dados Demográficos e Pré-Cirúrgicos: Análise comparativa dos grupos de pacientes investigados (n = 59)

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Teste Estatístico
	Geral	Intratecal	Geral	Intratecal	(p)
	com CEC	com CEC	sem CEC	sem CEC	
N	22	18	8	11	
Sexo*					Qui-Quadrado
Masculino	20	15	4	8	0,37
Feminino	2	3	4	3	
Idade (anos)*					One Way ANOVA e Teste de Bartlett
Média (± DP)	62,09 ± 11,43	61,11 ± 7,51	59,88 ± 9,10	67,91 ± 10,47	0,25
Mediana	64,00	60,50	62,50	69,00	
Peso (Kg)*					One Way ANOVA e Teste de Bartlett
Média (± DP)	74,70 ± 12,90	66,30 ± 9,90	72,90 ± 10,90	69,40 ± 12,00	0,15
Mediana	72,80	66,00	70,80	67,60	
Altura (m)*					One Way ANOVA e Teste de Bartlett
Média (± DP)	1,66 ± 0,09	1,64 ± 0,09	1,62 ± 0,09	1,62 ± 0,07	0,58
Mediana	1,65	1,65	1,60	1,63	
IMC (Kg/m²)*					One Way ANOVA e Teste de Bartlett
Média (± DP)	26,98 ± 2,89	24,59 ± 2,76	27,73 ± 4,29	26,32 ± 3,05	0,06
Mediana	27,11	24,45	27,07	26,26	
Risco Cirúrgico*					
0-1	14	9	5	2	Qui-Quadrado
2-3	2	6	1	6	0,11
4-6	4	1	0	2	
7-9	2	1	2	1	
> 9	0	1	0	0	
Tipo de Dreno*					
Mediano	20	17	8	7	Qui-Quadrado
Pleural Direito	4	4	1	7	0,23
Pleural Esquerdo	22	15	8	9	

Significância estatística, $p < 0,05$; variância não equivalente, dados não pareados.

*Não houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos.

Os quatro grupos estudados foram comparáveis em relação ao peso, altura, idade, sexo, índice de massa corpórea, risco cirúrgico e tipo e quantidade de drenos, Tabela 6.

Tabela 7. Caracterização dos pacientes avaliados no estudo (n = 59)

	Sexo	Idade (anos)	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (Kg/m²)
Média	M=47 F=12	62.58	70.90	1.64	26.23
Mediana	NAP	64.00	69.60	1.64	26.01
DP	NAP	10.00	11.89	0.09	3.23
Vmáx	NAP	80.00	100.00	1.87	36.57
Vmin	NAP	38.00	48.00	1.50	18.81
IC 95%	NAP	2.55	3.03	0.02	0.82
LI IC 95%	NAP	60.03	67.87	1.62	25.40
LS IC 95%	NAP	65.13	73.93	1.66	27.05

Abreviaturas

NAP: Não Aplicável

M- sexo masculino   F – sexo feminino

3.2. CONSUMO TOTAL DE MORFINA ACP

O consumo total de morfina nos períodos 3, 6, 12, 18, 24 e 36 horas após a instalação da bomba de morfina ACP foi comparado nos quatro grupos de pacientes investigados (Tabela 8 e Figura 7).

Tabela 8. Consumo total de morfina (valores expressos em medianas, e valores mínimo e máximo obtidos na população).

	3h	6h	12h	18h	24h	36h
Consumo Acumulado de Morfina (mg)						
N	5	19	40	51	52	59
Geral com CEC	0,0 (0-6)	0,0 (0-21)†	5,0 (0-36)†	17,5 (2-48)†D	24,0 (3-60)†D	31,5 (5-94)†
Geral + Intratecal com CEC	0,0 (0-0)	0,0 (0-12)†	3,0 (0-40)†	8,0 (0-42)†	11,0 (2-43)†	22,5 (6-55)†
Geral sem CEC	0,0 (0-1)	1,5 (0-13)†	8,0 (0-23)†	12,5 (0-35)†	24,5 (2-48)†D	30,5 (3-62)†
Geral + Intratecal sem CEC	0,0 (0-6)	0,0 (0-12)†	3,0 (0-27)†	3,0 (0-29)†D	7,0 (0-35)†D	14,0 (6-72)†
P (Kruskal-Wallis)	N.A.	0,2662	0,5490	0,0092*	0,0022*	0,00401*

Abreviaturas: NAP: Não Aplicável (Não recomendado pelo software). Geral = Anestesia Geral; CEC: circulação extracorpórea; ACP: bomba de morfina controlada pelo paciente.

(*): **Comparação Intergrupos (Significância Estatística $P < 0,05$, dados não pareados)**, Teste de Kruskal-Wallis

(D): **Pós-Teste de Comparação Intergrupos (Significância Estatística $P < 0,05$, dados não pareados)**, Teste de Comparação Múltipla de Dunn

(†): **Comparação Intragrupos $P < 0,05$ função do tempo versus basal (3ª hora) pelo teste de Friedman.**

Figura 7. Consumo Acumulado de Morfina ACP (mediana ± interquartil)

(*): $p < 0,05$.

A avaliação do **Consumo de Morfina ACP Acumulado** intergrupos, realizada através do teste de Kruskal-Wallis evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos momentos 18 ($p = 0,0092$), 24 ($p = 0,0022$) e 36 horas do pós-operatório ($p = 0,0401$). Os grupos foram então comparados dois a dois através de Teste de Dunn para investigação da influência de cada intervenção sobre o resultado obtido. Os resultados estão a seguir descritos:

- No momento **18 horas** após o término da cirurgia, o consumo acumulado de morfina ACP se mostrou significativamente superior no grupo Anestesia Geral com CEC (Mediana = 17,5 mg) em relação ao grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC (Mediana = 3,0 mg), $p = 0,0092$, sugerindo que a administração de morfina intratecal no intra-operatório na ausência de CEC seja responsável pelo menor consumo de morfina no pós-operatório,

indicando menores escores de dor no pós-operatório para os pacientes com morfina intratecal e sem CEC.

- No momento **24 horas**, o consumo acumulado de morfina foi significativamente superior nos grupos Anestesia Geral com CEC (Mediana = 24,0 mg) e Anestesia Geral sem CEC (Mediana = 24,5 mg) em relação ao grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC (Mediana = 7,0 mg), $p = 0,0022$, sugerindo que a administração de morfina intratecal no intra-operatório seja responsável pelo menor consumo de morfina no pós-operatório, indicando menores escores de dor no pós-operatório para os pacientes com morfina intratecal.
- O Teste de Dunn não evidenciou diferenças estatisticamente significativas nas comparações entre os outros grupos.

3.3. Intensidade da Dor EAV

A intensidade da dor EAV (repouso, respiração profunda e tosse) nos períodos 3, 6, 12, 18, 24 e 36 horas após a instalação da bomba de morfina ACP foi comparada nos quatro grupos de pacientes investigados (Tabela 9 e Figura 8).

Tabela 9. Intensidade da Dor EAV no período pós-operatório (valores expressos em medianas, e valores mínimo e máximo obtidos na população).

	3h	6h	12h	18h	24h	36h
Dor EAV Repouso						
N	8	46	52	59	58	58
Geral com CEC	N.A.	0,0 (0-6)†	0,0 (0-10)†	0,5 (0-6)†D	0,5 (0-8)†	0,0 (0-5)†
Geral + Intratecal com CEC	N.A.	0,0 (0-2)†	0,0 (0-1)†	0,0 (0-2)†D	0,0 (0-3)†	0,0 (0-4)†
Geral sem CEC	N.A.	0,0 (0-10)†	1,0 (0-9)†	0,0 (0-9)†	3,0 (0-5)†	0,5 (0-5)†
Geral + Intratecal sem CEC	N.A.	0,0 (0-3)†	0,0 (0-1)†	0,0 (0-0)†D	0,0 (0-6)†	0,0 (0-6)†
P (Kruskal-Wallis)	N.A.	0,2882	0,0320*	0,0002*	0,0132*	0,0992
Dor EAV Inspiração Profunda						
Geral com CEC	N.A.	0,0 (0-8)†	3,0 (0-10)†	4,0 (0-8)†D	4,0 (0-9)†	3,0 (0-9)†
Geral + Intratecal com CEC	N.A.	0,0 (0-4)†	0,5 (0-6)†	0,0 (0-6)†D	1,5 (0-7)†	1,5 (0-6)†
Geral sem CEC	N.A.	1,0 (0-10)†	2,0 (0-10)†	2,0 (0-10)†	5,0 (0-8)†	5,0 (1-7)†
Geral + Intratecal sem CEC	N.A.	0,0 (0-5)†	1,0 (0-5)†	1,0 (0-2) †D	2,0 (0-8)†	1,5 (0-5)†
P (Kruskal-Wallis)	N.A.	0,4870	0,0664	0,0008*	0,0243*	0,0447*
Dor EAV Tosse						
Geral com CEC	N.A.	0,0 (0-10)†	3,0 (0-8)†D	5,0 (0-8)†D	4,5 (0-9)†D	3,0 (0-8)†
Geral + Intratecal com CEC	N.A.	0,0 (0-4)†	0,0 (0-8)†D	0,5 (0-8)†D	0,0 (0-5)†D	0,5 (0-6)†
Geral sem CEC	N.A.	1,0 (0-10)†	2,0 (0-10)†	3,0 (0-9)†	5,5 (0-8)†D	4,0 (0-8)†
Geral + Intratecal sem CEC	N.A.	0,0 (0-8)†	1,0 (0-5)†	1,0 (0-4)†D	3,5 (0-10) †	2,0 (0-10) †
P (Kruskal-Wallis)	N.A.	0,2529	0,0219*	0,0047*	0,0026*	0,0699

Abreviaturas: NAP: Não Aplicável (Não recomendado pelo software). Geral = Anestesia Geral; CEC: circulação extracorpórea; ACP: bomba de morfina controlada pelo paciente.

(*): **Comparação Intergrupos (Significância Estatística $P < 0,05$, dados não pareados)**, Teste de Kruskal-Wallis

(D): **Pós-Teste de Comparação Intergrupos (Significância Estatística $P < 0,05$, dados não pareados)**, Teste de Comparação Múltipla de Dunn

(†): **Comparação Intragrupos $P < 0,05$ função do tempo versus basal (6ª hora) pelo teste de Friedman.**

As avaliações intergrupos da **Intensidade da Dor EAV no repouso, inspiração profunda e tosse** foram realizadas através do teste de Kruskal-Wallis. Em seguida, para os parâmetros que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, foi aplicado Teste de Dunn, avaliação entre grupos, dois a dois, para investigação da influência de cada intervenção sobre o resultado obtido (Tabela 9 e Figura 8).

A avaliação intergrupos da **Intensidade da Dor EAV no repouso** evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos momentos 12 ($p=0,0320$), 18 ($p=0,0002$) e 24 horas do pós-operatório ($p=0,0132$).

- No momento **18 horas**, o Anestesia Geral com CEC (G1) evidenciou Intensidade da Dor EAV no repouso significativamente maior que o Grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC (G4), $p < 0,05$. Neste mesmo momento, também observado que o Grupo Geral com CEC (G1) apresentou Intensidade da Dor EAV no repouso significativamente maior que o Grupo Anestesia Geral + Intratecal com CEC (G2), $p < 0,01$. Tais dados indicam que a administração de morfina intratecal no intra-operatório exerça maior influência no índice de dor no repouso no pós-operatório. Sugere-se melhor alívio da dor pós-operatória no repouso para os pacientes com morfina intratecal (Grupos 2 e 4). Não se registrou resultado conclusivo sobre a influência da CEC na Intensidade da Dor EAV repouso, visto que o Teste de Dunn não evidenciou diferenças significativas entre os Grupos 2 e 4.
- O Teste de Dunn não evidenciou diferenças estatisticamente significativas nas comparações entre os outros grupos no parâmetro Dor no repouso.

Com relação à análise da **Intensidade da Dor EAV na inspiração profunda**, foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos momentos 18 ($p=0,0008$), 24 ($p=0,0243$) e 36 horas do pós-operatório ($p=0,0447$).

- No momento **18 horas**, o Grupo Anestesia Geral com CEC (G1) evidenciou Intensidade da Dor EAV na inspiração profunda significativamente maior que o Grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC (G4), $p < 0,01$. Neste mesmo momento, também observado que o Grupo Anestesia Geral com CEC (G1) apresentou Intensidade da Dor EAV na inspiração profunda significativamente maior que o Grupo Anestesia Geral + Intratecal com CEC (G2), $p < 0,01$. Tais dados indicam que a administração de morfina intratecal no intra-operatório tenha maior influência no menor índice de dor na inspiração profunda no pós-operatório, sugerindo melhor alívio da dor pós-operatória na inspiração profunda para os pacientes com morfina intratecal (Grupos 2 e 4) no intra-operatório. Não houve resultados conclusivos sobre a influência da CEC na Intensidade da Dor EAV inspiração profunda, visto que o Teste de Dunn não evidenciou diferenças significativas entre os Grupos 2 e 4.
- O Teste de Dunn não evidenciou diferenças estatisticamente significativas nas comparações entre os outros grupos no parâmetro Dor na inspiração profunda.

Já a avaliação intergrupos da **Intensidade da Dor EAV ao tossir** evidenciou diferença estatisticamente significativa nos momentos 12 ($p=0,0219$), 18 ($p=0,0047$) e 24 horas do pós-operatório ($p=0,0026$). Os grupos foram então comparados dois a

dois através de Teste de Dunn para investigação da influência de cada intervenção sobre o resultado obtido. Os resultados estão descritos a seguir:

- Nos momentos **12, 18 e 24 horas**, o Grupo Anestesia Geral com CEC (G1), evidenciou Intensidade da Dor EAV ao tossir significativamente maior que o Grupo Anestesia Geral + Intratecal com CEC (G2), $p < 0,05$;
- No momento **18 horas**, o Grupo Anestesia Geral com CEC (G1), evidenciou Intensidade da Dor EAV ao tossir significativamente maior que o Grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC (G4), $p < 0,05$;
- No momento **24 horas**, o Grupo Anestesia Geral sem CEC (G3), evidenciou Intensidade da Dor EAV ao tossir significativamente maior que o Grupo Anestesia Geral + Intratecal com CEC (G2), $p < 0,05$;
- Tais resultados indicam que a administração de morfina intratecal seja responsável pela menor Intensidade da Dor EAV ao Tossir no pós-operatório, sugerindo melhor alívio da dor pós-operatória ao Tossir para os pacientes com morfina intratecal. Não houve resultado conclusivo sobre a influência da CEC na Intensidade da Dor EAV ao tossir, visto que o Teste de Dunn não evidenciou diferenças significativas entre os Grupos 2 e 4;
- O Teste de Dunn não evidenciou diferenças estatisticamente significativas nas comparações entre os outros grupos no parâmetro Dor ao tossir.

Figura 8. Intensidade da Dor EAV no Repouso, Inspiração Profunda e Tosse (mediana $\pm$ interquartil), (*): $p < 0,05$.

3.4. DOSES TOTAIS DE MORFINA ACP, MORFINA INTRATECAL, TEMPO DE CIRURGIA E TEMPO DE EXTUBAÇÃO NO PÓS-OPERATÓRIO

As doses totais de morfina ACP, morfina intratecal, tempo de cirurgia, tempo de circulação extracorpórea e tempo de extubação no pós-operatório para os quatro grupos de pacientes investigados são evidenciadas na Tabela 10 e na .

