

CBC

Vol. 01, nº 1, Junho - Julho, 2005



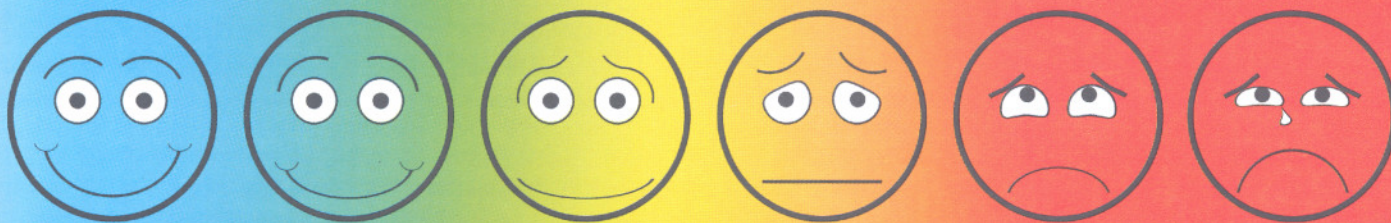
Educação Médica Continuada do Colégio Brasileiro de *Cirurgiões*



Rio de Janeiro
Brasil

Dor Cirúrgica

sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 máxima dor possível



Programa de
**Educação Médica
Continuada**
do Colégio Brasileiro de Cirurgiões.

Patrocínio Linha de Produtos Cristália para DOR.



COLÉGIO BRASILEIRO
DE CIRURGIÕES

Linhador
CRISTÁLIA
Sem dor. Com dignidade.

Uma parceria unida por um mesmo objetivo:
melhorar a qualidade de vida das pessoas!



WWW
cristalia.com.br

CRISTÁLIA
Sempre em parceria com você

FISIOPATOLOGIA DA DOR PÓS-OPERATÓRIA

José Leonardo Machado Vaz

Titular Emérito do Colégio Brasileiro de Cirurgiões

Professor Emérito da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Professor Titular de Anestesiologia da Universidade Severino Sombra

Márcia Charneca Vaz

TCBC

Diretora e Professora Adjunta da Escola de Medicina e Cirurgia - UNI RIO - Disciplina de Anestesiologia

Alguns fatores contribuíram para a evolução no controle da dor. O fator mais importante é, talvez, a revolução da atitude das pessoas que não desejam mais sofrer em silêncio.

Para compreensão da dor, foram descobertas algumas moléculas transdutoras capazes de converter os sinais químicos da lesão tecidual em mensagens eletroquímicas codificadas nas células nervosas centrais e periféricas que conferem a sensibilidade dolorosa.

O público, em geral, já entende que substâncias opióides endógenas (endorfinas) conseguem promover bem-estar e analgesia.

A dor deve ser aceita como um sinal de doença, como febre ou sangramento. O sinal de doença deve ser motivo de investigação do médico.

Talvez, o espaço entre a experimentação neurobiológica e a prática clínica está ainda sendo ampliado com modelos experimentais, técnicas e experimentação de drogas melhores inexoravelmente, enquanto o avanço na prática clínica caminha de maneira gradual⁽¹⁾.

Descrições dos resultados do tratamento da dor pós-operatória continuam ainda indicando que muitos pacientes ainda experimentam níveis inaceitáveis de dor^(2,3).

Recentes publicações têm indicado claramente que um número substancial de pacientes apresenta dor crônica após cirurgia⁽⁴⁾. Este problema pode ser resolvido com um melhor entendimento da fisiopatologia da dor e, também, dando-se atenção, urgentemente, a outras pesquisas.

A dor pós-operatória envia o aviso da necessidade da reparação de ferida e da convalescência.

É esperada e previsível a dor aguda, e esta deve ser tratada de maneira consistente no período após a cirurgia.

Contudo, a dor pós-operatória ocorre em um contexto biopsicossocial, com composições diferentes para cada paciente^(5,6).

Sua intensidade, duração e seqüelas podem desviar de uma maneira previsível em decorrência das diferenças na composição individual, e a mesma cirurgia nunca pode produzir exatamente os mesmos resultados em um grupo de pacientes.

Embora o alívio do sofrimento seja considerado um objetivo importante pelos médicos, muitos deles ainda pressupõem o tratamento da dor como uma tarefa simples que não exige treinamento especial.

NEUROBIOLOGIA NA NOCICEPÇÃO E VIAS DA DOR

O ato cirúrgico determina lesão tecidual com liberação de histamina e de mediadores inflamatórios, tais como: peptídeos (bradicinina), lipídeos (prostaglandinas), neurotransmissores (serotonina) e neurotrofinas (fator de crescimento do nervo)⁽⁷⁾.

A liberação de mediadores inflamatórios ativos, os nocirreceptores, inicia a transdução e transmissão da informação nociceptiva ao Sistema Nervoso Central (SNC) e o processo de inflamação neurogênica, com liberação de neurotransmissores (isto é, substância P e peptídeo geneticamente ligado à calcitonina), determinando vasodilatações e extravasamentos de plasma na periferia⁽⁷⁾. Os estímulos nocivos são transmitidos pelas fibras A (delta) e C ao corno dorsal da medula, onde existe integração da via nociceptiva periférica e o sistema descendente contra a dor, liberando serotonina, noradrenalina e encefalina.

Do corno posterior, os estímulos cruzam ao lado oposto por meio do feixe neoespinotalâmico, e paleorretículo talâmico, produzindo respostas supra-segmentares com percepção da dor. A liberação contínua de mediadores inflamatórios determina sensibilização dos nocirreceptores periféricos e ativa os receptores adormecidos⁽⁸⁾. O aporte de estímulos nocivos de periferia pode resultar em sensibilização central, resultando em hipersensibilidade⁽⁹⁾.

Tais aportes de estímulos podem determinar alterações funcionais no corno dorsal da medula e outras consequências que poderão mais tarde causar uma dor pós-operatória muito mais dolorosa (alodínia).

Os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) podem ser muito importantes no desenvolvimento da dor crônica depois da lesão aguda⁽¹⁰⁾.

A substância P, proteíno-quinase C, também representa um papel importante na sensibilização da medula espinhal e na dor crônica⁽¹⁰⁾.

