

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA**

**Morfina subaracnóidea associada à anestesia geral para
revascularização miocárdica: efeitos sobre a função
respiratória, a analgesia, o consumo de morfina e seus níveis
plasmáticos no pós-operatório**

LUCIANA MORAES DOS SANTOS

**São Paulo
2009**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

LUCIANA MORAES DOS SANTOS

**Morfina subaracnóidea associada à anestesia geral para
revascularização miocárdica: efeitos sobre a função
respiratória, a analgesia, o consumo de morfina e seus níveis
plasmáticos no pós-operatório**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Área de concentração: Anestesiologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria José Carvalho Carmona

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Luciana Moraes dos

Morfina subaracnóidea associada à anestesia geral para revascularização miocárdica : efeitos sobre a função respiratória, a analgesia, o consumo de morfina e seus níveis plasmáticos no pós-operatório / Luciana Moraes dos Santos. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cirurgia.

Área de concentração: Anestesiologia.

Orientadora: Maria José Carvalho Carmona.

Descritores: 1.Cirurgia torácica 2.Anestesia geral 3. Espirometria 4. Analgesia
5.Morfina 6.Dor pós-operatória

USP/FM/SBD-018/09

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo, Evandro, pela paciência e incentivo nesta jornada.

Aos meus pais, por compreenderem minhas ausências.

À Deus, por permitir a conclusão deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

À orientadora, Prof^a. Dr^a. Maria José Carvalho Carmona, a quem devo grande parte de minha formação científica.

Ao Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Júnior, por me proporcionar inúmeras oportunidades ao longo da vida profissional.

Ao aluno de graduação da FMUSP, Wellington Alencar Carvalho, pelo apoio durante a realização deste estudo.

A Prof^a. Dr^a. Silvia Regina Jorge Cavani, pela contribuição dada quando da realização deste estudo e estímulo à pesquisa clínica.

Aos colegas Dr. Luiz Marcelo Sá Malbouisson e Dr^a. Verônica Jorge Santos, pela colaboração neste projeto.

À equipe do laboratório de análises clínicas do Instituto do Coração e do LIM-08 pela valiosa ajuda durante a fase de coleta de dados.

Aos colegas do Serviço de Anestesiologia e Terapia Intensiva Cirúrgica do InCor - HCFMUSP, pela ajuda nas diversas fases deste estudo e auxílio em todas as horas.

À Valéria Adriana Pereira e aos demais funcionários do Laboratório de Farmacologia Terapêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, pelo apoio demonstrado durante a realização deste estudo.