Tabela 10. Doses totais de morfina ACP, tempo de cirurgia, tempo de CEC e tempo de extubação no pós-operatório (valores expressos em médias $\pm$ EPM e medianas, valores mínimo e máximo obtidos na população).

	Grupo 1 Geral Com CEC	Grupo 2 Intratecal com CEC	Grupo 3 Geral sem CEC	Grupo 4 Intratecal sem CEC	P
N	22	18	8	11	
Dose Total de Morfina ACP (mg)					
Mediana (max-min)	31,5 (5-94)	22,5 (6-55)	30,5 (3-62)	14,0 (6-72)	Kruskal-Wallis 0,0401*
Dose Total de Morfina Intratecal (ug)					
Mediana (max-min)	0,0 (0-0)	400,0 (400-400)	0,0 (0-0)	400,0 (400-400)	N.A. (Intervenção)
Duração da Cirurgia (min)					
Mediana (max-min)	372,5 (300-630)	380,0 (240-540)	342,5 (200-420)	480,0 (210-750)	Kruskal-Wallis 0,3805
Tempo CEC (min)					
Mediana (max-min)	92,5 (55-150)	85,0 (55-210)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	Mann Whitney (G1 versus G2) 0,3695
Tempo EXT (min)					
Mediana (max-min)	356,0 (155-1080)	295,0 (110-690)	315,0 (120-750)	400,0 (135-1095)	Kruskal-Wallis 0,6522

Abreviaturas: NA: Não Aplicável. Geral = Anestesia Geral; CEC: circulação extracorpórea; ACP: bomba de morfina controlada pelo paciente; EXT: tempo de extubação, registrado em minutos, após o término da cirurgia.

(*): **Comparação Intergrupos (Significância Estatística $P < 0,05$, dados não pareados)**, Teste de Kruskal-Wallis

Tabela 11. Tempo de extubação no pós-operatório (expressos em números absolutos e porcentagens, valores acumulados de 3 a 18 horas do pós-operatório).

	N	3h	6h	12h	18h
Geral com CEC	22	3 (13,6%)	11 (50,0%)	20 (90,9%)	22 (100,0%)
Geral + Intratecal com CEC	18	3 (16,7%)	13 (72,2%)	18 (100,0%)	18 (100,0%)
Geral sem CEC	8	1 (12,5%)	5 (62,5%)	7 (87,5%)	8 (100,0%)
Geral + Intratecal sem CEC	11	3 (27,3%)	5 (45,5%)	8 (72,3%)	11 (100,0%)
Total	59	10 (17,0%)	34 (57,6%)	53 (89,8%)	59 (100,0%)

De forma geral, a dose requerida da morfina ACP para analgesia é da ordem de vinte a trinta vezes maior do que a morfina intratecal, em ambos os grupos de pacientes; tal fato pode ser explicado pela morfina intra-operatória ser aplicada diretamente no receptor.

Conforme previamente discutido no Item 3.2, o Teste de Kruskal-Wallis (Significância Estatística $P < 0,05$) evidenciou diferença estatisticamente significativa no **Consumo de Morfina ACP** entre os quatro grupos de pacientes. No entanto, o pós-teste de Dunn, dois a dois, utilizado para investigação a influência de cada intervenção sobre os resultados do Teste de Kruskal-Wallis, não evidenciou diferenças significativas entre os grupos.

O tempo de cirurgia mostrou-se semelhante nos quatro grupos de pacientes, bem como o tempo de extubação não mostrou diferença significativa entre os grupos, ambos avaliados através do Teste de Kruskal-Wallis (Significância Estatística $P < 0,05$). Tal fato se deve à alta variabilidade interindividual ocorrida para ambos os parâmetros.

O tempo de CEC foi também comparado entre os Grupos 1 e 2, para avaliação da influência da administração de morfina intratecal no intra-operatório, através do Teste U de Mann-Whitney (Significância Estatística $P < 0,05$). Não foi observada diferença significativa entre os grupos.

3.5. DOSE TOTAL DE MORFINA ACP, NÚMERO DE SOLICITAÇÕES DE ACP E NÚMERO DE OFERTAS DE ACP

A dose total de morfina ACP, número de solicitações de ACP e número de ofertas de ACP no pós-operatório para os pacientes dos grupos anestesia geral + intratecal com CEC e anestesia geral + intratecal sem CEC são referidos na Tabela 12.

Tabela 12. Dose total de morfina ACP, número de solicitações de ACP e número de ofertas de ACP no pós-operatório (valores expressos em médias $\pm$ EPM e medianas, valores mínimo e máximo obtidos na população).

	Grupo 1 Geral com CEC	Grupo 2 Intratecal com CEC	Grupo 3 Geral Sem CEC	Grupo 4 Intratecal sem CEC	P
N	22	18	8	11	
Dose Total de Morfina ACP (mg)					
Média ($\pm$ EPM)	35,59 $\pm$ 4,89	24,39 $\pm$ 3,22	34,38 $\pm$ 6,90	19,64 $\pm$ 5,58	Kruskal-Wallis
Mediana (max-min)	31,5 (5-94)	22,5 (6-55)	30,5 (3-62)	14,0 (6-72)	0,0401*
Número de Solicitações de ACP					
Média ($\pm$ EPM)	195,59 $\pm$ 72,88	64,33 $\pm$ 20,66	79,25 $\pm$ 21,06	33,46 $\pm$ 11,73	Kruskal-Wallis
Mediana (max-min)	79,00 (6-1532)D	30,50(7-373)	58,00 (5-176)	17,00 (8-142)D	0,0249*
Número de Ofertas de ACP					
Média ($\pm$ EPM)	35,59 $\pm$ 4,89	24,39 $\pm$ 3,22	34,38 $\pm$ 6,90	19,64 $\pm$ 5,58	Kruskal-Wallis
Mediana (max-min)	31,5 (5-94)	22,5 (6-55)	30,5 (3-62)	14,0 (6-72)	0,0401*

Abreviaturas: Geral = Anestesia Geral; CEC: circulação extracorpórea; ACP: bomba de morfina controlada pelo paciente.

(*): **Comparação Intergrupos (Significância Estatística $P < 0,05$, dados não pareados)**, Teste de Kruskal-Wallis

A comparação do **Consumo Total de Morfina ACP, Número de Solicitações de Morfina ACP e Número de Ofertas de Morfina ACP** entre os quatro grupos de pacientes investigados, realizada através do teste de Kruskal-

---

Wallis (análise comparativa das medianas) evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,0401$; $0,0249$; $0,0401$) respectivamente para os parâmetros supracitados. Estes foram então comparados dois a dois através de Teste de Dunn para investigação da influência de cada intervenção sobre o resultado obtido.

O Teste de Dunn evidenciou que os pacientes do Grupo Anestesia Geral com CEC (G1) tiveram **Número de Solicitações de Morfina ACP** significativamente maior que o Grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC (G4), $p < 0,05$, sugerindo que a administração de morfina intratecal e a ausência de circulação extracorpórea resulte em menores escores de dor no pós-operatório.

O Pós-Teste de Dunn não evidenciou diferença significativa entre os grupos para os parâmetros **Consumo Total de Morfina ACP** e **Número de Ofertas de Morfina ACP**, não sendo possível identificar a intervenção responsável pela diferença intergrupos supracitada, identificada no Teste de Kruskal-Wallis.

3.6. EFEITOS ADVERSOS ASSOCIADOS À MORFINA NO PÓS-OPERATÓRIO

A ocorrência de efeitos adversos associados à morfina (náusea, vômito, prurido, retenção urinária e depressão respiratória) foi avaliada no pós-operatório imediato, 1° PO e 2°PO e comparada entre quatro grupos de pacientes (Tabela 13).

Tabela 13. Efeitos adversos associados à morfina no pós-operatório imediato, 1° PO e 2°PO. Resultados populacionais expressos em número absoluto (n) e porcentagem (%).

	Grupo 1 Geral com CEC	Grupo 2 Intratecal com CEC	Grupo 3 Geral Sem CEC	Grupo 4 Intratecal sem CEC	P
N	22	18	8	11	Qui- Quadrado
Náusea	3 (13,6%)	2 (11,1%)	0 (0,0%)	3 (27,3%)	0.7947
Vômito	3 (13,6%)	2 (11,1%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	0.9545
Prurido	0 (0,0%)	3 (16,7%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	0.0022*
Retenção Urinária	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N.A.
Depressão Respiratória	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N.A.

Abreviaturas: NAP: Não Aplicável (Não recomendado pelo software). Geral = Anestesia Geral; CEC: circulação extracorpórea; ACP: bomba de morfina controlada pelo paciente.

(*): **Comparação Intergrupos (Significância Estatística $P < 0,05$, dados não pareados)**, Teste de Qui-Quadrado

A avaliação dos efeitos adversos associados à morfina foi realizada através da análise comparativa intergrupos do número de ocorrência dos eventos de

náusea, vômito, prurido, retenção urinária e depressão respiratória no pós-operatório através do Teste de Qui-Quadrado (Significância Estatística $p < 0,05$, dados não pareados). A comparação intergrupos evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos para o evento prurido. Os Grupos Anestesia Geral + Intratecal com CEC (G2) e Geral + Intratecal sem CEC (G4) apresentaram ocorrência de prurido significativamente maior que nos demais grupos, sugerindo que a administração de morfina intratecal no intra-operatório tenha contribuído para a ocorrência de prurido no pós-operatório.

3.7. CONSUMO DE ANALGÉSICO DE RESGATE NO PÓS-OPERATÓRIO

A análise comparativa da intensidade da dor pós-operatória intergrupos também incluiu a avaliação do consumo de analgésico de resgate (dipirona) no pós-operatório imediato (POI), no primeiro dia pós-operatório (1°PO) e no segundo dia pós-operatório (2°PO) nos quatro grupos de pacientes investigados (Tabela 14).

Tabela 14. Consumo de analgésico de resgate (dipirona, g) no pós-operatório (valores expressos em médias $\pm$ EPM e medianas, valores mínimo e máximo obtidos na população).

	Grupo 1 Geral com CEC	Grupo 2 Intratecal com CEC	Grupo 3 Geral sem CEC	Grupo 4 Intratecal sem CEC	P
N	22	18	8	11	
# de pacientes que requereu analgesia de resgate	9	9	4	5	Qui-Quadrado 0.9989
POI					
Média ($\pm$ EPM)	0,82 $\pm$ 0,25	0,44 $\pm$ 0,20	0,75 $\pm$ 0,37	0,55 $\pm$ 0,28	Kruskal-Wallis
Mediana (max-min)	0,00 (0-4)	0,00 (0-2)	0,00 (0-2)	0,00 (0-2)	0.7328
1 PO					
Média ($\pm$ EPM)	0,73 $\pm$ 0,38	0,78 $\pm$ 0,40	1,00 $\pm$ 0,53	0,55 $\pm$ 0,28	Kruskal-Wallis
Mediana (max-min)	0,00 (0-8)	0,00 (0-6)	0,00 (0-4)	0,00 (0-2)	0.8631
2 PO					
Média ($\pm$ EPM)	0,18 $\pm$ 0,18	0,56 $\pm$ 0,27	1,25 $\pm$ 0,84	0,18 $\pm$ 0,18	Kruskal-Wallis
Mediana (max-min)	0,00 (0-4)	0,00 (0-4)	0,00 (0-6)	0,00 (0-2)	0.2844

Abreviaturas: NAP: Não Aplicável (Não recomendado pelo software). Geral = Anestesia Geral; CEC: circulação extracorpórea; ACP: bomba de morfina controlada pelo paciente, POI: pós-operatório imediato, 1PO: primeiro dia pós-operatório, 2 PO: segundo dia pós-operatório. *Não houve diferença significativa entre os grupos

---

Primeiramente, foi realizada a comparação do número total de pacientes que requereu analgesia de resgate (dipirona) no pós-operatório através do Teste de Qui-Quadrado (Significância Estatística $p < 0,05$, dados não pareados). A aplicação do Teste de Qui-Quadrado não evidenciou diferença significativa entre os grupos ($p = 0,9989$).

Em seguida, foi realizada a análise comparativa das medianas do consumo de dipirona no pós-operatório imediato (POI), no primeiro dia pós-operatório (1ºPO) e no segundo dia pós-operatório (2ºPO) nos quatro grupos de pacientes através do Teste de Kruskal-Wallis (Significância Estatística $p < 0,05$, dados não pareados). A comparação intergrupos não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos no pós-operatório imediato (POI), no primeiro dia pós-operatório (1ºPO) ou no segundo dia pós-operatório (2ºPO).

4. DISCUSSÃO

A dor caracteriza-se por uma experiência individual e multidimensional, que compreende os processos de nocicepção, percepção dolorosa, sofrimento e comportamento doloroso. O processo doloroso desencadeia uma resposta neurohumoral, com aumento da secreção de catecolaminas, cortisol, glucagon, hormônio do crescimento, vasopressina, aldosterona, sistema renina-angiotensina e redução da síntese de insulina e da testosterona, tendo como conseqüências clínicas mais relevantes a taquicardia, a hipertensão arterial sistêmica, o aumento do trabalho do miocárdio e do consumo de oxigênio e o risco de arritmias (BENSEÑOR & CICARELLI, 2003; DAL et al., 2003; SILVA, 2007).

Outro aspecto importante da dor pós-operatória, e de especial relevância para os pacientes submetidos à cirurgia cardio-torácica é a diminuição da expansibilidade pulmonar, considerada como a principal causa de morbidade e mortalidade nesse período. A dor torácica e abdominal alta, de moderada a intensa, enrijece a musculatura do diafragma e da parede torácica, dificulta a tosse e a inspiração profunda, resultando em comprometimento da capacidade pulmonar vital e residual funcional, atelectasias, pneumonia, entre outras condições. A eliminação de fatores que possam alterar o estado psicomotor e o desconforto do paciente podem reduzir o tempo de internação do paciente na unidade, evitar exames laboratoriais desnecessários, o que representa redução importante dos custos hospitalares (BENSEÑOR & CICARELLI, 2003; DAL et al., 2003; SILVA, 2007).

A analgesia controlada pelo paciente (ACP) tem-se mostrado bastante efetiva no controle da dor aguda, pós-operatória ou traumática, e em algumas situações específicas de tratamento de dor crônica de difícil controle, pois parte do princípio de

que cada indivíduo experimenta a situação de dor de uma forma distinta do outro. A maior vantagem da técnica de ACP é a utilização das doses adequadas de analgésico para cada situação. (BENSEÑOR & CICARELLI, 2003; SILVA, 2007).

Por outro lado, a utilização da anestesia regional vem aumentando na cirurgia cardíaca, e embora o assunto ainda seja controverso, a extubação precoce se tornou parte do protocolo padrão de cuidado ao paciente no pós-operatório de cirurgia cardíaca (DAL et al., 2003; GULER et al., 2004; JACOBSON et al., 2005; PARLOW; STEELE; REILLY, 2005; SCOTT et al., 2001; VOGT et al., 2005).

JACOBSON et al. (2005) demonstraram que baixas doses de morfina intratecal não prolongam o tempo de extubação após cirurgia cardíaca, e que os narcóticos administrados em baixa dose associados à anestesia inalatória contribuem fundamentalmente para a extubação precoce. PARLOW; STEELE; REILLY (2005) em estudo retrospectivo verificaram também que baixas doses de morfina intratecal e baixo consumo de outros opióides no intra-operatório diminuem o tempo de extubação após cirurgia cardíaca e estão relacionados com menores escores de dor no pós-operatório.