O entendimento da neurobiologia da nocicepção é importante para apreciar a transição da dor aguda para dor crônica.

A dicotomia tradicional entre a dor aguda e a crônica é arbitrária, porque os estudos clínicos em animais têm demonstrado que a dor aguda pode se tornar rapidamente crônica⁽⁸⁾.

Estudos experimentais têm demonstrado que estímulos nocivos podem produzir expressão de genes que são à base da sensibilização neuronal⁽⁸⁾. Estudos clínicos também sugerem que a intensidade da dor aguda pós-operatória é um predictor significativo da dor crônica após cirurgias^(11, 12).

EFEITOS AGUDOS

A dor pós-operatória mal conduzida pode potencializar os efeitos fisiológicos pré-operatórios, aumentando a morbidade e a mortalidade pós-operatória dos pacientes.

Atenuação da dor pós-operatória, especialmente com um regime analgésico adequado, pode diminuir a morbidade e a mortalidade⁽¹²⁾.

A transmissão do estímulo nociceptivo da periferia ao sistema nervoso central resulta na combinação de liberação de substâncias inflamatórias locais (isto é, citocinas, prostaglandinas, leucotrienos e mediadores sistêmicos, devido à resposta neuroendócrina).

A resposta dominante à dor envolve uma interação hipotalâmica-pituitária adreno-cortical e simpático-adrenal. Uma resposta reflexa supra-segmentar à dor resulta em: um tônus simpático aumentado, catecolaminas aumentadas e secreção de hormônio catabólico (isto é, cortisol, hormônio adreno-corticotrófico, hormônio antidiurético, glucagon, aldosterona, renina, angiotensina II e diminuição da secreção de hormônios anabólicos)⁽¹³⁾.

Os efeitos incluem: retenção de sódio e água, e níveis aumentados de: glicose, ácidos graxos livres de corpos cetônicos e lactato.

Ocorre um estado inflamatório, catabólico, como também aumento do metabolismo, do consumo de oxigênio; e os substratos metabólicos são mobilizados dos depósitos⁽¹³⁾.

A extensão da resposta ao estresse é influenciada por muitos fatores, como: o tipo de anestesia, a intensidade do estímulo cirúrgico; e a extensão da resposta ao estresse é proporcional ao trauma cirúrgico⁽¹⁴⁾.

O balanço negativo do nitrogênio e o catabolismo protéico podem impedir a convalescência do paciente, e atenuação da resposta ao estresse e a dor pós-operatória podem facilitar e acelerar a recuperação pós-operatória do paciente.

A resposta ao estresse pode ser um fator importante no desenvolvimento da hipercoagulabilidade⁽¹²⁾, coagulação aumentada, isto é, nível de anticoagulantes naturais diminuídos, níveis de pró-coagulantes aumentados, inibição de fibrinólise e aumento da viscosidade plasmática⁽¹⁵⁾ podem contribuir para elevada incidência de trombose venosa profunda e de isquemia do miocárdio^(15,16).

A imunossupressão pode ser potencializada pela resposta ao estresse cirúrgico, relacionada à extensão do ato cirúrgico⁽¹⁴⁾.

A hiperglicemia em resposta ao estresse pode contribuir para dificultar a cicatrização e depressão da função imunológica⁽¹⁷⁾.

A dor pós-operatória pode ativar o sistema nervoso simpático, com aumento da frequência cardíaca, que aumenta o consumo de oxigênio pelo miocárdio, diminuindo a oferta, pela diminuição do fluxo coronário, quanto maior a frequência, menor o fluxo coronário no período da diástole e vasoconstricção e atenuação da vasodilatação metabólica coronária.

Ativação simpática também pode determinar íleo-paralítico. Assim, a dor diminui a função gastrointestinal. A função respiratória é acentuadamente deprimida, especialmente após a cirurgia torácica e de abdome superior.

Deve-se controlar a dor operatória, porque o paciente com um controle inadequado da dor

não poderá respirar profundamente, poderá apresentar diminuição do reflexo de tosse, o que propiciará as complicações pulmonares pós-operatórias, como: atelectasia e infecção pulmonar.

A dor aguda pós-operatória malcontrolada pode ser um fator preceptivo importante no desenvolvimento de dor crônica depois da cirurgia⁽¹⁸⁾.

A dor crônica é relativamente comum depois de procedimentos, como: amputação de membros (30% a 80%), toracotomia (22% a 67%), esternotomia (27%), cirurgia de tórax (11% a 57%) e colecistectomia (acima de 56%)^(18,19).

Prevenção da sensibilização central e o controle da dor pós-operatória diminuem a incidência de dor crônica⁽⁵⁵⁾ – Miller⁽³⁵⁾.

Assim, o controle da dor pós-operatória interfere na qualidade de vida do paciente, nas atividades diárias e diminui os custos individuais.

FISIOPATOLOGIA DA DOR PÓS-OPERATÓRIA

Uma das mais importantes funções do sistema nervoso central é fornecer informações sobre lesões corporais em potencial.

A dor é definida pela *International Association for Study of Pain* (IASP) como uma experiência emocional e sensorial desagradável associada à lesão tecidual verdadeira ou potencial.

A fisiopatologia da dor pós-operatória pode ser estudada sobre vários pontos de vista (neuroquímicos, eletrofisiológicos, estatísticos, etc.) ou por modelos funcionais baseados na nocicepção periférica, na transmissão central ascendente, na modulação descendente, ou em locais de intervenção farmacológica. Este modelo possui múltiplas facetas, como: eventos anômicos, fisiológicos e bioquímicos, além de interações farmacológicas e psicológicas.

EVENTOS ANATÔMICOS

Nocirreceptores

Considerável esforço tem sido feito para identificar moléculas que são fundamentais para sinalizar a nocicepção e que são seletivamente ou preferencialmente expressadas por neurônios sensitivos, que podem ser novos alvos para as drogas analgésicas.

O termo nocirreceptor é empregado para descrever as terminações nervosas livres de fibras aferentes primárias que respondem a estímulos dolorosos, além de incluir as terminações livres capazes de transdução e de transmissão de informações sobre estímulos nocivos.

As terminações nervosas contêm receptores capazes de transdução de sinais químicos, mecânicos e térmicos.

Foram descobertos, recentemente, os receptores vanilóides (VR_1) e o canal de sódio específico nervo-sensitivo (SNS).