Aos pacientes e seus familiares, que entenderam o objetivo desta pesquisa e autorizaram sua realização.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas	
Lista de Tabelas	
Lista de Gráficos	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	4
3. REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1. Função pulmonar e período perioperatório	7
3.1.1. Fatores de risco perioperatórios para disfunção pulmonar	8
3.1.2. Efeitos da anestesia sobre a função pulmonar	9
3.1.3. Efeitos da cirurgia cardio-torácica sobre a função pulmonar	10
3.1.4. Efeitos da circulação extracorpórea sobre a função pulmonar	12
3.1.5. Disfunção pulmonar anestésico-cirúrgica e evolução pós-operatória	14
3.2. Analgesia regional e período perioperatório	15
3.2.1. Efeitos fisiológicos da técnica regional na função pulmonar pós-operatória	15
3.2.2. Analgesia regional e evolução pulmonar pós-operatória	16
3.2.3. Analgesia regional em cirurgia cardíaca e desfecho pulmonar pós-operatório	18
3.2.4. Efeitos adversos da analgesia regional e cirurgia cardíaca	20
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	22
4.1. Projeto de Pesquisa	23
4.2. Método	25
4.2.1. Período pré-operatório	25
4.2.2. Período intra-operatório	27
4.2.3. Período pós-operatório	29
4.2.4. Monitorização dos níveis de morfina plasmática	30
4.2.5. Análise estatística	31
5. RESULTADOS	33
5.1. Dados demográficos e variáveis gerais	34
5.2. Número de drenos torácicos	35
5.3. Avaliação da função pulmonar	36
5.4. Avaliação da analgesia pós-operatória	41
5.5. Avaliação do número cumulativo de solicitações de morfina venosa	46
5.6. Avaliação do consumo cumulativo de morfina venosa	47
5.7. Avaliação da solicitação de dipirona	49
5.8. Avaliação da quantidade de dipirona utilizada	49
5.9. Avaliação do nível plasmático de morfina	50
5.10. Avaliação da incidência de depressão respiratória	52
5.11. Avaliação da incidência de prurido	52
5.12. Avaliação da incidência de náuseas e vômitos	53
6. DISCUSSÃO	55
7. CONCLUSÕES	74
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
9. APÊNDICES	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACP	- Analgesia controlada pelo paciente
AINE	- Antiinflamatórios não esteroidais
ANOVA	- Análise de variância para medidas repetidas
AP	- Atividade de protrombina
CEC	- Circulação extracorpórea
°C	- Graus Celsius
Coag.	- Coagulação
CVF	- Capacidade vital forçada
CPPOs	- Complicações pulmonares pós-operatórias
DCV	- Doença cerebrovascular
DP	- Desvio padrão da média
DM	- <i>Diabetes mellitus</i>
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
EAO	- Estenose aórtica
ETCO ₂	- Fração de gás carbônico ao final da expiração
FiO ₂	- Fração inspirada de oxigênio
FE	- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GA-aO ₂	- Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio
I:E	- Relação inspiração:expiração
ipm	- Inspirações por minuto
HT	- Hematócrito
h	- Horas
IMC	- Índice de massa corpórea
IC	- Intervalo de confiança
L ₃ -L ₄	- Espaço entre a terceira e a quarta vértebras lombares
min	- Minuto
OR	- <i>Odds ratio</i>
PaO ₂	- Pressão arterial de oxigênio
PFE	- Pico de fluxo expiratório
PO	- Pós-operatório
POI	- Pós-operatório imediato
RM	- Revascularização miocárdica
RR	- Risco relativo
SaO ₂	- Saturação arterial de oxigênio
SO	- Sala de operações
USP	- Universidade de São Paulo
VEF ₁	- Volume expiratório forçado no primeiro segundo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados demográficos, risco cirúrgico e controle dos tempos nos grupos controle e morfina	35
Tabela 2 -	Número de drenos torácicos (número absoluto e porcentagem) nos grupos controle e morfina	36
Tabela 3 -	Capacidade vital forçada (média±DP) nos grupos controle e morfina.....	36
Tabela 4 -	Volume expiratório forçado no primeiro segundo (média±DP) nos grupos controle e morfina	37
Tabela 5 -	Relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada (média±DP) nos grupos controle e morfina.....	38
Tabela 6 -	Relação PaO ₂ /FiO ₂ (média ±DP) nos grupos controle e morfina.....	39
Tabela 7 -	Intensidade de dor no repouso (mediana, média±DP e erro padrão) dos grupos controle e morfina	41
Tabela 8 -	Intensidade de dor na inspiração profunda (mediana, média±DP e erro padrão) nos grupos controle e morfina.....	43
Tabela 9 -	Intensidade de dor na tosse (mediana, média±DP e erro padrão) nos grupos controle e morfina	44
Tabela 10 -	Intensidade de dor na extubação (mediana, média±DP e erro padrão) nos grupos controle e morfina	45
Tabela 11 -	Número de solicitações de morfina venosa (mediana, média±DP e erro padrão) nos grupos controle e morfina.....	46
Tabela 12 -	Consumo cumulativo de morfina venosa (mediana, média±DP e erro padrão) nos grupos controle e morfina.....	48
Tabela 13 -	Solicitação de dipirona de resgate (número absoluto e porcentagem) nos grupos controle e morfina	49
Tabela 14 -	Consumo de dipirona em 36 horas (média±DP e erro padrão) nos grupos controle e morfina	50
Tabela 15 -	Monitorização do nível plasmático de morfina (mediana, média±DP e erro padrão) nos grupos controle e morfina.....	51
Tabela 16 -	Incidência de prurido (número absoluto e porcentagem) nos grupos controle e morfina	53
Tabela 17 -	Incidência de náuseas e vômitos (número absoluto e porcentagem) nos grupos controle e morfina	53