Entretanto, a intensidade da dor pós-operatória pode variar com a técnica de administração desses narcóticos no intra-operatório. A morfina intratecal, por exemplo, é um analgésico efetivo empregado na cirurgia cardíaca. A otimização da analgesia pós-operatória beneficia a função pulmonar, possibilitando mobilização precoce e também melhorando a evolução e satisfação do paciente (JACOBSON et al., 2005). Esses autores reportaram um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo cego, controlado por placebo para testar a hipótese de que baixas doses de morfina intratecal melhoram o controle da dor, não atrasam a extubação após cirurgia cardíaca e promovem melhor analgesia pós-operatória pela utilização da

morfina ACP em baixa dose. Nesse estudo, os autores investigaram-se 43 pacientes submetidos à cirurgia eletiva de revascularização do miocárdio ou troca de válvula com circulação extracorpórea. Destes, 21 pacientes receberam morfina intratecal enquanto os outros 22 receberam solução salina 0,9%, em substituição a morfina intratecal, grupo placebo. Esta técnica anestésica padronizada com a morfina minimiza as variáveis no pós-operatório tais como tempo de extubação, analgesia e também assegura que os pacientes permaneçam acordados e cooperativos num período bastante curto após a cirurgia (JACOBSON et al., 2005).

Assim de forma a favorecer a extubação precoce JACOBSON et al. (2005), conforme recomendado por PARLOW; STEELE; REILLY (2005), optaram por baixa dosagem dos agentes de manutenção anestésica. Nesse estudo, a morfina intratecal foi administrada na dose de 6 µg/kg de peso ideal, não excedendo o total equivalente a 500 µg e sufentanil IV 0,5-0,75 µg/Kg. Como estas doses são baixas relativamente às descritas anteriormente, os riscos e efeitos adversos relacionados à morfina foram minimizados, uma vez que os efeitos adversos registrados foram: náusea $0,7 \pm 0,7$; vômito 0; prurido: $0,4 \pm 0,8$ no grupo placebo *versus* náusea $0,7 \pm 0,9$; vômito 0; prurido: $1,0 \pm 1,2$ no grupo morfina intratecal. O grupo que recebeu morfina intratecal apresentou menor consumo de morfina ACP, além de menor índice de dor (escore 4-2 da EAV, valores máximo e mínimo). Além disso, considerando-se que os efeitos adversos clássicos associados à morfina incluem prurido, náusea, vômito, retenção urinária, depressão respiratória e estão relacionados a doses acima de 500 µg da morfina, sugere-se que baixas doses de morfina intratecal reduzam a incidência destes efeitos (JACOBSON et al., 2005). No presente estudo, ressalta-se que houve maior frequência de prurido ($p < 0,05$) nos grupos que receberam morfina intratecal no intra-operatório, 16,7% e 9,1% nos

Grupos Anestesia Geral + Intratecal com CEC (G2) e Anestesia Geral + Intratecal sem CEC (G4). Não se observaram diferenças significativas entre os quatro grupos de pacientes investigados relativamente à ocorrência de eventos de náusea e vômito; não se registrou nenhuma ocorrência de retenção urinária ou de depressão respiratória.

Adicionalmente, JACOBSON et al. (2005) reportou ainda que o alto índice de satisfação do paciente com a analgesia pós-operatória (ACP) e com os cuidados hospitalares foram comparáveis nos dois grupos de pacientes por eles investigados. Esses autores relatam ainda a preocupação com relação ao risco de hematoma epidural pela punção lombar antes da cirurgia cardíaca; entretanto demonstrou-se que o risco de hematoma espinal é baixo em pacientes recebendo bloqueio epidural em cirurgia cardíaca e se encontra na faixa de 1:220.000 a 1:3.600, com intervalo de confiança de 95% (JACOBSON et al., 2005).

De forma geral, no pós-operatório, a analgesia controlada pelo paciente (ACP) tem sido utilizada isoladamente ou associada a uma infusão basal contínua de morfina (DAL et al., 2003). Estes autores demonstraram que não há benefício na associação da infusão contínua à morfina ACP, uma vez que o aumento no consumo total do opióide não melhora a analgesia pós-operatória. Em contrapartida, estudos mais recentes reportam que a morfina ACP associada à infusão contínua resulta em melhor analgesia no pós-operatório em relação à morfina ACP isolada (GULER et al., 2004; JACOBSON et al., 2005).

O presente estudo foi realizado em cinquenta e nove pacientes submetidos à cirurgia eletiva de revascularização do miocárdio (com ou sem circulação extracorpórea) que receberam infusão contínua de sufentanil. Os pacientes foram distribuídos em quatro grupos em função da utilização da intervenção de circulação

extracorpórea (CEC) e da administração de morfina pela via intratecal durante a cirurgia cardíaca para teste da hipótese da existência de diferença entre os grupos com relação à contribuição da morfina ACP (isolada) na diminuição dos escores de dor, consumo cumulativo de morfina e nos efeitos adversos no pós-operatório de cirurgia cardíaca de revascularização do miocárdio. Empregou-se morfina intratecal em baixa dosagem (inferior a 400µg) nos Grupos 2 (intratecal com CEC) e 4 (intratecal sem CEC) no intra-operatório (IOP). Ao final da cirurgia, instalou-se o sistema de ACP nos quatro grupos de pacientes sem a administração adicional de morfina basal IV.

Comparativamente aos resultados reportados por PARLOW; STEELE; REILLY (2005), no presente estudo, a extubação se mostrou mais demorada, uma vez que apenas 17% (10/59) do total de pacientes investigados nos quatro grupos foram extubados até a 3ª hora do término da cirurgia, e, como a maioria deles se encontrava inconsciente, a avaliação da dor ficou prejudicada neste período. Entretanto, a partir da 6ª hora do término da cirurgia, a extubação foi registrada no Grupo Anestesia Geral com CEC (G1) em 50% (11/22), no Grupo Anestesia Geral + Intratecal com CEC (G2) em 72% (13/18), no Grupo Anestesia Geral sem CEC (G3) em 63% (5/8) e no Grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC (G4) em 45% (5/11) dos pacientes; após 12 horas, registrou-se a extubação de 91% (20/22) nos pacientes do Grupo Anestesia Geral com CEC (G1), 100% (18/18) no Grupo Anestesia Geral + Intratecal com CEC (G2), 88% (7/8) no Grupo Anestesia Geral sem CEC (G3) e 73% (7/11) nos pacientes do Grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC (G4); e até a 18ª hora todos os pacientes se encontravam extubados. Desta forma, nos pacientes conscientes e cooperativos foi possível avaliar a intensidade da dor EAV para os quatro grupos até 36 horas do pós-operatório.

No presente estudo, a dor EAV foi avaliada comparativamente nos quatro grupos de pacientes em três níveis de esforço: repouso, inspiração profunda e tosse. Os resultados foram analisados através de Teste de Kruskal-Wallis, seguido de comparação dois a dois através de Teste de Dunn para investigação da influência de cada intervenção (Tabela 9 e Figura 8).

Registraram-se escores de dor EAV significativamente maiores 18 horas após o término da cirurgia no Grupo Anestesia Geral com CEC (G1) comparativamente ao Grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC (G4) no repouso (Medianas = 0,5 *versus* 0,0; $p = 0,0002$), inspiração profunda (Medianas = 4,0 *versus* 1,0; $p = 0,0008$) e tosse (Medianas = 5,0 *versus* 1,0; $p = 0,0047$).

Foi também observado que o Grupo Anestesia Geral com CEC (G1) evidenciou escores de Dor EAV estatisticamente significativamente maiores que o Grupo Anestesia Geral + Intratecal com CEC (G2) no repouso (momento 18 horas, Medianas = 0,5 *versus* 0,0; $p = 0,0002$), inspiração profunda (momento 18 horas, Medianas = 4,0 *versus* 0,0; $p = 0,0008$) e tosse, nos momentos 12 (Medianas = 3,0 *versus* 0,0; $p = 0,0219$), 18 (Medianas = 5,0 *versus* 0,5; $p = 0,0047$) e 24 horas após o término da cirurgia (Medianas = 4,5 *versus* 0,0; $p = 0,0026$).

Adicionalmente foi observado que o Grupo Anestesia Geral sem CEC (G3) evidenciou Dor EAV ao tossir significativamente maior que o Grupo Anestesia Geral + Intratecal com CEC (G2) na 24^a hora do pós-operatório (Medianas = 5,5 *versus* 0,0; $p = 0,0026$).

Tais dados indicam menores escores de dor no pós-operatório para os pacientes com morfina intratecal (Grupos 2 e 4). Sugere-se que a administração de morfina intratecal no intra-operatório promova melhor analgesia pelo menor consumo de morfina ACP associado ao menor escore de dor no pós-operatório. Não se

registrou resultado conclusivo sobre a influência da CEC na Dor EAV, visto que o Teste de Dunn não evidenciou diferenças significativas entre o Grupo Anestesia Geral + Intratecal com CEC (G2) e Grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC (G4)

Os resultados supracitados são consistentes com a avaliação intergrupos do consumo acumulado de morfina. O consumo acumulado de morfina ACP 24 horas após o término da cirurgia foi significativamente superior nos grupos Anestesia Geral com CEC (G1, Mediana = 24,0 mg) e Anestesia Geral sem CEC (G3, Mediana = 24,5 mg) em relação ao grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC (G4, Mediana = 7,0 mg), $p = 0,0022$. Adicionalmente, no momento 18 horas após o término da cirurgia, o consumo acumulado de morfina ACP se mostrou significativamente superior no Grupo Anestesia Geral com CEC (G1, Mediana = 17,5 mg) em relação ao Grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC (G4, Mediana = 3,0 mg), $p = 0,0092$. Desta forma, considerou-se que a intensidade da dor registrada no pós-operatório foi diretamente proporcional ao consumo de morfina (ACP), e inversamente proporcional a administração de morfina intratecal no intraoperatorio. Os resultados obtidos no presente estudo estão de acordo com GULER et al. (2004) e JACOBSON et al. (2005) uma vez que baixas doses de morfina intratecal promovem analgesia pós-operatória adequada com doses reduzidas de morfina ACP e melhoram a espirometria sem atraso na extubação.

DAL et al. (2003) reportam que a morfina ACP isolada controla efetivamente a dor pós-operatória após cirurgia cardíaca. Adicionalmente, esses autores sugerem que a infusão de morfina IV basal não melhora a analgesia pós-operatória, nem aumenta o consumo de morfina ACP; entretanto contribui para um acréscimo considerável do consumo total de morfina nesse grupo de pacientes. Para tanto, os

autores estudaram comparativamente a analgesia e consumo de morfina pela ACP isolada e associada à infusão basal de morfina intravenosa em 29 pacientes, sendo 15 pacientes (ACP isolado) e 14 pacientes (ACP combinado com infusão basal contínua). O consumo de morfina nas 24 horas de pós-operatório foi maior no grupo morfina ACP (isolada) em relação ao grupo morfina ACP associada à infusão basal contínua de morfina. Não se demonstrou diferença significativa entre os grupos quanto a analgesia, mensurada pela escala EAV da dor (repouso, inspiração profunda e tosse), níveis hormonais indicadores de estresse: hormônio de crescimento, cortisol e adenocorticotrofina, bem como nos níveis séricos de morfina. Cortisol e ACTH, ambos na 4^a hora e cortisol na 44^a hora mostraram-se aumentados. Os autores reportam que o ACP isolado controla efetivamente a dor pós-operatória após cirurgia cardíaca e que a infusão basal não acrescenta melhora na analgesia. Destaca-se nesse estudo, que os pacientes de ambos os grupos referiram diminuição da dor no repouso após iniciação do ACP; essas diferenças de dor no repouso e na inspiração profunda foram consideradas significativas para os dois grupos ($P < 0,05$) relativamente ao período basal (antes do início do ACP). Entretanto, a escala EAV na tosse apresentou diferença significativa em relação ao basal somente em 28 horas para o Grupo ACP isolado e 44 horas no Grupo ACP acrescido de infusão contínua. Ademais, não houve diferença significativa na análise intergrupos dos escores de dor mensurados pela escala EAV (DAL et al., 2003).

Posteriormente, GULER et al. (2004) afirmaram que a infusão basal de morfina melhora a ACP após cirurgia cardíaca. Em estudo realizado com 50 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com revascularização do miocárdio com CEC, foram incluídos 25 pacientes no Grupo ACP isolado e 25 no Grupo ACP associado à infusão basal de morfina. Segundo esses autores, a morfina ACP

controla efetivamente a dor pós-operatória após cirurgia cardíaca. Os resultados demonstraram que o grau de sedação se mostrou semelhante nos dois grupos e os escores de dor permaneceram menores que 5 em ambos os grupos. Adicionalmente, foram observados escores de dor significativamente menores no Grupo ACP associado à infusão basal, e registrado maior consumo de acumulado médio de morfina ($61,7 \pm 10,9$ mg *versus* $38,5 \pm 16,2$ mg).

No presente estudo, verificou-se que a morfina ACP após administração de morfina intratecal (intra-operatório) controla efetivamente a dor pós-operatória e todos os pacientes referiram alívio da dor pelo início da morfina ACP. Os resultados obtidos pela realização do presente estudo são concordantes com aqueles obtidos por DAL et al (2003) relativamente a analgesia pós-operatória da morfina ACP (isolada) obtida com baixa dose do opióide para os quatro grupos de pacientes aqui investigados. Esses dados são concordantes ainda com relação ao aumento tanto do escore de dor EAV na Tosse e dor EAV inspiração profunda quanto do consumo desse opióide no pós-operatório tardio, uma vez que o aumento do escore de dor 18 horas do término da cirurgia foi registrado no presente estudo contra 28 horas e 44 horas reportadas por DAL et al. (2003).

Finalmente, considera-se que a administração de morfina intratecal promove analgesia no paciente significativamente melhor no pós-operatório. Os resultados obtidos no presente estudo indicam que os pacientes que receberam morfina intratecal no intra-operatório (Grupos 2 e 4) tiveram ótima analgesia pós-operatória promovida pela morfina ACP isolada, medida do escore de dor EAV inferior a 3 até 36 horas, tanto no repouso quanto na inspiração profunda. Os pacientes que não receberam morfina intratecal (Grupos 1 e 3) apresentaram consumo acumulado de morfina significativamente maior em relação ao Grupo 4 e escores de dor EAV

significativamente maiores. A diferença entre os grupos foi registrada no pós-operatório tardio (18 horas), nos três níveis de esforço. Não foi possível avaliar a influência da CEC sobre a analgesia pós-operatória ou consumo acumulado de morfina, visto que não foram observadas diferenças significativas entre os grupos estudados.

Com base nos resultados obtidos no presente estudo, pode-se sugerir que:

O consumo acumulado de morfina ACP 24 horas após o término da cirurgia foi significativamente superior nos grupos Anestesia Geral com CEC (Mediana = 24,0 mg) e Anestesia Geral sem CEC (Mediana = 24,5 mg) em relação ao grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC (Mediana = 7,0 mg), $p = 0,0022$. Adicionalmente, no momento 18 horas após o término da cirurgia, o consumo acumulado de morfina ACP se mostrou significativamente superior no grupo Anestesia Geral com CEC (Mediana = 17,5 mg) em relação ao grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC (Mediana = 3,0 mg), $p = 0,0092$. Nos demais períodos entre o período basal e 36 horas, no entanto, o consumo de morfina se mostrou equivalente nos dois grupos.