O receptor VR_1 também é conhecido como receptor da capsaicina, a molécula responsável pela sensação quente associada ao consumo de pimentas vermelhas.

VR_1 responde a estímulos nocivos, incluindo capsaicina, calor e acidificação⁽²¹⁾.

Estudos em ratos, em que o código genético para VR_1 foi destruído, a sensibilidade a estímulos térmicos e mecânicos é normal ou ligeiramente reduzida, mas uma profunda perda de hiperalgesia inflamatória se desenvolve após aplicação de óleo de mostarda na pata^(22, 23).

Esses trabalhos indicam que as fibras C sinalizam a dor ao estímulo químico, mas também a sensibilidade a todos os tipos de entrada durante o processo de injúria e de reparação. As terminações nociceptivas inervam uma ampla variedade de tecidos e são encontradas tanto em estruturas somáticas como em vísceras, inclusive na córnea e na poupa

dentária; nos músculos; nas articulações; nos sistemas respiratório, cardiovascular, digestivo, urogenital; nas meninges e na pele.

Os nocirreceptores relacionados à velocidade de condução podem ser divididos em duas classes: fibras A (delta), que têm finas camadas de mielina e conduzem as informações a uma velocidade de 2 a 30m/s, e fibras C, que não são mielinizadas e conduzem os impulsos numa velocidade inferior a 2m/s.

Os nocirreceptores A (delta) e C podem ser divididos segundo os estímulos que detectam. Eles podem responder a estímulos mecânicos, químicos ou térmicos (calor e frio) ou a uma combinação deles (polimodal).

Fibras Aferentes Primárias

Os impulsos neurais oriundos das terminações livres de nocirreceptores são transmitidos através de nervos aferentes primários para a medula espinhal ou através dos nervos cranianos para o tronco encefálico, se forem provenientes da cabeça e do pescoço.

O gânglio da raiz dorsal dos nervos espinais tem corpos celulares que recebem fibras aferentes primárias que inervam tecidos abaixo do nível da cabeça.

A maioria dos nocirreceptores é de fibras C, e 80% a 90% das fibras C respondem ao aporte nocirreceptivo⁽²⁴⁾.

As diferenças das velocidades de condução e características de respostas das fibras A (delta) e C explicariam a típica experiência subjetiva de dor associada ao estímulo nociceptivo: a dor inicial (denominada dor epicrítica) rápida, bem localizada e em caráter de picada A (delta) é seguida por dor denominada protopática em caráter de queimação e de fusa (C).

As fibras aferentes viscerais A (delta) e C correm juntas com as fibras simpáticas e parassimpáticas. Seus corpos celulares são encontrados também no gânglio do corno

posterior. A musculatura é inervada por fibras A (delta) e C, e a dor muscular, em termos de caráter, é inervada a de uma câimbra.

Durante a cirurgia, o cirurgião cria, no tecido local, trauma e destruição durante a dissecação, extirpação e reconstrução.

Tal lesão tecidual envolve tanto o sistema nervoso periférico quanto o central, tem dimensões tanto de tamanho (magnitude) e de grau (intensidade) e tem implicações que resultam em dor no pós-operatório.

Dependendo da operação, a dor pós-operatória pode originar-se da superfície do corpo ou de qualquer das estruturas abaixo.

Na verdade, tem sido tradicional para cirurgiões e anestesistas ordenarem empiricamente a duração e a severidade esperadas da dor pós-operatória, e, assim, a provável necessidade de drogas anatomicamente, de acordo com o procedimento cirúrgico⁽²⁵⁾.

Contudo, dano colateral pode ser causado por eventos simultâneos ou anteriores, tais como: trauma ou outra razão para a cirurgia, perda sangüínea, hipoxia, etc., que têm interação bioquímica, funcional e dimensões fisiológicas adicionalmente envolvendo tanto os sistemas nervosos somáticos e quanto os autônomos.

Lesão das estruturas neurais e, conseqüentemente, eventos bioquímicos podem sustentar alterações de longa duração que predisõem o paciente à dor crônica depois de uma lesão tecidual cicatrizada.

Outras alterações fisiopatológicas ocorrem no restabelecimento do crescimento após lesão de estruturas periféricas neurais: neurites nociceptiva e não-nociceptiva podem reconectar e, desse modo, contribuindo com impulsos aferentes que podem ser interpretados com um aumento da sensibilidade dolorosa.

Aspectos anatômicos assim sustentam correlação bioquímica e fisiológica, e estas se tornam os objetivos para as intervenções farmacológicas.

EVENTOS BIOQUÍMICOS E FISIOLÓGICOS

Os neurorreceptores aferentes primários penetram na medula espinhal através do trato de Lissauer (trato póstero-lateral) e fazem sinapse com o neurônio do corno dorsal.

O trato de Lissauer é um feixe de fibras predominantemente aferentes primárias que consistem principalmente de fibras A delta e C que penetram na medula espinhal a caminho do corno dorsal.

Após penetrarem na medula espinhal, as fibras A (delta) e C avançam para cima ou para baixo por um ou por dois segmentos antes de fazerem sinapses com neurônios de segunda ordem do corno dorsal.

A sinapse do corno dorsal é um local importante para processamento adicional e para integração do aporte de informações nociceptivas.

O corno dorsal é o ponto no qual as informações nociceptivas são inibidas por sistemas descendentes contra a dor.

A reatividade dos neurônios do corno dorsal pode ser modificada em decorrência do aporte aferente nocivo, sobretudo de impulsos aferentes receptivos (sensibilização central).

Quando um estímulo intenso, como aqueles eventos ligados ao trauma cirúrgico, resulta na produção de fatores de crescimento para reparação tecidual, algumas das moléculas podem impedir a cicatrização⁽²⁶⁾.

As células lesadas liberam enzimas no seu interior que, no ambiente extracelular, clivam ácidos graxos e agem sobre os cininogênios, formando as cininas e bradicinina, uma substância alógena e vasoativa.

O ácido araquidônico é formado pela ação da fosfolipase A, pela ação das cicloxigenases, e lipoxigenases, originando, respectivamente, prostaciclina, prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos e lipoxinas.