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Capacidade vital forçada (média±DP) nos grupos controle e morfina.....	37
Gráfico 2 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo (média±DP) nos grupos controle e morfina.....	38
Gráfico 3 - Relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada (média±DP) nos grupos controle e morfina.....	39
Gráfico 4 - Relação PaO ₂ /FiO ₂ (média±DP) nos grupos controle e morfina.....	40
Gráfico 5 - Intensidade de dor no repouso (mediana, média±DP e erro padrão) nos grupos controle e morfina.....	42
Gráfico 6 - Intensidade de dor na inspiração profunda (mediana, média±DP e erro padrão) nos grupos controle e morfina	43
Gráfico 7 - Intensidade de dor na tosse (mediana, média±DP e erro padrão) nos grupos controle e morfina.....	44
Gráfico 8 - Intensidade de dor na extubação (mediana, média±DP e erro padrão) nos grupos controle e morfina.....	45
Gráfico 9 - Número de solicitações de morfina venosa (mediana, média±DP e erro padrão) nos grupos controle e morfina	47
Gráfico 10 - Consumo cumulativo de morfina venosa (mediana, média±DP e erro padrão) nos grupos controle e morfina	48
Gráfico 11 - Monitorização do nível plasmático de morfina (mediana, média±DP e erro padrão) nos grupos controle e morfina	52

RESUMO

Santos LM – *Morfina subaracnóidea associada à anestesia geral para revascularização miocárdica: efeitos sobre a função respiratória, a analgesia, o consumo de morfina e seus níveis plasmáticos no pós-operatório* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 91 pg.

INTRODUÇÃO: Existem poucas evidências de benefícios da analgesia regional na disfunção respiratória observada no pós-operatório (PO) de cirurgia cardíaca. Os objetivos deste estudo foram avaliar os efeitos da morfina intratecal sobre a função respiratória, a analgesia, o consumo de morfina e seus níveis plasmáticos no PO de pacientes submetidos à anestesia geral para revascularização do miocárdio (RM). **MÉTODOS:** Foram estudados 42 pacientes submetidos à RM com circulação extracorpórea e randomizados para receberem anestesia geral associada ou não a morfina intratecal na dose de 400 µg (grupo controle, n=22 e grupo morfina, n=20). A anestesia geral foi padronizada com sufentanil e isoflurano e no PO imediato, instalou-se dispositivo de analgesia controlada pelo paciente, com *bolus* de 1 mg, em livre demanda e dipirona se necessário. Com espirômetro digital, avaliou-se a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), a relação VEF₁/CVF e, pela análise da gasometria arterial, calculou-se a relação PaO₂/FIO₂ no pré-operatório, primeiro e segundo dias de PO. A intensidade da dor, avaliada com escala visual numérica (0-10), o número de solicitações e o consumo de morfina venosa, assim como seus níveis plasmáticos, foram avaliados até 36 horas de PO. A análise estatística consistiu de análise de variância para medidas repetidas e teste de Mann-Whitney, considerando-se significativo p<0,05. **RESULTADOS:** Em ambos os grupos houve redução da CVF (grupo controle=1,45 L e 1,38 L, grupo morfina= 1,18 L e 1,26 L no primeiro e segundo dias de PO, respectivamente), sem diferença entre os mesmos (p=0,06). Não foram observadas diferenças entre os grupos no VEF₁ (p=0,085), nas relações VEF₁/CVF (p=0,68) e PaO₂/FiO₂ (p=0,08) nos tempos avaliados. O grupo morfina apresentou valores significativamente menores de dor no repouso e inspiração profunda e, principalmente, durante a tosse após 18 horas (grupo controle=4,73 e grupo morfina=1,80, p=0,001), 24 horas (grupo controle=4,41 e grupo morfina=1,40, p=0,022) e 36 horas (grupo controle=3,09 e grupo morfina=1,55, p=0,015) de PO. Observou-se redução do consumo cumulativo de morfina venosa após 18 horas (grupo controle=20,14 mg e grupo morfina=14,10 mg, p=0,037) e 24 horas de PO (grupo controle= 27,8 mg e grupo morfina= 13,55 mg, p=0,028). Após 24 horas de PO, o grupo que recebeu opióide intratecal apresentou menores níveis plasmáticos de morfina (grupo controle=16,41 ng/mL e grupo morfina=4,08 ng/mL, p=0,029). **CONCLUSÕES:** O efeito central da morfina intratecal não minimizou a disfunção respiratória mas promoveu redução da intensidade da dor, com diminuição do consumo venoso e menores níveis plasmáticos de morfina no PO de pacientes submetidos à cirurgia de RM.