Registraram-se escores de dor EAV significativamente maiores 18 horas após o término da cirurgia no Grupo Anestesia Geral com CEC (G1) relativamente ao Grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC (G4) no repouso (Medianas = 0,5 *versus* 0,0; $p = 0,0002$), inspiração profunda (Medianas = 4,0 *versus* 1,0; $p = 0,0008$) e tosse (Medianas = 5,0 *versus* 1,0; $p = 0,0047$).

O Grupo Anestesia Geral com CEC (G1) evidenciou escores de Dor EAV estatisticamente significativamente maiores que o Grupo Anestesia Geral + Intratecal com CEC (G2) no repouso (momento 18 horas, Medianas = 0,5 *versus* 0,0; $p =$

0,0002), inspiração profunda (momento 18 horas, Medianas = 4,0 *versus* 0,0; $p=0,0008$) e tosse, nos momentos 12 (Medianas = 3,0 *versus* 0,0; $p = 0,0219$), 18 (Medianas = 5,0 *versus* 0,5; $p = 0,0047$) e 24 horas após o término da cirurgia (Medianas = 4,5 *versus* 0,0; $p = 0,0026$).

O Grupo Anestesia Geral sem CEC (G3) evidenciou Dor EAV ao tossir significativamente maior que o Grupo Anestesia Geral + Intratecal com CEC (G2) na 24ª hora do pós-operatório (Medianas = 5,5 *versus* 0,0; $p = 0,0026$).

O tempo de extubação mostrou-se semelhante, bem como o tempo de cirurgia não mostrou diferença significativa entre os quatro grupos de pacientes investigados ($p < 0,05$). Tal fato se deve à alta variabilidade interindividual ocorrida para ambos os parâmetros.

O número de ofertas de morfina ACP foi equivalente nos quatro grupos de pacientes investigados. Entretanto o número de solicitações de morfina ACP foi significativamente superior no Grupo Anestesia Geral com CEC (G1, Mediana = 195,6) em relação ao Grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC (G4, Mediana = 33,46), $p= 0,0249$, sugerindo que a administração de morfina intratecal e a ausência de circulação extracorpórea resultem em melhor analgesia pós-operatória.

Com relação aos efeitos adversos relacionados à morfina, foi observada maior frequência de prurido ($p < 0,05$) nos grupos que receberam morfina intratecal, 16,7% e 9,1% nos Grupos Anestesia Geral + Intratecal com CEC (G2) e Anestesia Geral + Intratecal sem CEC (G4), respectivamente. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na ocorrência de eventos de náusea e vômito, e não houve nenhuma ocorrência de retenção urinária ou depressão respiratória.

O consumo de analgésico de resgate (dipirona) no pós-operatório foi equivalente nos quatro grupos de pacientes.

5. CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos no presente estudo, pode-se afirmar que:

- O consumo acumulado de morfina ACP 24 horas após o término da cirurgia foi superior nos grupos Anestesia Geral com CEC e Anestesia Geral sem CEC em relação ao grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC..
- Registraram-se escores de dor EAV significativamente maiores 18 horas após o término da cirurgia no Grupo Anestesia Geral com CEC relativamente ao Grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC no repouso, inspiração profunda e tosse.
- O tempo de extubação mostrou-se semelhante, bem como o tempo de cirurgia não mostrou diferença significativa entre os quatro grupos de pacientes investigados.
- O número de ofertas de morfina ACP foi equivalente nos quatro grupos de pacientes investigados. Entretanto o número de solicitações de morfina ACP foi significativamente superior no Grupo Anestesia Geral com CEC em relação ao Grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC, sugerindo que a administração de morfina intratecal e a ausência de circulação extracorpórea resultem em melhor analgesia pós-operatória.
- Com relação aos efeitos adversos relacionados à morfina, foi observada maior frequência de prurido nos grupos que receberam morfina intratecal,

sendo os demais efeitos (náusea, vômito, retenção urinária e depressão respiratória) ausentes ou irrelevantes.

- O consumo de analgésico de resgate (dipirona) no pós-operatório foi equivalente nos quatro grupos de pacientes.

Com base nestes dados, conclui-se que houve melhor analgesia pós-operatória pela iniciação da morfina ACP. Ademais, sugere-se que a administração de morfina intratecal no intra-operatório exerça maior influência nos escores de dor EAV no pós-operatório em relação à circulação extracorpórea.

Capítulo III. FARMACOCINÉTICA E MODELAGEM PK-PD DA MORFINA APÓS ADMINISTRAÇÃO POR SISTEMA DE ANALGESIA CONTROLADA PELO PACIENTE NO PÓS-OPERATÓRIO TARDIO DE CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO.

1. OBJETIVO

- Avaliação dos efeitos da circulação extracorpórea e da administração de morfina intratecal intra-operatória sobre a farmacocinética e farmacodinâmica do opióide ACP administrado no pós-operatório.
- Realização do monitoramento das concentrações plasmáticas da morfina em função do tempo no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio.
- Investigação da farmacocinética da morfina pós-operatória.
- Realização da modelagem PK-PD da morfina pós-operatória.

---

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. ETAPA CLÍNICA

Dos cinquenta e nove (59) pacientes incluídos no estudo de farmacodinâmica (**Capítulo II**), trinta e seis (36) pacientes participaram do estudo de farmacocinética e modelagem PK-PD, descrito no **Capítulo III**.

2.1.1. Considerações Éticas

Conforme previamente citado no **Capítulo II**, o Protocolo de Pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram aprovados pela Comissão Científica do Instituto do Coração e pelos Comitês de Ética em Pesquisa das Unidades da Universidade de São Paulo envolvidas no presente estudo (FCF/USP e CAPPesq/FMUSP). Ademais, o presente protocolo recebeu auxílio à pesquisa no período de 2003 a 2007 (CNPq nº 301233/2003-9).

2.1.2. Critérios de Elegibilidade dos Pacientes

Foram selecionados pacientes portadores de insuficiência coronária crônica e candidatos à cirurgia eletiva de revascularização do miocárdio com ou sem circulação extracorpórea, internados na enfermaria clínica do Instituto do Coração do

---

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, os quais satisfizeram os critérios de elegibilidade previamente descritos no **Capítulo II**.

2.1.3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Após definição da indicação cirúrgica, os pacientes foram convidados a participar do presente estudo. Após o processo de consentimento informado, e esclarecimento de todas as dúvidas do paciente ou de seu representante legal, em havendo interesse de participação do estudo, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido previamente aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das Instituições envolvidas no presente estudo (CEPs: FCF/USP, InCor/HCFMUSP e CAPPesq/HCFMUSP), foi assinado e datado pelo paciente ou seu representante legal e pelo investigador clínico.

2.1.4. Seleção de Pacientes

A etapa de seleção de pacientes incluiu a realização de exames laboratoriais, de imagem e a avaliação do risco cirúrgico do pré-operatório, conforme previamente descrito no **Capítulo II**.

2.2. Casuística

O estudo final e a análise de dados de farmacocinética referem-se a trinta e seis (36) pacientes de ambos os sexos, com idade entre 38 e 80 anos, submetidos a

revascularização do miocárdio (com ou sem circulação extracorpórea) que receberam infusão contínua de sufentanil (com ou sem morfina intratecal) no intra-operatório (IOP), seguido de morfina ACP no pós-operatório (PO). Todos os pacientes incluídos neste protocolo apresentavam funções renal, hepática e endócrina dentro dos limites da normalidade. Foram excluídos indivíduos com insuficiência cardíaca coronariana, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 40% e com idade superior a 80 anos.

Os trinta seis pacientes incluídos nesse estudo foram distribuídos em quatro grupos em função da utilização do procedimento de circulação extracorpórea (CEC) e administração de morfina pela via intratecal durante a cirurgia cardíaca. Segue abaixo a distribuição de pacientes em cada grupo, descritos por número de alocação no estudo.

- **Grupo Anestesia Geral com CEC:** Doze pacientes submetidos à anestesia geral com circulação extracorpórea (CEC), conforme seguem os números de alocação: #01, #21, #22, #33, #37, #45, #50, #54, #56, #57, #59, #60.
- **Grupo Anestesia Geral + Intratecal com CEC:** Doze pacientes submetidos à anestesia geral + morfina intratecal com circulação extracorpórea (CEC) conforme seguem os números de alocação: #02, # 03, #08, #10, #13, #27, #31, #32, #35, #39, #41, #46.
- **Grupo Anestesia Geral sem CEC:** Cinco pacientes submetidos à anestesia geral sem circulação extracorpórea (CEC) conforme seguem os números de alocação: #14, #38, #49, #53, #55.

- **Grupo Anestesia Geral + Intratecal sem CEC:** Sete pacientes submetidos à anestesia geral + morfina intratecal sem circulação extracorpórea (CEC) conforme seguem os números de alocação: #11, #15, #19, #26, #30, #36 e #43.

Foram registrados os dados antropométricos, demográficos e cirúrgicos de cada paciente, incluindo sexo, idade, peso, altura, IMC, risco cirúrgico, tempo de cirurgia, tempo de CEC, tempo de intubação orotraqueal (IOT) e dose total de morfina intratecal.

No período pós-operatório, foram monitorados os parâmetros de medida da intensidade dor através da escala análoga visual da dor (EAV) em três momentos (repouso, inspiração profunda e tosse). Ademais, foram registrados dose de morfina ACP, número de solicitações e ofertas de morfina ACP, utilização de analgesia de resgate, possíveis efeitos adversos da morfina, sedação e resultados de espirometria.

2.3. Métodos

2.3.1. Protocolo Cirúrgico

Seguiu-se o protocolo cirúrgico previamente descrito no **Capítulo II**, o qual incluiu a aplicação das intervenções em investigação circulação extracorpórea (CEC) e administração de morfina intratecal no intra-operatório distribuídas nos quatro grupos de pacientes em adição ao Protocolo Padronizado na Instituição para Cirurgia de Revascularização do Miocárdio.

2.3.2. Analgesia Controlada pelo Paciente (ACP)

Conforme previamente descrito no Capítulo II, no presente estudo, foi utilizada bomba de infusão intravenosa de morfina controlada pelo paciente (ACP), programada para administração de dose inicial de morfina em *bolus* de 1mg, seguida de doses pré-determinadas de morfina em *bolus* de 1 mg solicitadas pelo paciente, livre demanda, com intervalo de dose de 5 minutos, até limite de 40 mg em 4 horas.

2.3.3. Coleta de amostras sanguíneas para o monitoramento de morfina em plasma de pacientes no pós-operatório tardio

As amostras sanguíneas referentes ao período pós-operatório tardio incluindo-se a extubação, foram colhidas de cateter venoso central nos tempos 0; 0,08; 0,25; 0,5; 1; 3; 6; 12; 18; 24 e 36 horas após o término da cirurgia. O volume de sangue referente a cada coleta (5 mL) foi transferido para tubo contendo EDTA sódico (BD, São Paulo, SP, Brasil), homogeneizado por inversão três vezes. O sangue foi centrifugado a 3000 rpm durante 30 minutos. O plasma foi transferido

para tubos de polietileno devidamente identificados e armazenados em congelador - 20° C até a realização da análise.

A determinação de morfina plasmática nas amostras coletadas foi realizada através do método analítico de cromatografia líquida acoplada a espectrômetro de massas (LC-MS/MS) previamente descrita no **Capítulo I**.

2.4. ETAPA ESTATÍSTICA

2.4.1. Variáveis

2.4.1.1. Variáveis Independentes

A Circulação Extracorpórea e a Administração de Morfina Intratecal foram as variáveis independentes do presente estudo.

2.4.1.2. Variáveis Dependentes

A influência das variáveis independentes foi avaliada nas seguintes variáveis dependentes: concentrações plasmáticas de morfina no pós-operatório, intensidade da dor no pós-operatório, consumo de morfina ACP, número de solicitações de ACP e número de ofertas de ACP.

Monitoramento da Morfina plasmática no Pós-Operatório: As concentrações plasmáticas de morfina foram obtidas nos tempos 0; 0,08; 0,25; 0,5; 1; 3; 6; 12; 18; 24 e 36 horas após o término da cirurgia. Adicionalmente, serão estimados os seguintes parâmetros: área sob a curva (AUC_T), concentração máxima (C_{MAX}) e tempo para atingir C_{MAX} (T_{MAX}).

Intensidade da Dor no Pós-Operatório: A intensidade da dor torácica no pós-operatório foi avaliada no repouso, inspiração profunda e na tosse, da escala análogo-visual nos tempos 3, 6, 12, 18, 24 e 36 horas após o término da cirurgia. Na avaliação pela Escala Análoga Visual, a dor foi mensurada com régua na escala de

0 a 10 (0 : sem dor, e 10: a pior dor imaginável), sendo o paciente solicitado a quantificar sua dor por uma nota dentro desta escala (Amaral et al., 1999).

Consumo de Morfina ACP: O consumo acumulado de morfina ACP (em mg) foi anotado do visor do equipamento de ACP nos tempos 3, 6, 12, 18, 24 e 36 horas após o término da cirurgia.

Número de Ofertas/Solicitações de Morfina ACP: O número de ofertas/solicitações de morfina ACP foi anotado do visor do equipamento de ACP nos tempos 3, 6, 12, 18, 24 e 36 horas após o término da cirurgia.

Parâmetros Farmacocinéticos da Morfina no Pós-Operatório: Os parâmetros farmacocinéticos concentração máxima e tempo para atingir a concentração máxima foram obtidos e os parâmetros farmacocinéticos área sob a curva e integração ponto a ponto no intervalo de tempo de coleta foram estimados no pós-operatório através da concentração plasmática de morfina nos tempos 0; 0,08; 0,25; 0,5; 1; 3; 6; 12; 18; 24 e 36 horas após o término da cirurgia.

2.4.1.3. Variáveis de Homogeneidade

A homogeneidade foi avaliada através da comparação intergrupos quanto à idade, peso, IMC, sexo, tipo de cirurgia, risco cirúrgico avaliado no pré-operatório e tipo e quantidade de drenos.

2.4.2. Métodos Estatísticos

As análises estatísticas foram realizadas através da utilização dos softwares *Microsoft Excel 2002* (Microsoft Corporation, USA), *GraphPad InStat versão 2.0* (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA), e *GraphPad Prism for Windows versão 5.0* (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

Foi realizado teste de Kolmogorov-Smirnov para análise da distribuição dos dados antropométricos dos quatro grupos. Considerando-se que foi obtida distribuição gaussiana, os quatro grupos foram comparados quanto ao sexo, risco cirúrgico, característica dos drenos e às médias e desvios-padrão dos dados antropométricos utilizando-se de análise de variância simples ANOVA (*one-way ANOVA*) seguido de Teste de Bartlett, com pós-teste de Tukey, para casos onde foi observado $p > 0,05$. Foi considerado índice de significância de 95% ($p < 0,05$).

Adicionalmente, foi realizada análise comparativa intra e intergrupos dos parâmetros farmacocinéticos estimados em função das concentrações plasmáticas de morfina no pós-operatório tardio e tempos de coleta. A análise intergrupos foi realizada através de Teste de Friedman e a comparação intergrupos foi realizada através de análise de variância simples ANOVA (*one-way ANOVA*), aplicando-se Teste de Kruskal-Wallis. Em seguida, para os parâmetros que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, foi aplicado Teste de Dunn, avaliação entre grupos, dois a dois, para investigação da influência de cada intervenção sobre o resultado obtido. O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5%. Todos os testes foram bicaudais.