A liberação de prostaglandinas, principalmente Pg E₂, promove diminuição do

limiar de excitabilidade dos receptores, fazendo com que os estímulos menos intensos sejam capazes de os ativar.

As citocinas (interleucina 1, 6 e fator alfa - de necrose tumoral) são liberadas pelos macrófagos e leucócitos polimorfonucleares que liberam os fatores solúveis da regulação de fase aguda. A migração dos leucócitos para a área lesada também contribui para a resposta inflamatória, liberando selectinas, integrinas e fatores químicos (ácido nítrico).

Sob condições normais, quaisquer estímulos (mecânico, térmico ou químico) ativam neuroceptores de alto limiar somato-sensorial.

Estruturas neurais somáticas A (delta) (com mielina) e C (sem mielina) detectam estímulos nocivos e transformam as informações em atividades elétricas e as conduzem ao corno posterior da medula espinhal.

Então, há processamento sináptico e condução deste estímulo por via ascendente medular ao tronco cerebral conectando com centros superiores para interpretação^(27, 28, 29).

A dor origina-se quando tais nocirreceptores tornam-se estimulados e lesados (isto é, por extensão e duração da exposição), ou quando receptores viscerais são suficientemente deformados e lesados para gerar respostas celulares ou humorais. A via ascendente paralela detecta o componente afetivo (desagradável) e sensorial (discriminativo) para conduzir ao SNC a informação da lesão tecidual. Ativação resultante da via descendente conduz a modulação/inibição do aporte nociceptivo.

Em presença de lesão tecidual e de inflamação, os receptores com alto limiar de sensibilidade respondem a baixos níveis de estímulos, causando hipersensibilidade regional, dor espontânea e hiperalgia primária.

Populações de fibras C sem mielina atuam como receptores polimodais e respondem a estímulos nocivos, liberando peptídeos algogênicos (substância P, etc.) periféricamente e uma sopa de mediadores inflamatórios, como: potássio, serotonina, bradicinina, histamina,

óxido nítrico, e produtos da cicloxigenases e lipoxigenases sensibilizando os receptores de alto limiar de sensibilidade.

Outras substâncias, o peptídeo geneticamente ligado à calcitonina (CGRP), fator de crescimento de nervo (NGF) e fator neurotrófico derivado do tecido glial (GDNF) são liberados centralmente.

O resultante é a transmissão concorrentemente aumentada na sinapse espinhal (que conduz a uma longa e/ou demorada sensibilização central pela fosforilação dos canais iônicos ou receptores, pela ativação dos fatores de transcrição o COX₂ produzindo prostanoídes como sensibilizadores neurais).

Estimulação nociva também produz expressão genética alterando a medula espinhal e cérebro, deixando uma memória física da nocicepção e da dor.

Na periferia, células imunológicas ativadas por eventos neurais e humorais respondem com liberação de citocinas, como também opióides endógenos.

Após a sensibilização, estímulos térmicos ou mecânicos, que normalmente não causariam dor, são agora percebidos como dolorosos, criando a zona de "hiperalgesia primária" em torno do local da injúria.

Reajustes circulatório e neural ulterior reforçam ou enfraquecem os efeitos bioquímicos, e os mecanismos endógenos do controle da dor entram em atividade.

Outros fatores, gerados pelo estresse ou pela injúria, tais como opióides, endógenos, têm efeitos modulatórios sobre a dor.

Os aspectos bioquímicos e fisiológicos são ligados intrinsecamente. Do ponto de vista fisiológico, a inflamação neurogênica liga a vasodilatação e alterações teciduais produzidas pela liberação de compostos de ramos periféricos dos receptores ativados.

Isto é um reflexo axônico pelo qual um impulso iniciado em um ramo periférico do nocirreceptor não somente caminha em direção à medula espinhal, mas também se propaga a outros ramos do mesmo receptor e libera

neuropeptídeos, especialmente substância P e CGRP.

Liberação destes peptídeos resulta excitabilidade sensitiva alterada das fibras simpáticas, vasodilatação extravasamento de proteínas plasmáticas como também ação inflamatória celular, liberando mediadores químicos excitatórios e determinando hiperalgesia secundária via ativação dos receptores NMDA e não NMDA.

Os aminoácidos excitatórios glutamato e aspartato têm um papel importante na transmissão no corno dorsal da medula⁽²⁸⁾, atuando nos receptores NMDA e não NMDA⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Vários peptídeos liberados pelos aferentes primários têm um papel importante na nocicepção. Estes incluem a substância P, neurocinina A, que atuam nos receptores da neurocinina, e o peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina (CGRP).

Existe um número de outros receptores que são envolvidos na transmissão nociceptiva ou na modulação; como os receptores opióides (mi, kapa delta) alfa adrenérgico, ácido gama-amino butírico (GABA), serotonina (5HT) e receptores de adenosina.

O controle da dor tem sido focalizado no bloqueio do ligante receptor como um meio de reduzir o aporte nociceptivo e neuropático.

O rápido progresso do nosso entendimento dos mecanismos genético e molecular envolvidos na nocicepção fornece um novo e útil acesso na conduta da dor.

Usando este caminho, será possível desenvolver drogas que regulem a expressão genética e seletivamente modifiquem a expressão dos receptores específicos que são envolvidos na transmissão da mensagem nociceptiva e neuropática⁽³¹⁾.

Parece que os receptores não NMDA como os AMPA podem mediar a resposta no processo fisiológico da informação sensorial, contudo, com liberação prolongada de glutamato ou ativação dos receptores de neurocinina, ocorre um processo secundário que parece ser crucial no desenvolvimento de respostas anormais a

estímulos sensoriais posteriores ou mais distantes.

Há evidência de que os receptores NMDA são envolvidos em um número de fenômenos que podem contribuir para alterações médias ou de longo prazo observadas nos estados de dor crônica. Estes fenômenos incluem o desenvolvimento do *Wind up*, facilitação, sensibilização central, alterações no campo sensitivo periférico, indução de oncogenes e potenciação de longa duração^(32, 33, 34).

A capacidade do encéfalo em transformar experiências transitórias em memória foi atribuída à modificação na atividade-dependente na força sináptica (LTP). Embora o mecanismo de indução e de manutenção de (LTP) possa variar entre diferentes tipos de sinapses, ele apresenta pontos em comum, na maioria das sinapses glutaminérgicas, no sistema nervoso central.