Palavras chave: cirurgia cardíaca, anestesia geral, analgesia subaracnóidea, função pulmonar, morfina, dor pós-operatória.

SUMMARY

Santos LM – *Intrathecal morphine plus general anesthesia in cardiac surgery: effects on pulmonary function, postoperative analgesia, morphine consumption and plasma morphine levels* [tese]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2009. 91 pg.

BACKGROUNDS: Few evidence exists on beneficial effects of intrathecal analgesia in lung dysfunction observed in postoperative (PO) of cardiac surgery. The objective of this study was to evaluate the effects of intrathecal morphine on pulmonary function, analgesia, morphine consumption and plasma morphine levels in PO of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery (CABG). **METHODS:** Were studied 42 patients undergoing on-pump CABG randomized (control group, n=22 and morphine group, n=20) to receive general anesthesia with or not 400 µg of intrathecal morphine. Anesthesia was standardized and in immediate PO, patients received a patient controlled-analgesia pump, 1 mg bolus of morphine, free demand and dipirone if necessary. Forced vital capacity (CVF), expiratory forced volume in first second (EFV₁) and EFV₁/FVC ratio were measured using spirometry and arterial blood samples obtained preoperatively, in first and second PO days. Intensity of pain, evaluated using visual numeric scale (0-10), morphine solicitation and consumption and plasma morphine levels were evaluated until 36 hours of PO. Statistical analysis was done with repeated measures analysis of variance and Mann-Whiney test (*p<0.05). **RESULTS:** Both groups had reduction of FVC in PO (control group=1.45 L and 1.38 L, and morphine group=1.18 L and 1.26 L, respectively in first and second PO (p= 0.06) without differences between them. There were no differences in EFV₁ (p=0.085), VEF₁/CVF (p=0.68) and PaO₂/FiO₂ ratio between groups (p=0.08). In morphine group was observed reduction in intensity of pain at rest and profound inspiration but most significantly at cough after 18 hours PO (control group=4.73 and morphine group=1.80, p=0.001), 24 hours (control group=4.41 and morphine group=1.40, p=0.022) and 36 hours (control group=3.09 and morphine group=1.55, p=0.015). Was observed reduction in morphine consumption after 18 hours PO (control group=20.14 mg and morphine group=14.10 mg, p=0.037) and after 24 hours (control group=27.8 mg and morphine group= 13.55, p=0.028). After 24 hours of PO, morphine group has reduced plasma morphine levels (control group=16,41 ng/mL and morphine group=4.08 ng/mL, p=0.029). **CONCLUSIONS:** Central neuraxial effect of morphine did not reduced postoperative pulmonary dysfunction but promoted better postoperative analgesia, reducing pain scores, venous morphine consumption and lower plasma morphine levels in CABG.

Keywords: cardiac surgery, general anesthesia, subaracnoid analgesia, lung function, morphine and postoperative pain.

1. INTRODUÇÃO

As complicações pulmonares pós-operatórias em cirurgia cardíaca são responsáveis por aumento da morbimortalidade^{1,2} podendo variar desde atelectasias até falência respiratória grave³ com diferentes impactos na evolução respiratória¹. No pós-operatório (PO) de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) foi demonstrado que as atelectasias são mais frequentes do que em qualquer outro tipo de cirurgia⁴ e a incidência de complicações respiratórias pode superar a mortalidade por causas cardíacas⁵.