2.4.3. Análise Farmacocinética

Através da coleta de amostras sanguíneas nos momentos 0; 0,08; 0,25; 0,5; 3; 6; 12; 18; 24 e 36 horas, após a instalação da bomba de morfina ACP, obtiveram-se as curvas de concentração plasmática *versus* tempo. Descreveram-se os parâmetros farmacocinéticos área sob a curva (dado estimado), C_{MAX} e T_{MAX} (dados obtidos) para os quatro grupos de pacientes investigados. Uma vez que não se registrou curva de decaimento em função da liberação de bolus intermitentes de morfina ACP pelo paciente. Devido a esse fato, os demais parâmetros farmacocinéticos tais como, meia-vida biológica, constante de eliminação, área sob o momento da curva, tempo de residência médio, depuração plasmática e volume aparente de distribuição, não puderam ser estimados através do software *PK Solutions 2.0 (Non COMPARTMENT Data Analysis software, Ashland, OH, USA)*.

As equações, bem como as unidades e descrição dos parâmetros, que foram referidos anteriormente, estão reunidos no Quadro 4.

Quadro 4. Parâmetros Farmacocinéticos Estimados

Parâmetro		Unidade	Equação
$AUC_{intervalo}$	Área sob a curva, integração ponto a ponto no intervalo de tempo de coleta	ng.h/mL	Trapezóides
AUC_{0-T}	Área sob a curva, integração ponto a ponto (valores acumulados)	ng.h/mL	Trapezóides

2.4.4. Modelagem Farmacocinética-Farmacodinâmica

Buscou-se o estabelecimento de correlação entre os parâmetros obtidos e estimados para a construção das curvas dose – efeito, concentração-efeito e dose concentração através da aplicação do *software GraphPad Prism for Windows versão 5.0* (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

O modelo do E_{MAX} foi escolhido para explicar a correlação não linear obtida entre os parâmetros AUC *versus* consumo de morfina ACP; enquanto a curva de histerese do modelo do equilíbrio retardado explicou a correlação não linear entre os escores de dor e o consumo acumulado de morfina ACP. Adicionalmente, estabeleceu-se correlação linear direta entre AUC e C_{MAX} .

3. RESULTADOS

3.1. CASUÍSTICA

População estudada

Os dados referentes ao sexo, às médias e desvios-padrão dos parâmetros idade, peso, altura e índice de massa corpórea dos pacientes avaliados nos quatro grupos de pacientes, bem como a comparação estatística entre os grupos encontram-se na Tabela 15; os dados populacionais de todos os pacientes incluídos encontram-se reunidos na Tabela 16 e os dados individuais, no item “Material e Métodos/Casuística”.

Tabela 15. Dados Demográficos e Pré-Cirúrgicos: Análise comparativa dos grupos de pacientes avaliados no estudo de farmacocinética (n = 36)

	Grupo 1 Geral com CEC	Grupo 2 Geral + Intratecal com CEC	Grupo 3 Geral sem CEC	Grupo 4 Geral + Intratecal sem CEC	Teste Estatístico (p)
N	12	12	5	7	
Sexo*					Qui-Quadrado
Masculino	11	10	3	5	0,84
Feminino	1	2	2	2	
Idade (anos)*					One Way ANOVA e Teste de Bartlett
Média (± DP)	59,33 ± 12,73	62,92 ± 7,87	62,40 ± 7,57	70,14 ± 6,26	0,15
Mediana	60,50	61,00	64,00	69,00	
Peso (Kg)*					One Way ANOVA e Teste de Bartlett
Média (± DP)	77,35 ± 13,79	65,46 ± 9,96	70,50 ± 12,49	71,89 ± 11,57	0,14
Mediana	73,00	65,00	69,50	67,60	
Altura (m)*					One Way ANOVA e Teste de Bartlett
Média (± DP)	1,67 ± 0,09	1,65 ± 0,09	1,59 ± 0,09	1,62 ± 0,07	0,36
Mediana	1,66	1,65	1,56	1,63	
IMC (Kg/m²)*					One Way ANOVA e Teste de Bartlett
Média (± DP)	27,44 ± 2,93	24,10 ± 2,91	27,90 ± 5,62	27,21 ± 3,02	0,06
Mediana	27,11	24,22	27,15	26,66	
Risco Cirúrgico*					
0-1	9	7	1	2	Qui-Quadrado
2-3	1	1	2	2	0,28
4-6	1	2	1	2	
7-9	1	1	1	1	
> 9	0	1	0	0	
Tipo de Dreno*					
Mediano	10	11	5	4	Qui-Quadrado
Pleural Direito	4	2	0	4	0,52
Pleural Esquerdo	12	10	5	6	

Significância estatística, p<0,05; variância não equivalente, dados não pareados.

*Não houve diferença significativa (p<0,05) entre os grupos.

Os quatro grupos estudados foram comparáveis em relação ao peso, altura, idade, sexo, índice de massa corpórea, risco cirúrgico e tipo e quantidade de drenos.

Tabela 16. Caracterização dos pacientes avaliados no estudo de farmacocinética, dados populacionais (n = 36)

	Sexo	Idade (anos)	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (Kg/m ²)
Média	M=29 F=7	63.06	71.37	1.64	26.34
Mediana	NAP	64.00	68.55	1.64	25.26
DP	NAP	9.93	12.50	0.09	3.63
V _{máx}	NAP	80.00	100.00	1.87	36.57
V _{min}	NAP	38.00	50.60	1.50	18.81
IC 95%	NAP	3.24	4.08	0.03	1.19
LI IC 95%	NAP	59.81	67.29	1.61	25.16
LS IC 95%	NAP	66.30	75.45	1.67	27.53

Abreviaturas

NAP: Não Aplicável

M- sexo masculino F – sexo feminino

3.2. ANÁLISE FARMACOCINÉTICA

3.2.1. CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE MORFINA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA

Os valores das concentrações plasmáticas de morfina nos períodos 0; 0,08; 0,25; 0,5; 3; 6; 12; 18; 24 e 36 horas após a instalação da bomba de morfina ACP foram comparados quatro grupos de pacientes investigados (**Tabela 17**).

Tabela 17. Concentrações plasmáticas de morfina (ng/mL) no período pós-operatório (valores expressos em medianas, e valores máximo e mínimos obtidos da população, n= 36)

	0 h	0,03 h	0,08 h	0,5 h	1h	3h	6h	12h	18h	24h	36h
Mediana											
Geral com CEC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,92†	5,38†	12,14†	10,32†	4,44†
Geral + Intratecal com CEC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,18†	0,00	2,10†	3,08†
Geral sem CEC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,16†	0,00
Geral + Intratecal sem CEC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,70†	0,00	0,00	2,93†
P (Kruskal-Wallis)	N.A.	0,591	0,506	0,773	0,603	0,643	0,524	0,590	0,295	0,152	0,884
Vmin											
Geral com CEC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Geral + Intratecal com CEC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Geral sem CEC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Geral + Intratecal sem CEC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Vmax											
Geral com CEC	0,00	9,42	72,63	4,01	14,09	13,63	127,88	34,33	57,19	67,76	169,62
Geral + Intratecal com CEC	0,00	5,68	3,41	7,48	3,92	5,70	10,85	167,23	23,34	16,89	63,92
Geral sem CEC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	29,89	11,60	33,41	65,25	20,17
Geral + Intratecal sem CEC	5,24	3,69	3,75	3,33	3,28	0,00	32,72	15,71	50,22	22,93	56,11

Abreviaturas: N.A.: Não Aplicável (Não recomendado pelo software). Geral = Anestesia Geral; CEC: circulação extracorpórea; ACP: bomba de morfina controlada pelo paciente.

***Comparação Intergrupos (Significância Estatística $P < 0,05$),** Teste Kruskal-Wallis, dados não pareados

† **Comparação Intragrupos $P < 0,05$ versus basal** pelo teste de Friedman

O Teste de Kruskal-Wallis não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre as medianas das concentrações plasmáticas de morfina no período pós-operatório nos quatro grupos de pacientes investigados.

As medianas das concentrações plasmáticas de morfina foram plotadas em função dos tempos de coleta no período pós-operatório, conforme apresentado na Figura 9.

Figura 9. Monitoramento da morfina plasmática no pós-operatório de cirurgia cardíaca nos quatro grupos de pacientes investigados (valores expressos em medianas, n = 36).

Ademais, as transformações logarítmicas das concentrações plasmáticas de morfina foram também plotadas em função mesmos tempos de coleta, conforme apresentado na Figura 10. Com base nestes dados, sugere-se que maiores concentrações plasmáticas de morfina no pós-operatório referem-se aos grupos de pacientes com Anestesia Geral com CEC (Grupo 1) e sem CEC (Grupo 3), ambos sem a administração de morfina intratecal. Ressalta-se ainda as menores concentrações plasmáticas de morfina no pós-operatório foram registradas nos grupos de pacientes que receberam morfina intratecal no intra-operatório, Grupos Anestesia Geral + Raqui com CEC (Grupo 2) e sem CEC (Grupo 4).

Figura 10. Monitoramento da morfina plasmática no pós-operatório de cirurgia cardíaca nos quatro grupos de pacientes investigados (valores expressos em medianas, através da transformação logarítmica das concentrações, n = 36).

3.2.2. AVALIAÇÃO DA FARMACOCINÉTICA DA MORFINA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA

Através da coleta de amostras sanguíneas nos momentos 0; 0,08; 0,25; 0,5; 3; 6; 12; 18; 24 e 36 horas, após a instalação da bomba de morfina ACP, obtiveram-se as curvas de concentração plasmática *versus* tempo. Descreveram-se os parâmetros farmacocinéticos área sob a curva (dado estimado), C_{MAX} e T_{MAX} (dados obtidos) que foram comparados nos quatro grupos de pacientes investigados (**Tabela 18**).

Uma vez que não se registrou curva de decaimento em função da liberação de *bolus* intermitentes de morfina ACP pelo paciente, os demais parâmetros farmacocinéticos tais como, meia-vida biológica, constante de eliminação, área sob o momento da curva, tempo de residência médio, depuração plasmática e volume aparente de distribuição, não foram estimados.

Tabela 18. Parâmetros farmacocinéticos da morfina no período pós-operatório
(valores expressos em medianas, n=36)

	Grupo 1 Geral com CEC	Grupo 2 Geral + Intratecal com CEC	Grupo 3 Geral sem CEC	Grupo 4 Geral + Intratecal sem CEC	Teste Estatístico (p)
N	12	12	5	7	
AUC_{0-T} (ng.h/mL)					One Way ANOVA e Kruskal-Wallis
Mediana	242,15	62,39	55,44	39,75	0,3916
C_{MAX} (ng/mL)					One Way ANOVA e Kruskal-Wallis
Mediana	12,1	4,8	6,2	3,7	0,3916
T_{MAX} (h)					N.A.
Mediana	18,0	12,0	24,0	12,0	

Abreviaturas: N.A.: Não Aplicável (Não recomendado pelo software). Geral = Anestesia Geral; CEC: circulação extracorpórea; ACP: bomba de morfina controlada pelo paciente.

Comparação Intergrupos (Significância Estatística $P < 0,05$), Teste Kruskal-Wallis, dados não pareados
Não foi observada diferença significativa entre os grupos.

Os dados obtidos ou estimados expressos através das medianas se encontram ilustrados na Figura 11 para o parâmetro área sob a curva, na Figura 12 para o parâmetro concentração máxima e na Figura 13 para o parâmetro tempo para atingir a concentração máxima. Foi ainda possível se estabelecer boa correlação linear ($r=0,98$; $p=0,0259$) entre os parâmetros área sob a curva e concentração máxima considerando-se os quatro grupo de pacientes investigados ($R = 0,98$; $p=0,0259$) (Figura 14).

Figura 11. Parâmetro área sob a curva da concentração plasmática da morfina versus tempo no pós-operatório de cirurgia cardíaca (valores expressos em medianas).

Figura 12. Parâmetro concentração plasmática máxima de morfina no pós-operatório de cirurgia cardíaca (valores expressos em medianas).

Figura 13. Parâmetro tempo para atingir a concentração plasmática máxima de morfina no pós-operatório de cirurgia cardíaca (valores expressos em medianas).

Figura 14. Gráfico de regressão linear entre a concentração plasmática máxima da morfina versus área sob a curva (grupos G1-G4) no pós-operatório de cirurgia cardíaca (valores expressos em medianas).

3.3. MODELAGEM FARMACOCINÉTICA-FARMACODINÂMICA DA MORFINA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA

3.3.1. CORRELAÇÃO DO CONSUMO ACUMULADO DE MORFINA NO PÓS-OPERATÓRIO *versus* AUC_{0-T}

Correlacionou-se o consumo acumulado de morfina ACP e a área sob a curva (0-36h) estimada a partir das concentrações plasmáticas de morfina nos períodos 3, 6, 12, 18 e 36 horas após a instalação da bomba de morfina ACP nos quatro grupos de pacientes investigados (Figura 15). O modelo mais adequado foi o do efeito máximo uma vez que maior consumo acumulado de morfina não mostrou acréscimos no parâmetro AUC acumulado.

Por outro lado, o modelo atemporal representado pela curva de histerese melhor explica a correlação entre o consumo acumulado de morfina ACP e a Dor EAV ao tossir e na inspiração profunda (Figura 16 e Figura 17).

Figura 15. Correlação entre o consumo acumulado de morfina ACP e AUC_{0-T} no pós-operatório de cirurgia cardíaca (valores expressos em medianas)

3.3.2. CORRELAÇÃO DO CONSUMO ACUMULADO DE MORFINA NO PÓS-OPERATÓRIO *versus* DOR EAV TOSSE

Foram correlacionados o consumo acumulado de morfina ACP e a Dor EAV ao tossir nos períodos 6, 12, 18 e 36 horas após a instalação da bomba de morfina ACP nos quatro grupos de pacientes investigados (Figura 16).

Figura 16. Correlação entre o consumo de morfina ACP e a Dor EAV ao tossir no pós-operatório de cirurgia cardíaca (valores expressos em medianas).

3.3.3. CORRELAÇÃO DO CONSUMO ACUMULADO DE MORFINA NO PÓS-OPERATÓRIO *versus* DOR EAV INSPIRAÇÃO PROFUNDA

Foram correlacionados o consumo acumulado de morfina ACP e a Dor EAV na inspiração profunda nos períodos 6, 12, 18 e 36 horas após a instalação da bomba de morfina ACP nos quatro grupos de pacientes investigados (**Figura 17**).

Figura 17. Correlação entre o consumo de morfina ACP e a Dor EAV na inspiração profunda no pós-operatório de cirurgia cardíaca (valores expressos em medianas).

3.3.4. CORRELAÇÃO DO CONSUMO DE MORFINA NO PÓS-OPERATÓRIO *versus* CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE MORFINA

Buscou-se estabelecer correlação entre as concentrações plasmáticas de morfina e o consumo acumulado de morfina ACP ou com o escore de dor nos períodos 3, 6, 12, 18 e 36 horas após a instalação da bomba de morfina ACP nos quatro grupos de pacientes investigados. Não se demonstrou correlação entre esses parâmetros uma vez que nenhum modelo (temporal e atemporal) testado pela aplicação do Prisma 5.0 foi aceito. Entretanto foi possível a aceitação do modelo do E_{MAX} quando se plotou o parâmetro AUC (estimado a partir da curva de concentração *vs* tempo) *versus* o consumo acumulado de morfina, nos mesmos períodos de tempo supracitados do pós-operatório de cirurgia cardíaca.