O fenômeno *Wind up* é uma forma de plasticidade de curta duração que ocorre no corno dorsal da medula espinhal.

Nessa situação, o potencial de ação de alguns neurônios de largo aspecto aumenta progressivamente.

O *Wind up* não é necessário, nem suficiente para indução de sensibilização central ou hiperalgesia, entretanto pode facilitar a indução de LTP (*long term potentiation*) em sinapses de fibras C, por uma despolarização pós-sináptica progressiva, aumentando o influxo de cálcio, tanto através dos receptores NMDA, como dos receptores dos canais de cálcio⁽³⁵⁾.

Potenciação de longo termo (LTP), em particular, refere-se às alterações na eficácia sináptica que ocorrem como parte do processo de memória e fazem parte no desenvolvimento da memória celular para dor ou responsividade aumentada aos aportes nocivos.

Parece que os antagonistas NMDA atenuam estas respostas⁽³⁶⁾, indicando um papel para os antagonistas NMDA na prevenção dos estados de dor crônica. Enquanto houver drogas acessíveis, tais como: cetamina, MK 801, os seus efeitos colaterais limitarão um pouco o seu uso.

Ativação dos receptores NMDA parece desencadear uma cascata de eventos secundários nas células ativadas. Esses eventos determinam alterações nas células que aumentam a responsividade do sistema nociceptivo e são responsáveis pelos fenômenos descritos⁽³⁶⁾.

O canal do receptor NMDA em estado de repouso é bloqueado pelo magnésio, glutamato e peptídeos atuam nos receptores de neurocinina induzindo a remoção da rolha de magnésio e subsequente influxo de cálcio, precipitando eventos secundários, como indução oncogênica, produção de óxido nítrico e ativação ou produção de um número de segundos mensageiros, incluindo fosfolipase eicosanóides e Proteínocinase C⁽²⁸⁾.

Esses segundos mensageiros atuam diretamente por alterar a excitabilidade das células ou induzindo a produção de oncogenes, que podem resultar em alterações de longo termo na responsividade da célula.

Estimulação prolongada, através de liberação de glutamato, pode resultar em morte celular.

A produção de óxido nítrico (NO) está relacionada à indução e à manutenção da dor crônica⁽³⁷⁾.

Bloqueio do NO em modelo de dor em animal resulta em diminuição no comportamento relacionado à dor^(38,39).

EVENTOS FARMACOLÓGICOS

Os eventos farmacológicos são resultantes da ação dos fármacos nos seus receptores, produzindo ações terapêuticas e para efeitos^(40,41).

Não obstante, combatendo as consequências do processo inflamatório, devido à lesão de tecidos, compreende o esteio da farmacologia, prevenindo ou melhorando estes efeitos, locais ou sistêmicos^(42, 43).

Tal tratamento tem sido indicado para alterar, em vários graus, os componentes das respostas metabólicas e neuroendócrinas da cirurgia^(44, 45).

A dor pós-operatória e sua resposta à cirurgia não são sinônimas, mas são intimamente ligadas. Tanto podem ser modificadas pelo bloqueio neural e até removidas por: combinações multimodais de bloqueio neural, drogas antiinflamatórias não-esteróides, etc..

Mas, o objetivo real é mais do que controlar a dor pós-operatória, é atenuação ou parada do catabolismo e promoção da reabilitação do paciente.

Drogas convencionais usadas no tratamento da dor pós-operatória pertencem a quatro grupos, cada qual com seus riscos e benefícios:

- a) **Prevenção da sinalização em que a lesão tecidual está ocorrendo ou ocorreu por deafferentação do local lesado por meio de um bloqueio neural com anestésico local:** pode ser um sucesso no completo alívio da dor, obtido com o tratamento. Contudo, as drogas usadas como anestésicos locais podem ser tóxicas para o coração e para o cérebro, e, em particular, dependem também da habilidade do anestesista para aplicá-las.
- b) **Prevenção da sensibilização neural determinada pela resposta inflamatória local por meio dos inibidores das cicloxigenases usando os antiinflamatórios não-esteróides:** pode ser útil na prevenção e no tratamento da dor de média à moderada e reservando outros meios para tratar a dor severa. Contudo, as drogas podem causar sérios efeitos colaterais, como alterações na coagulação (hemorragias), nos rins e, cronicamente, no sistema gastrointestinal.
- c) **Modulação da percepção da dor no sistema nervoso central e neurônios periféricos pelos opióides analgésicos:** por via sistêmica, constitui a primeira linha de tratamento da dor severa.
Tendo múltiplas ações que são benéficas no período pós-operatório, contudo os opióides podem determinar uma variedade de efeitos colaterais, ou seja, podem causar depressão ventilatória, que é um efeito colateral muito temido, principalmente quando usados em

doses inadequadas. Podem também causar vômitos, sonolências, pruridos, etc..

d) Tratamento preventivo ou paliativo com uma coleção de drogas que não estão em grupos precedentes, mas são mantidas em pesquisas no laboratório e clínica: estas incluem corticóides, agonistas alfa₂ adrenérgico, antagonistas NMDA, anticonvulsivantes agonistas GABA, benzodiazepínicos, neurolépticos, canabinóides, etc..

Recentemente, a relação entre os receptores NMDA e a percepção da dor tem sido discutida por causa do mecanismo de facilitação e nocicepção na medula espinhal e no cérebro, incluindo a sensibilização central *Wind up* e Potenciação de Longo Termo (LTP), que têm sido relacionadas com a ativação do receptor NMDA. Assim, o bloqueio de NMDA é considerado como um efeito que alivia a dor por supressão do mecanismo de facilitação e de nocicepção.

Baseado neste conceito, o tratamento da dor com antagonistas NMDA, tais como: cetamina, ifenprodil, MK 801, dextrometorfan e magnésio, tem sido defendido.

Os efeitos da cetamina não são somente como um antagonista de NMDA, mas também como um antagonista da acetilcolina. Além de atuar como um agonista opióide, contudo, a cetamina inibe os receptores das monoaminas, incluindo a noradrenalina, dopamina e 5HT, por meio da inibição do transporte nestes receptores.

Em conclusão, na medula espinhal, os antagonistas NMDA não agem como analgésico, mas sim como inibidores do mecanismo de facilitação.