Adequada analgesia pós-operatória pode reduzir a morbidade, a duração da internação e os custos, e contribuir para a melhora da qualidade de vida, reduzindo a evolução da dor aguda para crônica⁶. A influência das técnicas de analgesia regional na evolução pós-operatória em cirurgias não-cardíacas foi estudada amplamente⁷⁻⁹. Em cirurgia cardíaca, no entanto, são poucos os estudos e faltam evidências consistentes dos reais benefícios dessa técnica frente à necessidade de anticoagulação plena para realização do procedimento¹⁰.

O efeito do opióide intratecal no controle da dor aguda pós-operatória tem evidência científica comprovada, permitindo a utilização de baixas doses do fármaco para obtenção de analgesia prolongada⁶ e com menor risco de hematoma espinhal em relação à administração por via peridural¹¹.

Há, aproximadamente, 20 anos, a morfina intratecal vem sendo estudada em cirurgia cardíaca, tendo os primeiros estudos utilizado altas

doses para o controle da dor aguda pós-operatória e direcionado-se principalmente para avaliação do controle da dor e hemodinâmica^{12,13}. Ao longo dos anos, questionamentos sobre a influência da técnica anestésica na evolução pós-operatória surgiram e somaram-se à necessidade de redução das disfunções orgânicas após cirurgias. Entretanto, poucos estudos priorizaram o efeito do melhor controle da dor na disfunção pulmonar pós-operatória em cirurgia cardíaca.

Se o uso de morfina intratecal para o adequado controle da dor pode promover melhor expansão torácica e minimizar a disfunção pulmonar em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, essa seria justificativa consistente para o uso da via intratecal frente aos riscos da anticoagulação plena e do importante impacto na morbimortalidade representado pelas complicações pulmonares pós-operatórias (CPPO).

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da morfina subaracnóidea associada à anestesia geral para revascularização do miocárdio sobre a função respiratória, a analgesia, o consumo de morfina e seus níveis plasmáticos no pós-operatório.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. FUNÇÃO PULMONAR E PERÍODO PERIOPERATÓRIO

A cirurgia cardíaca está associada à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) com ativação celular e produção de citocinas responsáveis por complicações pós-operatórias¹⁴. Tanto a cirurgia propriamente dita quanto o uso do circuito de CEC contribuem para o início da inflamação. O pulmão é órgão alvo na SIRS, tendo sido demonstrado o aumento da celularidade do lavado broncoalveolar em pacientes submetidos à RM com CEC¹⁵. A lesão pulmonar perioperatória resulta da inflamação que, associada às condições pré-operatórias e presença de dor, estarão relacionadas ao maior tempo de intubação, hipóxia, atelectasias e suas conseqüências. Foi demonstrado que, na RM com CEC, as alterações pulmonares estão mais associadas à disfunção da troca gasosa por edema da membrana alvéolo-capilar e, na RM sem CEC, à redução da complacência respiratória devido à maior administração de fluidos necessários ao controle hemodinâmico intra-operatório¹⁶. Nesse contexto, a otimização da função respiratória e o adequado controle da dor tornam-se fundamentais, permitindo que o paciente possa obter melhor expansão torácica, tosse eficaz e coopere com as manobras fisioterápicas, minimizando as conseqüências da disfunção pulmonar perioperatória em cirurgia cardíaca¹⁷⁻¹⁹.

3.1.1. Fatores de risco perioperatórios para disfunção pulmonar

Define-se como complicações anormalidades que propiciam disfunção orgânica, alterando de forma adversa o curso clínico do paciente²⁰.

A detecção de preditores relacionados às complicações pulmonares pós-operatórias auxilia na identificação de pacientes que podem se beneficiar de estratégias diferenciadas para minimizar tais complicações.