4. DISCUSSÃO

Estudos anteriores com morfina ACP no pós-operatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) foram realizados por DAL et al. (2003), que comparam pacientes recebendo somente morfina ACP num grupo (1) *versus* a combinação de infusão + ACP no outro grupo (2). As concentrações obtidas foram para os grupos 1 e 2 respectivamente: 80 e 86 ng/mL (4^a h), 86 e 119 ng/mL (20^a h), 115 e 153 ng/mL (28^a h), 104 e 125 ng/mL (44^a h). Os autores reportaram diferença significativa entre os grupos para o consumo de morfina partir da 20^a hora se estendendo até a 44^a hora do pós-operatório, entretanto não se demonstrou diferença entre esses dois grupos para a intensidade da dor no pós-operatório e nem para as concentrações plasmáticas do opióide.

No presente estudo, as concentrações plasmáticas do opióide obtidas através de LC-MS/MS para os pacientes pós-cirúrgicos recebendo morfina ACP (*bolus* intermitente) variaram entre 4,4 e 12,1 ng/mL (Anestesia Geral com CEC, G1); 2,1 e 4,2 ng/mL (Intratecal com CEC, G2), 0,0 e 6,2 ng/mL (Anestesia Geral sem CEC, G3); 0,0 e 3,7 ng/mL (Intratecal sem CEC, G4) no período compreendido entre 6-36 horas. As concentrações plasmáticas de morfina registradas por Dal et al. (2003) são superiores aquelas registradas no presente estudo. Essa diferença pode ser justificada pela diferença entre as técnicas analíticas utilizadas, uma vez que o método empregando o LC-MS/MS é altamente seletivo e específico enquanto que através da quimioluminescência determina-se o metabólito M6G juntamente com morfina inalterada (DAL et al., 2003).

TYGHE et al (1999) também reportaram concentrações plasmáticas variando entre 15 e 38 ng/mL obtidas por cromatografia líquida com detector eletroquímico no pós-operatório (0-8 horas) de cirurgia de coluna superior pela utilização de morfina ACP na mesma dose utilizada no presente estudo supracitado. As concentrações reportadas nesse estudo foram superiores as descritas anteriormente devido a menor seletividade do detector eletroquímico comparado ao de massas.

BAKA et al (2002) investigaram a intensidade da dor pós-operatória de cesárea em pacientes adultas jovens recebendo dose de ataque (4 mg) de morfina seguida de 1mg a cada 10 minutos até obtenção de escore 3 de EAV da dor (fase de estabilização) e subsequente seguiu-se a morfina ACP. Os autores reportaram concentrações plasmáticas de 38 ng/mL na 12^a hora, 37 ng/mL na 24^a hora, e 18 ng/mL na 36^a hora aumentando para 60 ng/mL na 48^a hora.

Em estudo duplo cego realizado por BOUWMEESTER et al (2003) em neonatos e crianças de até 0-3 anos de idade que receberam morfina sob a forma de infusão contínua na dose de 100 µg/kg ou em *bolus* intermitentes de 30 µg/kg a cada 3 horas no pós-operatório de cirurgia abdominal ou torácica, foi observado que houve influência da idade sobre as concentrações plasmáticas da morfina e metabólitos, no entanto, não foi observada diferença entre a forma de administração da morfina i.v. no pós-operatório (infusão contínua versus *bolus* intermitente). Registraram-se concentrações plasmáticas do opióide nos pacientes pediátricos (1-3 anos) no pós-operatório, sendo que estas variaram entre 1,0 e 2,5 ng/mL na 6^a hora, 1,0 e 5,0 ng/mL na 12^a hora, 1,0 e 7,9 ng/mL na 24^a h. Adicionalmente, OLKKOLA et al (26) investigaram também crianças (2 - 4 anos) recebendo *bolus* intermitente de morfina na dose de 150 µg/kg e reportaram concentrações plasmáticas entre 1,5 e 6,1ng/mL na 3^a hora do pós-operatório.

Por outro lado, LYNN et al (24) investigaram crianças que receberam infusão basal 30 µg/kg.h acrescida de *bolus* de morfina na dose de 50 µg/kg e reportaram concentrações plasmáticas entre 6,0 e 17,0 ng/mL superiores as reportadas anteriormente pela administração de bolus intermitente. BOUWMEESTER et al, (2003) investigaram ainda crianças recebendo *bolus* intermitente de morfina (100 µg/kg) associado a infusão basal de morfina e reportaram concentrações variando entre 4,2 e 9,0 ng/mL nas crianças de 1 ano de idade recebendo infusão basal de 16,7 µg/kg.h, enquanto que a infusão basal 12,1 µg/kg.h gerou concentrações plasmáticas variando entre 3,7 e 5,6 ng/mL nas crianças com até 3 anos (BOUWMEESTER et al,2003). Desta forma, recomenda-se a associação da infusão basal e *bolus* intermitente para a analgesia pós-operatória, de forma a evitar a privação do opióide nestas crianças, uma vez que todos esses autores reportaram maior estresse nos pacientes recebendo *bolus* intermitente relativamente ao grupo de crianças recebendo em associação da infusão basal de morfina + *bolus* intermitente.

No presente estudo as concentrações plasmáticas de morfina não evidenciaram diferença significativa entre os quatro grupos de pacientes investigados em função da alta variabilidade registrada. Tal fato pode ser justificado em função da alta variabilidade intra e interpacientes neste estudo e nos demais estudos reportados anteriormente com a morfina. Por outro lado a transformação logarítmica das concentrações plasmáticas de morfina versus tempo não evidenciaram curva de decaimento plasmático, uma vez que uma série de bolus intermitentes foram registrados no período em consequência da oferta deste opióide através do dispositivo de analgesia controlada pelo paciente.

Finalmente os parâmetros cinéticos AUC_{0-36h} (dado estimado), bem como C_{MAX} e T_{MAX} (dados obtidos) não evidenciaram diferença significativa entre os quatro grupos de pacientes investigados pela alta variabilidade registrada. Entretanto, estabeleceu-se boa correlação linear ao se plotar os parâmetros AUC_{0-36} e C_{MAX} .

Essa alta variabilidade interpacientes dificulta a predição da dose e a individualização da terapia requerida para cada paciente e o consumo de morfina tem sido descrito para pacientes com câncer e pacientes pós-cirúrgicos. O assunto é ainda controverso, mas já existem descritos fatores farmacogenômicos que explicam em parte essa variabilidade interpacientes, a eficácia clínica e os fatores biológicos (MAZOIT; BUTSCHER; SAMII, 2007). Esses autores reportaram que a variação na extensão da biotransformação da morfina se deve fundamentalmente ao polimorfismo genético na UDP-glucoronosil-transferase (UGT)2B7 envolvendo a ocorrência do efeito de primeira passagem pela administração oral de morfina (MAZOIT; BUTSCHER; SAMII, 2007).

Os farmacodinâmicos são considerados a maior causa de variabilidade no efeito da morfina, pois a intensidade da dor individual varia marcadamente entre indivíduos dependendo da extensão dos procedimentos cirúrgicos, da susceptibilidade do paciente além da sua experiência prévia com a dor. A resposta à administração de morfina é altamente variável e esta variabilidade não é explicada unicamente pelo polimorfismo do receptor mu-opiídeo, uma vez que a idade ou sexo tem sido propostos como agentes preditivos do consumo de morfina (MAZOIT; BUTSCHER; SAMII, 2007).

Deve-se considerar ainda a variabilidade entre pacientes na resposta a determinada dose para um dado analgésico opiídeo; esta variação pode ser

explicada em parte com base na alteração da farmacocinética. Por outro lado existe uma pressão das agências regulatórias, da indústria farmacêutica e da comunidade científica no sentido de utilizar basicamente a farmacocinética preditiva como ferramenta na avaliação de fármacos analgésicos em estudos envolvendo com a redução do número de pacientes, bem como do tempo requerido para completar os protocolos clínicos.

Adicionalmente, os estudos de PK-PD têm sido conduzidos em populações de pacientes que requerem cuidados específicos como, por exemplo, pacientes com falência de órgãos depuradores como rins e fígado com aumento da incidência de efeitos adversos dos opióides, quer pelo aumento das concentrações plasmáticas e líquóricas do inalterado quer dos produtos de biotransformação de relevância clínica.

Existe uma tendência no desenvolvimento de correlações PK-PD preditivas para os opióides pela dificuldade no desenvolvimento destes protocolos de estudo, uma vez que o uso de técnicas duplo-cego, tratamentos randomizados, desenhos de estudo mais apropriados além de grupos controles minimizam as tendenciosidades nos protocolos com esses analgésicos.

Por outro lado se os receptores opióides se encontram fora do compartimento plasmático, esses resultados preditivos em pacientes individuais não explicam as diferenças entre pacientes, mascarando e comprometendo os dados e possibilitando ainda uma interpretação errônea dos fenômenos envolvidos na variabilidade interpacientes. Adicionalmente, os efeitos diferentes dos opióides são mediados por receptores em diferentes compartimentos farmacocinéticos e isso pode ser verificado em pacientes com dor moderada a intensa, onde o escore mínimo de dor

é função da dose consumida do opióide, estabelecendo-se correlação linear entre o Log da concentração e resposta mensurada (KAIKO, 1997).

No presente estudo o modelo do efeito máximo correlacionou a dose expressa através do consumo acumulado de morfina e a disponibilidade sistêmica do opióide, expressa através do parâmetro AUC acumulado, uma vez que acréscimos no consumo de morfina mostraram aumentos proporcionais de AUC até a 18ª hora, sendo que a partir de então aumentos no consumo não contribuíram para o aumento do AUC.

A curva de histerese do modelo PK-PD atemporal representou a correlação dose-efeito quando se plotou a dose acumulada de morfina ACP e o escore do dor, mensurada através da Dor EAV ao tossir e na inspiração profunda. Justifica-se a aplicação desse modelo uma vez que devido às características anfotéricas e baixa lipossolubilidade da molécula, a penetração da morfina no sistema nervoso central é consideravelmente lenta, sendo que a concentração plasmática máxima do fármaco ocorre antes do efeito máximo; portanto o modelo do equilíbrio retardado justifica bem esse fenômeno. Tal resultado pode ser explicado ainda pela dificuldade da molécula da morfina atravessar a barreira hematoencefálica requerendo um período prolongado para atingir o equilíbrio sangue - cérebro.

No presente estudo verificou-se também que o consumo acumulado de morfina ACP requerida pelo paciente para analgesia pós-operatória foi maior nos dois grupos de pacientes (G1 e G3) sem a morfina intratecal relativamente aqueles outros dois grupos (G2 e G4) que receberam o opióide intratecal, e portanto menores escores de dor no pós-operatório foram apresentados pelos pacientes submetidos a cirurgia com anestesia geral + morfina intratecal intra-operatória.

5. CONCLUSÃO

- A transformação logarítmica das concentrações plasmáticas de morfina *versus* tempo não evidenciaram decaimento plasmático, uma vez que bolus intermitentes foram registrados no período em consequência da oferta deste opióide através do dispositivo de analgesia controlada pelo paciente.
- Estabeleceu-se boa correlação linear ($r: 0,98$; $p= 0,0259$) ao se plotar os parâmetros AUC_{0-t} e C_{MAX}.
- Relativamente ao consumo acumulado de morfina ACP e a área sob a curva (0-36h), a modelagem PK-PD sugere a utilização do modelo do efeito máximo para explicar a correlação dose e disponibilidade sistêmica do opióide, uma vez que aumentos consideráveis no consumo acumulado de morfina não mostraram acréscimos no parâmetro AUC_{0-t}.
- A curva de histerese do modelo PK-PD atemporal foi escolhida para representar a correlação entre a dose acumulada de morfina ACP e a intensidade da dor no pós-operatório, mensurada através da Dor EAV ao tossir e na inspiração profunda. Entretanto, em função dos baixos escores de dor registrados, não foi possível estabelecer correlação entre a dose acumulada de morfina ACP e a Dor EAV no repouso.

Referências Bibliográficas

Abbott RW, Townshend A, Gill R. Determination of morphine in body fluids by high performance liquid chromatography with chemiluminescence. *Analyst* (London) 1987; 112(4):397-406.

Amaral JLG, Issy AM, Conceição NA et al - Recomendações da Associação de Medicina Intensiva Brasileira sobre Analgesia, Sedação e Bloqueio Neuromuscular em Terapia Intensiva. Associação de Medicina Intensiva Brasileira – AMIB (São Paulo) 1999.

Andrade MP. Tratamento da dor isquêmica pela equipe de dor da disciplina de anestesiologia do HC-FMUSP. Centro de Estudos de Anestesiologia e Reanimação (São Paulo) 2001;5: 4-7.

Ashburn MA, Love G, Pace NL. Respiratory-related critical events with intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain*. 1994;10(1):52-6.

Benseñor FEM, Cicarelli DD Sedação e analgesia em terapia intensiva. *Rev Bras Anesthesiol* (São Paulo) 2003 ; 53(5):680-693.

Blanchet M, Bru G, Guerret M, Bromet-Petit M, Bromet N. Routine determination of morphine, morphine 3-beta-D-glucuronide and morphine 6-beta-D-glucuronide in human serum by liquid chromatography coupled to electrospray mass spectrometry. *J Chromatogr A* (Netherlands) 1999; 854:93-108.

Bogusz MJ, Maier RD, Erkens M, Driessen S. Determination of morphine and its 3- and 6-glucuronide and 6-monoacetylmorphine in body fluids by liquid

chromatography atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Applic (Netherlands)* 1997; 703: 115-127.

Bouquillon AI, Freeman D, Moulin DE. Simultaneous solid-phase extraction and chromatographic analysis of morphine and hydromorphone in plasma by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr (Netherlands)* 1992; 577(2): 354-7.

Brasil ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. RE Resolução RE nº 895, de 29 de maio de 2003. *Diário Oficial da União*, 02 de junho de 2003.

Bouwmeester NJ, van den Anker JN, Hop WC, Anand KJ, Tibboel D. Age- and therapy-related effects on morphine requirements and plasma concentrations of morphine and its metabolites in postoperative infants. *Br J Anaesth (England)* 2003; 90: 642-52.

Buylaert WA, Herregods LL, Mortier EP, Bogaert MG. Cardiopulmonary bypass and the pharmacokinetics of drugs. An update. *Clin Pharmacokinet (United States)* 1989; 17 (1):10-26.

Carmona MJC, Malbouisson LMS, Pereira VA, Bertoline MA, Omosako CEK, Le Bihan KB, Auler Jr. JOC, Santos SRCJ. Cardiopulmonary bypass alters the pharmacokinetics of propranolol in patients undergoing cardiac surgery. *Braz J Med Biol Res (Brazil)* 2005; 38: 713-21.

Caldwell R, Challenger H. A capillary column gas-chromatographic method for the identification of drugs of abuse in urine samples. *Ann Clin Biochem (England)* 1989; 26(Pt 5):430-43.

Chapman DJ, Cross MJ, Joel SP, Aherne GW. A specific radioimmunoassay for the determination of morphine-6-glucuronide in human plasma. *Ann Clin Biochem (England)* 1995;32(Pt 3):297-302.