Assim, o alívio da dor pelos antagonistas NMDA é insuficiente. Contudo, os antagonistas de NMDA parecem bloquear com pouca intensidade a nocicepção aferente primária, mas reduz a dor de origem supra-espinhal, tal como: a dor central e dor talâmica.

A combinação de antagonista NMDA e opióide determina uma melhor analgesia.

Entre os antagonistas de NMDA, a cetamina é o melhor, sugerindo uma combinação

de ações causada pela interação com outros receptores de acetilcolina, de opióide e de monoaminas.

EVENTOS PSICOLÓGICOS

Muitas anormalidades bioquímicas podem causar condições psiquiátricas ou estão associadas a elas. Muitas vezes, é difícil determinar se a dor causou a alteração psiquiátrica, se a condição psiquiátrica causou a dor, ou se ocorrem de forma simultânea.

A percepção da dor pode ser realçada pela depressão e pela ansiedade e pode ser um componente predominante em algumas síndromes algícas.

Anormalidades bioquímicas podem causar alterações psiquiátricas ou estar associadas a elas. Estas anormalidades bioquímicas podem afetar as medicações contra a dor, assim, a serotonina é considerada um fator importante na fisiopatologia da dor, bem como em transtornos do humor.

Devido à possibilidade de superposição de drogas usadas no tratamento psiquiátrico e da dor, sugerimos que mecanismos comuns possam atuar nas mesmas condições.

Por isso, o tratamento da dor exige um conhecimento dos princípios dos diagnósticos psiquiátricos e como eles podem afetar ou serem afetados pela dor.

É importante assinalar o melhor conhecimento da farmacocinética e da farmacodinâmica das drogas usadas na dor e na condição psiquiátrica bem como as interações medicamentosas; como, por exemplo, os estabilizadores de membrana são prescritos para a dor neuropática, e, também, são muitas vezes estabilizadores do humor.

Assim, pacientes com transtorno bipolar associado com dor crônica necessitam de um tratamento adequado no transtorno bipolar e na dor crônica.

A interpretação do significado, o valor, e o resultado consciente e inconsciente da cirurgia,

as atitudes do médico influenciam na confiança do paciente^(46 e 47).

Nas últimas quatro décadas, tem dado-se ênfase ao aspecto mental da dor, a reação da situação como um todo mais do que a mera anatomia e fisiologia da percepção⁽⁴⁸⁾. Diferenças individuais da dor são certas^(49 e 50).

Experimentações recentes indicam um forte papel da genética nestas diferenças, mantidas através de evento fisiológico e bioquímico, não somente a filosofia do paciente apresenta uma variável, mas também a filosofia do médico pode se constituir uma variável tanto no tratamento farmacológico como no não-farmacológico.

A hipnose pode contribuir para o tratamento da dor.

Quando falamos farmacologia, a administração dos opióides pela analgesia controlada pelo paciente é usualmente preferida pelos pacientes pelo conhecimento que apresentam sobre sua dose⁽⁴⁷⁾.

A dor pós-operatória é gerada, na maioria das vezes, no período pré-operatório, aparece no pós-operatório e persiste, diminuindo durante a convalescência, enquanto a cicatrização se realiza.

A fisiopatologia é um vasto tópico com muitos aspectos e implicações em diferentes grupos de pacientes.

Vários modelos em animais de laboratório e em voluntários humanos têm sido explorados

para investigar os resultados de anatomia, fisiologia, bioquímica, etc., e os graus de tradução nos pacientes idosos, pediátricos, pacientes de cirurgia ambulatorial, pacientes oncológicos, tolerantes a opióides, etc..

Além das razões humanitárias, há excelentes razões para que a dor pós-operatória deva ser tratada.

Como já foi dito, há um quarto de século, o tratamento reduz significativamente a mobilidade e mortalidade pós-operatória.

No mínimo, devemos acentuar que uma dor aguda não tratada pode se tornar uma dor crônica, com um custo adicional econômico pessoal^(51, 52).

A fisiopatologia associada com a nocicepção tem sido estudada em vários modelos experimentais, como em: células, animais e humanos, e sendo explicada em termos neurobiológicos, no entanto está claro que a gênese e manutenção da dor pós-operatória envolve mais do que nocicepção. Isso não quer dizer que tais modelos não são importantes na geração de princípios e hipóteses.

Quando o tratamento de dor é aplicado individualmente ao paciente, a variedade de eventos anatômicos, fisiológicos, bioquímicos, farmacológicos e psicológicos influenciam a fisiopatologia da dor pós-operatória e a resposta integral no resultado final.