Chapman DJ, Joel SP, Aherne GW. Evaluation of a differential radioimmunoassay technique for the determination of morphine and morphine-6-glucuronide in human plasma. *J Pharm Biomed Anal (England)* 1994;12(3):353-60.

Christrup LL. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol Scand (Denmark)* 1997;41(1 Pt 2):116-22

Christophersen AS, Biseth A, Skuterud B, Gadeholt G. Identification of opiates in urine by capillary column gas chromatography of two different derivatives. *J Chromatogr (Netherlands)* 1987;422:117-24.

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron (United States)* 1976;16(1):31-41.

Cone EJ, Darwin WD, Buchwald WF. Assay for codeine, morphine and ten potential urinary metabolites by gas chromatography--mass fragmentography. *J Chromatogr (Netherlands)* 1983;275(2):307-18.

Dahlstrom B, Paalzow L, Edlund PO. Simultaneous determination of codeine and morphine in biological samples by gas chromatography with electron capture detection. *Acta Pharmacol Toxicol (Denmark)* 1977;41(3):273-9.

Dahlstrom BE, Paalzow LK. Pharmacokinetics of morphine in plasma and discrete areas of the rat brain. *J Pharmacokinet Biopharm (United States)* 1975;3(5):293-302.

Dal D, Kanbak M, Caglar M, Aypar U. A background infusion of morphine does not enhance postoperative analgesia after cardiac surgery. *Can J Anaesth (Canada)* 2003;50(5):476-9.

Drost RH, van Ooijen RD, Ionescu T, Maes RA. Determination of morphine in serum and cerebrospinal fluid by gas chromatography and selected ion monitoring after reversed-phase column extraction. *J Chromatogr (Netherlands)* 1984;310(1):193-8.

Felby S. Morphine: its quantitative determination in nanogram amounts in small samples of whole blood by electron-capture gas chromatography. *Forensic Sci Int (Switzerland)* 1979;13(2):145-50

Fryirs B, Dawson M, Mather LE. Highly sensitive gas chromatographic-mass spectrometric method for morphine determination in plasma that is suitable for pharmacokinetic studies. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl (Netherlands)* 1997;693(1):51-7.

Geier A, Bergemann D, von Meyer L. Evaluation of a solid-phase extraction procedure for the simultaneous determination of morphine, 6-monoacetylmorphine, codeine and dihydrocodeine in plasma and whole blood by GC/MS. *Int J Legal Med (Germany)* 1996;109(2):80-3.

Goldberger BA, Darwin WD, Grant TM, Allen AC, Caplan YH, Cone EJ. Measurement of heroin and its metabolites by isotope-dilution electron-impact mass spectrometry. *Clin Chem (United States)* 1993;39(4):670-5.

Goucke CR, Keaveny JP, Kay B, Healy TE, Ryan M. The effect of cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of drugs. *Clin Pharmacokinet* 1982;7:234-251.

Guler T, Unlugenc H, Gundogan Z, Ozalevli M, Balcioglu O, Topcuoglu MS. A background infusion of morphine enhances patient-controlled analgesia after cardiac surgery. *Can J Anaesth (Canada)* 2004; 51(7):718-22.

Gustafsson LL, Wiesenfeld-Hallin Z. Spinal opioids analgesia. A critical update. *Drugs (United States)* 1988;35(6):597-603.

Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 10th ed., New York, McGraw-Hill, 2001:383, 569-619,1985.

Heiskanen TE, Ruismäki PM, Seppälä TA, Kalso EA. Morphine or oxycodone in cancer pain? *Acta Oncol (Norway)* 2000;39(8):941-7

Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain (Netherlands)*1997;73(1):37-45.

Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Paranandi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *JAMA (United States)* 1992;267(17):2344-8. Erratum in: *JAMA (United States)* 1992;268(14):1860.

Hofmann U, Seefried S, Schweizer E, Ebner T, Mikus G, Eichelbaum M. Highly sensitive gas chromatographic-tandem mass spectrometric method for the determination of morphine and codeine in serum and urine in the femtomolar range. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl (Netherlands)* 1999;727(1-2):81-8.

Holley FO, Ponganis KV, Stanski DR. Effect of cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetic of drugs. *Clinical pharmacokinetics*. v. 7, n.3, p. 234-251, 1982.

Ionescu TI, Taverne RH, Drost RH, Roelofs JM, Winckers EK, Van Rossum JM. Epidural morphine anesthesia for abdominal aortic surgery--pharmacokinetics. *Reg Anesth (United States)*1989;14(3):107-14. Erratum in: *Reg Anesth (United States)* 1989;14(6):307.

Jacobsohn E, Lee TW, Amadeo RJ, Syslak PH, Debrouwere RG, Bell D, Klock PA, Tymkew H, Avidan M; The University of Manitoba Health Sciences Centre Cardiac Anesthesia Group. Low-dose intrathecal morphine does not delay early extubation after cardiac surgery. *Can J Anaesth (Canada)* 2005;52(8):848-57.

Johansen M, Rasmussen KE, Christophersen AS. Determination of pholcodine and its metabolites in urine by capillary gas chromatography. *J Chromatogr (Netherlands)* 1990;532(2):277-84.

Jones AW, Blom Y, Bondesson U, Anggard E. Determination of morphine in biological samples by gas chromatography-mass spectrometry. Evidence for persistent tissue binding in rats twenty-two days post-withdrawal. *J Chromatogr (Netherlands)*1984 ;309(1):73-80.

Kaiko RF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release opioids. *Acta Anaesthesiol Scand (Denmark)* 1997; 41: 166-174.

Katagi M, Nishikawa M, Tatsuno M, Miki A, Tsuchihashi H. Column-switching high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry for identification of heroin metabolites in human urine. *J Chromat B Biomed Applic (Netherlands)* 2001; 751: 177-185.

Krogh M, Christophersen AS, Rasmussen KE. Automated sample preparation by on-line dialysis and trace enrichment. Analysis of morphine, 6-monoacetylmorphine,

codeine, ethylmorphine and pholcodine in plasma and whole blood by capillary gas chromatography and capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr (Netherlands)* 1993;621(1):41-8.

Lee JW, Pedersen JE, Moravetz TL, Dzerk AM, Mundt AD, Shepard KV. Sensitive and specific radioimmunoassays for opiates using commercially available materials. I: Methods for the determinations of morphine and hydromorphone. *J Pharm Sci (United States)* 1991;80(3):284-8.

Leis HJ, Fauler G, Raspotnig G, Windischhofer W. Quantitative analysis of morphine in human plasma by gas chromatography-negative ion chemical ionization mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl (Netherlands)* 2000;744 (1):113-9.

Lynn A, Nespeca MK, Bratton SL, Strauss SG, Shen DD. Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion: the influence of age and surgery. *Anesth Analg (United States)* 1998; 86: 958-63.

Marshall B, Longnecker D. General anaesthetics. In A. Goodman Gilman, T. Rall, A. Nies, & P. Taylor, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill Inc.; 1992; pp. 285 – 310.

Mazoit JX, Butscher K, Samii K. Morphine in postoperative patients: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of metabolites. *Anesth Analg (United States)* 2007; 105 (1): 70-8.

Meatherall R. GC-MS confirmation of codeine, morphine, 6-acetylmorphine, hydrocodone, hydromorphone, oxycodone, and oxymorphone in urine. *J Anal Toxicol (United States)* 1999;23(3):177-86.

Meatherall R. GC-MS quantitation of codeine, morphine, 6-acetylmorphine, hydrocodone, hydromorphone, oxycodone, and oxymorphone in blood. *J Anal Toxicol* (United States) 2005;29(5):301-8.

Milne RW, Nation RL, Somogyi AA. The disposition of morphine and its 3- and 6-glucuronide metabolites in humans and animals, and the importance of the metabolites to the pharmacological effects of morphine. *Drug Metab Rev* (United States) 1996;28(3):345-472.

Moore JM. Rapid and sensitive gas chromatographic quantitation of morphine codeine and O6-acetylmorphine in illicit heroin using an electron capture detector. 1: *J Chromatogr* (Netherlands) 1978;147:327-36.

Netriova J, Blahova E, Johanesova Z, Brandsteterova E, Lehotay J, Serdt K, Mokot J. HPLC determination of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in human serum of oncological patients after administration of morphine drugs. *Die Pharmazie* (Germany) 2006; 61: 528-534.

Oikkola KT, Maunuksela EL, Korpela R, Rosenberg PH. Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 128-36.

Osborne R, Thompson P, Joel S, Trew D, Patel N, Slevin M. Morphine and metabolites behavior after different routes of morphine administration: demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide. *Br J Clin Pharmacol* (England) 1992;34(2):130-8.

Pacifici R, Pichini S, Atieri I, Caronna A, Passa AR, Zuccaro P. High performance liquid chromatography-electrospray mass spectrometric determination of morphine

and its 3- and 6-glucuronides: application to pharmacokinetic studies. *J Chromat B Biomed Applic* (Netherlands) 1995; 664: 329-334.

Parlow JL, Steele RG, O'Reilly D. Low dose intrathecal morphine facilitates early extubation after cardiac surgery: results of a retrospective continuous quality improvement audit. *Can J Anaesth* (Canada) 2005;52(1):94-9.

Pereira VA, Carmona, MJC, Omosako CEK, Auler Jr. JOC, Santos SRCJ. Obesity influences propranolol pharmacokinetics in patients undergoing coronary artery bypass grafting employing cardiopulmonary bypass. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* (Brazil) 2003; 39(4): 409-14.

Prough DS, Foreman AS. Anesthesia and renal function. In: *International Anesthesia Research Society. Ed Review Course Lectures*. Cleveland, Ed. Cleveland, 1989: IARS 7-11.

Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Goodman Gilman A, editor. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th Ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1996; p.521.

Ritschel WA. *Handbook and Basic Pharmacokinetics*, 4rd ed., Hamilton, Drug Intelligence Publication, 2004.

Ropero-Miller JD, Lambing MK, Winecker RE. Simultaneous quantitation of opioids in blood by GC-EI-MS analysis following deproteination, deautomerization of keto analytes, solid-phase extraction, and trimethylsilyl derivatization. *J Anal Toxicol* (United States) 2002;26(7):524-8.

Rotshteyn Y, Weingarten B. A highly sensitive assay for the simultaneous determination of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in human plasma by high performance liquid chromatography with electrochemical and fluorescence detection. *Ther Drug Monit (United States)* 1996; 18:179-188.

Santos V, Vera López KJ, Santos LM, Yonamine M, Carmona, MJC, Santos SRCJ. Morphine plasma levels using GC-MS after solid phase extraction for drug monitoring application in the postoperative period. *Clinics (Brazil)* 2008; 63: in press.

Schanzle G, Li S, Mikus G, Hofmann U. Rapid, highly sensitive method for the determination of morphine and its metabolites in body fluids by chromatography-mass spectrometry. *J Chromat B Biomed Applic (Netherlands)* 1999; 721: 55-65.

Schuberth J, Schuberth J. Gas chromatographic-mass spectrometric determination of morphine, codeine and 6-monoacetylmorphine in blood extracted by solid phase. *J Chromatogr (Netherlands)* 1989;490(2):444-9.

Scott NB, Turfrey DJ, Ray DA, Nzewi O, Sutcliffe NP, Lal AB, Norrie J, Nagels WJ, Ramayya GP. A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg (United States)* 2001; 93(3):528-35.

Silva, MA. Efeitos da intervenção treinamento, avaliação e registro sistematizado no controle da dor no pós-operatório de cirurgia cardíaca [Dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, 1995.

Smith MT. Neurotoxic effects of morphine and hidromorphone: evidence implicating the morphine-3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:524-528.

Smith MT, Watt JA, Cramond T. Morphine-3-glucuronide – a potent antagonist of morphine analgesia. *Life Sci (England)* 1990;47(6):579-85.

Spector S, Parker CW. Morphine: radioimmunoassay. *Science (United States)* 1970;168(937):1347-8.

Svensson JO, Andersson M, Gustavsson E, Beck O. Electrospray LC-MS method with solid-phase extraction for accurate determination of morphine-, codeine-, and ethylmorphine-glucuronides and 6-acetylmorphine in urine. *J Anal Toxicol (United States)* 2007;31(2):81-6.

Svensson JO, Yue QY, Sawe J. Determination of codeine and metabolites in plasma and urine using ion-pair high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl (Netherlands)* 1995;674(1):49-55.

Tatsuno M, Nishikawa M, Katagi M, Tsuchihashi H. Simultaneous determination of illicit drugs in human urine by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol (United States)* 1996; 20: 281-286.

Teixeira MJ, Côrrea CF, Pimenta CAM. *Dor: Conceitos Gerais*, 1ª Ed, São Paulo, Limay, 1994:42-55.

Tyrefors N, Hyllbrant B, Ekman L, Johansson M, Layngstram B. Determination of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in human serum by solid phase extraction and liquid chromatography-mass spectrometry with electrospray ionisation. *J Chromatogr A (Netherlands)* 1996; 729:279-285.

Vogt A, Stieger DS, Theurillat C, Curatolo M. Single-injection thoracic paravertebral block for postoperative pain treatment after thoracoscopic surgery. *Br J Anaesth (England)* 2005;95(6):816-21.

Wang WL, Darwin WD, Cone EJ. Simultaneous assay of cocaine, heroin and metabolites in hair, plasma, saliva and urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Appl (Netherlands)* 1994;660(2):279-90.

Wasels R, Belleville F, Paysant P, Nabet P, Krakowski I. Determination of morphine in plasma by gas chromatography using a macrobore column and thermoionic detection after Extrelut column extraction: application to follow-up morphine treatment in cancer patients. *J Chromatogr (Netherlands)* 1989;489(2):411-18.

Watson DG, Su Q, Midgley JM, Doyle E, Morton NS. Analysis of unconjugated morphine, codeine, normorphine and morphine as glucoronides in small volumes of plasma from children. *J Pharm Biomed Anal (England)* 1995;13(1):27-32.

Wielbo D, Bhat R, Chari G, Vidyasagar D, Tebbett IR, Gulati A. High performance liquid chromatographic determination of morphine and its metabolites in plasma using diode-array detection. *J Chromat B Biomed Applic (Netherlands)* 1993; 615: 164-168.

Wright AW, Watt JA, Kennedy M, Cramond T, Smith MT. Quantitation of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in plasma and cerebrospinal fluid using solid phase extraction and high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Ther Drug Monit (United States)* 1994; 16: 200-208.

Zuccaro P, Ricciarello R, Pichini S, Pacifici R, Altieri I, Pellegrini M, D'Ascenzo G. Simultaneous Determination of Heroin, 6-Monoacetylmorphine, Morphine and its

---

Glucuronides by Liquid Chromatography-Atmospheric Pressure Ionspray-Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol* (United States) 1997;21(4):268-77.