Em conclusão: o que interessa ao paciente é o resultado final.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- Riedel W, Neeck G. Nociception, pain, and antinociception: current concepts. *Z Rheumatol* 2001; 60(6): 404-15. PubMed
- Willis WD. Role of neurotransmitters in sensitization of pain responses. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 933:142-56. PubMed
- Szekely JJ, Torok K, Mate G. The role of ionotropic glutamate receptors in nociception with special regard to the AMPA binding sites. *Curr Pharm Des* 2002; 8(10): 887-912. PubMed
- Fujinaga M, Maze M. Neurobiology of nitrous oxide-induced antinociceptive effects. *Mol Neurobiol* 2002; 25(2): 167-89. PubMed
1. Besson, J.M. The neurobiology of pain. *Lancet*. 1999; 353: 1610-5.
2. Rochi, A.; Chung, F.; Forte, L. Canadian survey of post surgical pain and pain medication experiences. *Can J Anaesth*. 2002; 49: 1053-6.
3. Strassels, S.A.; Chen, C.; Carr, D.B. Postoperative analgesia: economics, resource use and patient satisfaction in an urban teaching hospital. *Anesth Analg*. 2002; 94: 130-7.
4. Macrae, W.A. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth*. 2001; 87: 88-98.
5. Carr, D.B.; Goudas, L.C. Acute pain. *Lancet*. 1999; 353: 2051-8.
6. Coghill, R.C.; Eisenach, J. Individual differences in pain sensitivity: implications for treatment decisions. *Anesthesiology*. 2003; 98: 1312-4.
7. Julius, D.; Basbaum, A.L. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001; 413: 203-10.
8. Carr, D.B.; Goudas, L.C. Acute pain. *Lancet*. 1999; 353: 1610.
9. Kissin, I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology*. 2000; 93: 1138-43.
10. Wu, C.L.; Garry, M.G.; Zollo, R.A. *et al.* Gene therapy for the management of pain. *Anesthesiology*. 2001; 95: 216-40.
11. Katz, J.; Jackson, M.; Kavanagh, B.P. *et al.* Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *J Clin Pain*. 1996; 12: 50-5.
12. Liu, S.; Carpenter, R.L.; Neal, J.M. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*. 1995; 82: 1474-506.
13. Kehlet, H. Modification of responses to surgery by neural blockade. In Cousin MJ, Bridenbaugh Po (eds) - Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. 3rd Edition. Philadelphia. Lippincott-Ravers Publishers, 1998.
14. Desborough, J.P. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000; 85: 109-17
15. Rosenfel, B.A. Benefits of regional anesthesia on thromboembolic complication following surgery. *Reg Anesth*. 1996; 21(6 Suppl): 9-12.
16. Wu, C.L.; Fleisher, L.A. Outcome research in regional anesthesia and analgesia. *Anesth Analg*. 2000; 91: 1232-42.
17. Pomposelli, J.J.; Baxter, J.K.; Babineau, T.J. *et al.* Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1998; 22: 77-81.
18. Perkins, F.M.; Kehlet, H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology*. 2000; 93: 1123-33.
19. Kalso, E.; Mennander, S.; Tasmuth, T. *et al.* Chronic post sternotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001; 45: 935-9.
20. Obata, A.; Saito, S.; Fujita, N. *et al.* Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long-term post-thoracotomy pain. *Can J Anesth*. 1999; 46: 1127-32.
21. Tominaga, M.; Caterina, M.J.; Malmberg, A.B. *et al.* The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain producing stimuli. *Neuron*. 1998; 21: 531-43.
22. Caterina, M.J.; Leffler, A.; Malmberg, A.B. *et al.* Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*. 2000; 288: 306-13.
23. Davis, J.B.; Gray, J.; Gunthorpe, M.J. *et al.* Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature*. 2000; 405: 183-7.
24. Brener, J.J. Base neural da dor. In Massachusetts General Hospital. 2^a Edição. Manual de Controle da Dor. p. 5-19.
25. Parkhouse, J.; Lambrechts, W.; Simpson, B.R. The incidence of postoperative pain. *Br J Anaesth*. 1961; 33: 345-53.
26. Ruamalla, V.K.; Borah, G.L. Cytokines, growth factors, and plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2001; 108: 719-33.
27. Hunt, S.P.; Mantyh, P.W. The molecular dynamics of pain control. *Nature Neurosci*. 2001; 2: 83-91.
28. Coderre, T.J. The role of excitatory amino acid receptors and intracellular messengers in persistent

- nociception after tissue injury in rats. *Mol Neurobiol.* 1993; 7: 229-46.
29. Price, D.D.; Mao, J.R.; Mayer, D.J. Central neural mechanisms of normal and abnormal pain states. In Fields HL, Liebeskind JC. Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues. *Progress in Pain Research and Management*. Vol. 1, pp. 61-84, Seattle, *IASP*, 1994.
30. Wilcox, G.L. Excitatory neurotransmitters and pain. In Bond MR, Charlton JE, Woolf CJ. *Proceedings of the 6th World Congress in Pain. Pain Research and Clinical Management Series*. Vol. 4, pp. 97-117. Amsterdam, Elsevier, 1991.
31. Akopian, A.N.; Abson, N.C.; Wood, J.M. Molecular genetic approaches to nociceptor development and function. *Trend Neurosci*, 1996; 19: 240-6.
32. Davies, S.N.; Lodge, D. Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in 'wind up' of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res.* 1987; 424: 402-6.
33. Woolf, C.J.; Thompson, S.W. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. 1991; 44: 293-9.
34. Collingridge, G.L.; Singer, W. Excitatory amino acid receptors and synaptic plasticity. *Trends Pharmacol Sci.* 1990; 11: 290-6.
35. Gozzabi, J.L. Fisiopatologia da dor. In Dor. SAERJ, pp. 13-35.
36. Dickenson, A.H. NMDA receptors antagonists as analgesics. In Fields HL Liebeskind JC. Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issue. *Progress in Pain Research and Management*. Vol. 1, pp. 173-187, Seattle, *IASP Press*, 1996.
37. Meller, S.T.; Gebhart, G.F. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain*. 1993; 52: 127-36.
38. Meller, S.T.; Pechman, P.S.; Gebhart, G.F. *et al.* Nitric oxide mediates the thermal hyperalgesia produced in a model of neuropathic pain in the rat. *Neuroscience*. 1992; 50: 7-10.
39. Wiesenfeld-Hallin, Z.; Hao, J.X.; Xu, X.J, *et al.* Nitric oxide mediates ongoing discharges in dorsal root ganglion cells after peripheral nerve injury. *J Neurophysiol.* 1993; 70: 2350-3.
40. Wallace, P.G.; Noris, W. The management of postoperative pain. *Br J Anaesth.* 1961; 33: 336-44
41. Woodhouse, A.; Mathers, L.E. Patient controlled analgesia (PCA) for postoperative pain relief: what have we learned and where do we go from here? *Analgesia*. 1997; 3: 1-14.
42. Carr, D.B.; Goudas, L.C. Acute pain. *Lancet.* 1999; 353: 1610-5.
43. Kehlet, H.; Wilmore, D.W. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.* 2002; 183: 1630-41.
44. Holt, K.; Kehlet, H. Epidural anaesthesia and analgesia effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition. *Clin Nutr.* 2002; 2: 199-206.
45. Moiniche, S.; Kehlet, H.; Dahl, J.B. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology.* 2002; 96: 725-41.
46. Chapman, C.R. Psychological aspects of postoperative pain control. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1992; 43: 41-52.
47. Munafo, M.R.; Stevenson, J. Anxiety and surgical recovery. Reinterpreting the literature. *J Psychosom Res.* 2001; 51: 589-96.
48. Parkhouse, J.; Lambrechts, W.; Simpson, B.R. The incidence of postoperative pain. *Br J Anaesth.* 1961; 33: 345-53.
49. Amanzio, M.; Pollo, A.; Maggi, G. *et al.* Response variability to analgesics: a role for non specific activation of endogenous opioids. *Pain.* 2001; 90: 205-15.
50. Ruamalla, V.K.; Borah, G.L. Cytokines, growth factors, and plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 108: 719-33.
51. Macrae, W.A. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth.* 2001; 87: 88-98.
52. Strassels, S.A.; Chen, C.; Carr, D.B. Postoperative analgesia: economics, resource use and patient satisfaction in a urban teaching hospital. *Anesth Analg.* 2002; 94: 130-7.

Nubain

cloridrato de nalbufina

INDICAÇÕES: Nubain® é indicado no alívio de dores desde as moderadas até as severas. Pode também ser utilizado como complemento da anestesia cirúrgica, na analgesia pré e pós-operatória, na analgesia obstétrica e para alívio da dor após infarto agudo do miocárdio. **CONTRA-INDICAÇÕES:** hipersensibilidade ao cloridrato de nalbufina ou aos excipientes; abdômen agudo: a nalbufina pode modificar os sintomas. Tratamento com IMAO. **CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS:** deve ser usado apenas por profissionais experientes com o seu manuseio. Nos locais de utilização deve estar disponível equipamento completo para ressuscitação. Este medicamento pode causar dependência física e seu uso em indivíduos instáveis emocionalmente, pode favorecer a dependência. A despeito disso, o potencial de abuso é baixo em relação às drogas que não são agonistas-antagonistas. Após uso prolongado, a interrupção abrupta do medicamento pode determinar sintomas de abstinência de opióides. O uso ambulatorial diminui a atenção e habilidade para dirigir veículos ou operar máquinas. Em situações com aumento da pressão intracraniana, o uso de nalbufina pode piorar o quadro, além de poder mascarar os sintomas do quadro de base. A capacidade de Nubain® de causar depressão respiratória é menor do que os agonistas puros. A depressão respiratória pode ser revertida com naloxona. A metabolização hepática de Nubain® exige cautela na sua administração a pacientes com insuficiência renal ou hepática. *Gravidez:* não há relatos de teratogenicidade, mas não existem trabalhos adequados mostrando a segurança da droga, que deve ser administrada levando-se em consideração a relação custo-benefício. *Trabalho de parto:* há passagem rápida para o feto, podendo-se observar, no feto, bradicardia fetal, depressão respiratória ao nascimento, apnéia, cianose e hipotonia. Deve-se ter cautela na administração de Nubain® a mulheres que amamentam. Não foi estabelecida a segurança de Nubain® em menores de 18 anos. **REAÇÕES ADVERSAS:** a reação adversa mais freqüente é sedação. Sistema nervoso central: nervosismo, depressão, agitação, euforia, instabilidade emocional, hostilidade, sonhos não-habituais, confusão, alucinação, disforia, sensação de peso, dormência. Cardiovascular: hipertensão, hipotensão, bradicardia, taquicardia. Gastrointestinal: cólicas, dispepsia, gosto amargo. Respiratório: depressão respiratória, dispnéia, asma. Dermatológico: prurido, queimação, urticária. Reações alérgicas: foram relatadas reações de hipersensibilidade com o uso de nalbufina, podendo ser necessário suporte médico imediato. Alterações de exames laboratoriais: pode interferir com métodos enzimáticos, na especificidade/sensibilidade do teste de detecção de dependência de opióides. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** analgésicos narcóticos e outros depressores do SNC, administrados concomitantemente com Nubain®, podem ter seus efeitos depressores acentuados. **POSOLOGIA:** adultos: a dose recomendada para um adulto de 70 kg é de 10 mg, por via subcutânea, intramuscular ou intravenosa. Se necessário repetir a cada 3 a 6 horas. Em pacientes não tolerantes, a dose única máxima é de 20 mg, com uma dose total diária máxima de 160 mg. Como complemento de anestesia: a dose de indução deve ser de 0,3 mg/kg a 3,0 mg/kg, administrada por via intravenosa durante 10 a 15 minutos, com dose de manutenção de 0,25 a 0,50 mg/kg, em administrações intravenosas únicas. **CRISTÁLIA** - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda - Farm. Resp.: Dr. Joaquim A. dos Reis - CRF-SP nº 5061 - Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP - CNPJ Nº 44.734.671/0001-51 - SAC 0800-7011918 - Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: Vide Rótulo e Caixa. **Classificação:** Venda sob Prescrição Médica - Venda sob retenção de receita "A" - Reg. MS nº 1.0298.0284 - A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Produzido por PlanMark Ltda - Av. Afonso Mariano Fagundes, 1.328 - Cj. 3 - Planalto Paulista - São Paulo - CEP: 04054-001

PABX: 11 5587 3363 - E-mail: pmark@pmark.com.br

As opiniões aqui expressas refletem o ponto de vista dos autores e não são de responsabilidade da PlanMark ou dos laboratórios Cristália.

Analgesia adequada da
dor no pós-operatório.⁽⁶⁾



Nubain[®]

cloridrato de nalbufina

- Rápido início de ação
e versatilidade de
administração⁽⁵⁾:

IV = 2 a 3 minutos

SC e IM = 5 a 10 minutos

- Efeito prolongado⁽⁵⁾:

3 a 6 horas

- Menor risco de depressão
respiratória e cardiovascular^(1,2,3,4)



Apresentação

Injetável: 10 mg/ml

caixas contendo 10 ampolas com 1 ml

(1) Romagnoli A et al - Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine. Clin Pharmac Ther. 1980; 27 (4): 478-485.

(2) Julien RM - Nalbuphine antagonism of opiate-induced respiratory depression. Anesthesiology Review. 1985; 7 (6): 29-31.

(3) Lake CL, Duckworth EN, DiFazio CA, Durbin CG, Magruder MR - Cardiovascular effects of nalbuphine in patients with coronary or valvular heart disease. Anesthesiology. 1982; 57: 498-503.

(4) Lee G et al - Hemodynamic effects of morphine and nalbuphine in acute myocardial infarction. Clin Pharmac Ther. 1981; 29 (5): 576-581.

(5) William KS: Nalbuphine. Drug and dependence. 1985; 14: 339-362.

(6) Dados de bula conforme registro no Ministério da Saúde.