Paciente #	Grupo	Iniciais	Prontuario	Idade	Sexo	Peso	Altura	IMC calc	Risco 1,2,3,4,5	Higgins
# 001	1 - Anestesia Geral com CEC	JPL	5538017C	43	M	66.6	1.56	27.37	1	1
# 005	1 - Anestesia Geral com CEC	VAM	5021220F	56	M	75.0	1.65	27.55	1	1
# 009	1 - Anestesia Geral com CEC	M-F	55344605J	55	M	85.0	1.75	27.76	1	0
# 016	1 - Anestesia Geral com CEC	FPS	55381857H	65	M	63.3	1.56	26.01	2	2
# 017	1 - Anestesia Geral com CEC	VPF	55383487E	78	F	52.7	1.52	22.81	3	6
# 021	1 - Anestesia Geral com CEC	JSG	55404749F	53	M	95.5	1.75	31.18	1	0
# 022	1 - Anestesia Geral com CEC	SVG	55381727J	64	M	63.0	1.62	24.01	3	4
# 023	1 - Anestesia Geral com CEC	J-M	55405977H	64	M	73.5	1.79	22.94	1	1
# 024	1 - Anestesia Geral com CEC	ACB	55406161K	51	M	71.0	1.55	29.55	3	4
# 025	1 - Anestesia Geral com CEC	MBA	55378560F	71	M	61.1	1.64	22.72	3	4
# 028	1 - Anestesia Geral com CEC	W-N	55407226I	77	M	63.0	1.55	26.22	1	1
# 029	1 - Anestesia Geral com CEC	LAJ	55407361I	71	M	80.0	1.70	27.68	4	7
# 033	1 - Anestesia Geral com CEC	NCM	5540814A	70	F	69.6	1.61	26.85	1	1
# 037	1 - Anestesia Geral com CEC	LES	5253033J	58	M	99.5	1.75	32.49	1	0
# 045	1 - Anestesia Geral com CEC	P-C	51948852	77	M	61.0	1.55	25.39	2	3
# 050	1 - Anestesia Geral com CEC	DAR	553971138E	44	M	74.0	1.61	28.55	1	0
# 054	1 - Anestesia Geral com CEC	LCJ	55703939K	70	M	81.0	1.63	30.49	1	1
# 056	1 - Anestesia Geral com CEC	FMV	55448796E	38	M	76.0	1.77	24.26	1	0
# 057	1 - Anestesia Geral com CEC	LFG	55705589I	62	M	100.0	1.85	29.22	1	0
# 058	1 - Anestesia Geral com CEC	RFS	55704938C	66	M	90.0	1.70	31.14	1	0
# 059	1 - Anestesia Geral com CEC	J-A	55706298P	74	M	70.0	1.69	24.51	1	1
# 060	1 - Anestesia Geral com CEC	O-P	26-Nov-48	59	M	72.0	1.70	24.91	4	7
# 002	2 - Geral + Raqui Anestesia com CEC	SDC	55338882J	60	F	59.0	1.55	24.56	1	0
# 003	2 - Geral + Raqui Anestesia com CEC	FAR	55376944B	59	M	67.0	1.65	24.61	1	1
# 007	2 - Geral + Raqui Anestesia com CEC	RAD	55340820I	62	M	75.0	1.65	27.55	2	3
# 008	2 - Geral + Raqui Anestesia com CEC	APC	55378072J	50	M	65.0	1.60	25.39	1	0
# 010	2 - Geral + Raqui Anestesia com CEC	D-G	55344978F	66	M	72.0	1.72	24.34	1	0
# 013	2 - Geral + Raqui Anestesia com CEC	LVJ	55346516J	65	M	68.0	1.68	24.09	3	4
# 020	2 - Geral + Raqui Anestesia com CEC	VNC	55383211G	63	M	53.0	1.56	21.78	2	2
# 027	2 - Geral + Raqui Anestesia com CEC	GMK	5277419F	57	M	83.5	1.65	30.67	1	0
# 031	2 - Geral + Raqui Anestesia com CEC	G-B	44208518D	61	M	82.0	1.87	23.45	1	0
# 032	2 - Geral + Raqui Anestesia com CEC	A-M	55401565E	56	M	65.0	1.65	23.88	1	0

Paciente #	Grupo	Iniciais	Prontuario	Idade	Sexo	Peso	Altura	IMC calc	Risco 1,2,3,4,5	Higgins
# 034	2 - Geral + Raqui Anestesia com CEC	AJS	55382991D	58	M	76.0	1.67	27.25	1	0
# 035	2 - Geral + Raqui Anestesia com CEC	EAS	7003799H	61	M	50.6	1.64	18.81	1	0
# 039	2 - Geral + Raqui Anestesia com CEC	AJS	2148196H	67	M	59.0	1.57	23.94	5	10
# 040	2 - Geral + Raqui Anestesia com CEC	JCB	553882253A	48	M	75.5	1.65	27.73	2	2
# 041	2 - Geral + Raqui Anestesia com CEC	AGS	55413325I	76	F	57.4	1.50	25.51	4	7
# 042	2 - Geral + Raqui Anestesia com CEC	ASS	3077547C	60	F	56.0	1.52	24.24	2	2
# 046	2 - Geral + Raqui Anestesia com CEC	J-R	55388722B	77	M	57.0	1.69	19.96	2	3
# 051	2 - Geral + Raqui Anestesia com CEC	C-S	55700084D	54	M	72.5	1.71	24.79	2	3
# 006	3 - Anestesia Geral sem CEC	O-S	553734488J	67	F	78.0	1.70	26.99	4	7
# 014	3 - Anestesia Geral sem CEC	EMS	55380105C	64	F	72.0	1.56	29.59	1	1
# 038	3 - Anestesia Geral sem CEC	JMG	553825570	51	F	54.0	1.50	24.00	2	3
# 048	3 - Anestesia Geral sem CEC	SLC	55319287C	44	M	84.5	1.72	28.56	1	0
# 049	3 - Anestesia Geral sem CEC	PRP	55395986C	64	M	69.5	1.60	27.15	4	7
# 052	3 - Anestesia Geral sem CEC	GDA	55443181G	56	F	68.5	1.60	26.76	1	0
# 053	3 - Anestesia Geral sem CEC	JRS	55390648F	61	M	68.0	1.75	22.20	1	0
# 055	3 - Anestesia Geral sem CEC	JDN	557000356J	72	M	89.0	1.56	36.57	1	1
# 004	4 - Geral + Raqui Anestesia sem CEC	HBJ	55339280I	41	F	48.0	1.50	21.33	3	4
# 011	4 - Geral + Raqui Anestesia sem CEC	MLA	55376742B	63	M	95.0	1.74	31.38	2	3
# 012	4 - Geral + Raqui Anestesia sem CEC	GAT	2814164H	77	M	75.0	1.69	26.26	2	2
# 015	4 - Geral + Raqui Anestesia sem CEC	A-F	33721148	76	M	67.6	1.64	25.13	2	2
# 018	4 - Geral + Raqui Anestesia sem CEC	JOL	5403970C	66	M	61.1	1.60	23.87	2	2
# 019	4 - Geral + Raqui Anestesia sem CEC	MVS	55380816D	67	F	61.2	1.60	23.91	4	8
# 026	4 - Geral + Raqui Anestesia sem CEC	E-B	55376445J	69	M	78.8	1.64	29.30	1	0
# 030	4 - Geral + Raqui Anestesia sem CEC	M-S	55380566A	64	M	69.1	1.61	26.66	1	0
# 036	4 - Geral + Raqui Anestesia sem CEC	LMP	55342852J	80	F	67.5	1.50	30.00	3	6
# 043	4 - Geral + Raqui Anestesia sem CEC	NGC	3370995J	72	M	64.0	1.63	24.09	2	2
# 044	4 - Geral + Raqui Anestesia sem CEC	JFS	55390986F	72	M	76.0	1.66	27.58	2	2

ANEXOS

Anexo Ia. Aprovações CEP FCF USP - Aprovação Original

Anexo Ib. Aprovações CEP FCF USP - Aprovação da Alteração de Investigador

Anexo II. Aprovação da Comissão Científica de Ética do InCor-HCFMUSP

Anexo III. Aprovação CAPPesq/HCFMUSP

Anexo IV. Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Comitê de Ética em Pesquisa

DECLARAÇÃO

Declaramos, para os devidos fins, que o Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião de 02 de setembro de 2002, **aprovou** o projeto "Modelagem Farmacocinética da Morfina administrada sob a via subaracnoídica em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea", apresentado pela pesquisadora Prof^a. Titular **Silvia Regina Cavani Jorge Santos**.

Informamos que, após a execução de 50% do cronograma do projeto, de acordo com o Artigo 18 – item C, da Portaria FCF-111/97, deverá ser apresentado relatório parcial.

São Paulo, 31 de outubro de 2003.

Profa. Dra. Dulcinéia Saes Parra Abdalla
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
FCF/USP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Ofício CEP nº 129

São Paulo, 05 de novembro de 2003.

Ilmo(a) Sr(a).

Prof. Sílvia Regina Cavani Jorge Santos
Orientadora

Vimos informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião realizada em 03 de novembro passado, **APROVOU** a alteração do pesquisador responsável pelo projeto "Modelagem Farmacocinética da Morfina administrada sob a via subaracnóideica em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea" (Protocolo nº 121), de Fátima da Silva Leite para Verônica Jorge Santos.

Lembramos que após a execução de 50% do cronograma do projeto, deverá ser apresentado um relatório parcial, de acordo com o Artigo 18 – item C, da Portaria FCF-111/97.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Dulcinéia Saes Parra Abdalla
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa da FCF/USP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Ofício CEP nº 106

São Paulo, 03 de novembro de 2002.

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião realizada em 02 do corrente, **aprovou** o projeto "Modelagem Farmacocinética da Morfina administrada sob a via subaracnóide em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea", apresentado por Vossa Senhoria.

Lembramos que após a execução de 50% do cronograma do projeto, deverá ser apresentado um relatório parcial, de acordo com o Artigo 18 – item C, da Portaria FCF-111/97.

Atenciosamente,

Prof. Tit. Dulcinéia Saes Parra Abdalla
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP

Ilmo(a) Sr(a).
Fátima da Silva Leite
Orientador: Prof. Silvia Regina Cavani Jorge Santos
FBF

INSTITUTO DO CORAÇÃO
(Fundação E. J. Zerbiní)
Hospital das Clínicas
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Mem.CC.905/02

São Paulo, 17 de outubro de 2002.

Ilma. Sra.
Dra. Maria José Carvalho Carmona

A Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração, apreciou e aprovou na sessão 417/02/17 de 17/10/2002, Protocolo de Pesquisa SDC - 2119/02/126 - **"Anestesia subaracnóidea associada à anestesia geral em cirurgia cardíaca - efeitos sobre a função pulmonar, a glicemia e a analgesia pós-operatória"**, e foi o seguinte o parecer do relator: **"Aprovado no mérito científico, sem ônus para a Instituição"**.

Atenciosamente,

- Selma Cristina Quaia
Secretária da Comissão Científica e de Ética
InCor/HC/FMUSP

SCQ/mva

01/10/02

DIRETORIA CLÍNICA
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Mem.C.C.0275 de 04.03.04

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 30.04.04, tomou conhecimento da inclusão do DRA. LUCIANA MORAES DOS SANTOS como pesquisadora executante no Protocolo de Pesquisa nº 902/02 intitulado "Anestesia subaracnóidea associada à anestesia geral e cirurgia cardíaca - efeitos sobre a função pulmonar, a glicemia e analgesia pós-operatória", apresentado pela COMISSÃO CIENTÍFICA E DE ÉTICA DO INCOR, tendo em vista desistência da DRA. YURI MOREIRA SOARES.

Pesquisador Responsável: DRA. MARIA JOSÉ CARVALHO CARMONA

CAPPesq, 30 de Abril de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 106 de 10.10.1996 inciso IX 2º letra "c")

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU LEGAL RESPONSÁVEL

1. Nome do Paciente:

Documento de Identidade Nº: ..... Sexo: ( )M ( )F

Data de Nascimento: ...../...../.....

Endereço: ..... Nº: ..... Apto: .....

Bairro: ..... Cidade: .....

CEP: ..... Telefone: .....

2. Responsável Legal:

Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc.): .....

Documento de Identidade Nº: ..... Sexo: ( )M ( )F

Data de Nascimento: ...../...../.....

Endereço: ..... Nº: ..... Apto: .....

Bairro: ..... Cidade: ..... CEP: ..... Tel: .....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA

1. Título do Protocolo de Pesquisa: “MODELAGEM FARMACOCINÉTICA DA MORFINA ADMINISTRADA SOB A VIA SUBARACNOÍDICA EM PACIENTES SUBMETIDOS A REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA”

2. Pesquisador: FÁTIMA DA SILVA LEITE

Cargo/Função: Farmacêutica

Departamento da FCF/USP: Departamento de Farmácia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA

Sem Risco ( )

Risco Mínimo (x)

Risco Médio ( )

Risco Baixo ( )

Risco Maior ( )

Probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo.

Para a finalidade deste estudo, serão colhidas onze amostras sanguíneas de cateter venoso (veia subclávia) durante o procedimento cirúrgico por médico assistente de cirurgia e por enfermeira na recuperação pós-operatória, não excedendo no total 170 ml.

4. Duração da Pesquisa: 2 anos

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa: Em cirurgia cardíaca a dor no pós-operatório pode ser muito intensa devido à própria cirurgia e à presença dos drenos no tórax. A presença desta dor, além de desconfortável, pode dificultar a realização dos exercícios de fisioterapia e contribuir para o aparecimento de complicações, até mesmo a pneumonia no pós-operatório. Sabe-se que a associação de anestesia do tipo "raqui", realizada através de uma picada de agulha nas costas antes da realização da anestesia geral pode contribuir para a diminuição da dor pós-operatória. Também se pretende avaliar o comportamento da morfina administrada em seu organismo através do bloqueio subaracnóide (anestesia nas costas), para que se possa ajustar a dose e conseguir um maior alívio da dor com o menor efeito adverso possível.
2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: Será realizado bloqueio subaracnóide (anestesia nas costas), amplamente aceita e executada pelos profissionais anestesiológicos, com respaldo na literatura científica, avaliando suas diferenças na função pulmonar, na glicemia (açúcar no sangue) e na dor pós-operatória. Além disso, serão colhidas onze amostras sanguíneas através de cateter venoso (veia subclávia) durante o procedimento cirúrgico, serão coletados no total aproximadamente 130-150 mL de sangue.
3. Desconfortos e riscos esperados: O risco é mínimo, desde que o hematoma peridural ou subaracnóideo (coleção de sangue na coluna após a anestesia nas costas) é muito raro de acordo com os dados encontrados na literatura. Em relação às coletas de sangue, pode haver o aparecimento de hematoma (mancha roxa) no local da coleta de amostras de sangue devido a existência de um cateter venoso.
4. Benefícios que poderão ser obtidos: Melhora na função pulmonar em virtude da melhor analgesia no período pós-operatório após ser submetido a raquianestesia/anestesia nas costas, relativamente à anestesia geral, o procedimento habitual realizado atualmente em todos os pacientes. Além disso, pode-se diminuir os riscos associados com a utilização da morfina, pois o conhecimento do comportamento do medicamento no seu organismo, pode contribuir para o ajuste da dose utilizada durante a cirurgia.
5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: Como procedimento alternativo pode ser realizada analgesia endovenosa, que pode não ser tão eficaz quanto o bloqueio subaracnóide (previsto na anestesia nas costas) na analgesia pós-operatória.

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. Disponibilidade de assistência no Instituto do Coração HCFMUSP, por eventuais danos a saúde, decorrentes da pesquisa.
5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V – INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra. Maria José Carmona
Av. Dr. Enéas de Carvalho Águiar, 44
Fone: (11) 3069-5232
(BIP - Central: 5188-3838, código: 1012885)

VI – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

_____
Assinatura do sujeito de pesquisa
ou responsável legal

_____
Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

**INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO DO TERMO DE CONSENTIMENTO
PÓS-INFORMAÇÃO**

1. Este termo conterá o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-FCF) deverá ser idêntica aquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.