Estudos mostraram pouca correlação entre prova de função pulmonar pré-operatória e CPPO, não se constituindo bom preditor^{21,22}. Outros estudos identificam o tabagismo como único preditor de intubação prolongada^{23,24}. Por outro lado, a presença de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) esteve associada a 60% das complicações pulmonares após RM com CEC²⁵. Tabagismo, diabetes, angina instável e insuficiência cardíaca foram identificados como preditores de maior risco para disfunção pulmonar²⁶, bem como disfunção ventricular, reoperação por sangramento, pressão sistólica de artéria pulmonar acima de 35 mm Hg em pacientes com mais de 65 anos, parada cardiorrespiratória²⁷ e hipoalbuminemia²⁸. Fatores genéticos como polimorfismo do locus do fator de necrose tumoral e do gene promotor da interleucina-6 também estão relacionados à disfunção pulmonar pós-operatória^{29,30}.

Sua etiologia, assim, é multifatorial, abrangendo fatores pré-operatórios descritos acima, fatores intra-operatórios como presença de esternotomia mediana, CEC, que serão discutidos posteriormente, e fatores pós-operatórios como inserção de drenos e dor. A dor torácica, após a cirurgia cardíaca, é dependente do tipo de incisão cirúrgica e da presença de drenos³¹.

3.1.2. Efeitos da anestesia sobre a função pulmonar

A anestesia geral caracteriza-se por promover inconsciência, analgesia, relaxamento muscular e ausência ou atenuação das respostas orgânicas a diferentes estímulos dolorosos. No sistema respiratório, a expressão clínica dessas alterações é representada pela interrupção do controle da ventilação e tendência à hipoxemia. As principais alterações ocorrem na distribuição dos gases e nos volumes pulmonares, nas propriedades mecânicas do sistema respiratório e no controle da ventilação. A anestesia geral propicia o aparecimento de atelectasias, ocasionando alteração da relação ventilação/perfusão, aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (GA-aO₂) e do *shunt* pulmonar, com conseqüente hipoxemia^{32,33}. Além disso, pode causar diminuição de até 20% na capacidade residual funcional devido à formação de microatelectasias^{34,35} e à alteração da forma e movimentação da parede torácica e do diafragma, o qual, após indução da anestesia geral, se torna mais cefálico, especialmente em suas porções dependentes, devido à perda de atividade tônica e ao peso das vísceras abdominais, precipitando redução do volume pulmonar³⁶.

As alterações na caixa torácica e no diafragma resultam em mudanças na distribuição do gás inspirado sem correspondente ajuste no fluxo sanguíneo pulmonar. Criam-se unidades pulmonares com baixa relação ventilação/perfusão, com resultante aumento no GA-aO₂, no *shunt* pulmonar e tendência ao aparecimento de hipoxemia³⁷.

A redução da capacidade residual funcional para valores inferiores ao volume de fechamento pode gerar o fenômeno de aprisionamento de ar (*air-trapping*). Durante a anestesia geral, pode ocorrer atelectasias pela perda das forças que normalmente sustentam o pulmão, denominando-se atelectasias de compressão.

A vasoconstricção pulmonar hipóxica determina o ajuste da resistência vascular pulmonar necessária para manter a relação ventilação-perfusão. Durante a anestesia, esse equilíbrio pode ser influenciado por

agentes inalatórios ou vasodilatadores, especialmente o nitroprussiato de sódio, que diminuem a vasoconstrição pulmonar hipóxica, podendo causar diminuição na oxigenação sanguínea³⁸⁻⁴⁰, contribuindo para aumento adicional no GA-aO₂, principalmente na presença de alterações moderadas ou importante da relação ventilação/perfusão, no período perioperatório ou *shunt* direita-esquerda. Os efeitos deletérios dos anestésicos inalatórios sobre a vasoconstrição pulmonar hipóxica causam alterações mínimas nas trocas gasosas na vigência de função pulmonar normal⁴¹. Os opiáceos intravenosos, utilizados na indução e manutenção da anestesia geral, diminuem a frequência respiratória e podem contribuir para hipóxia e hipercapnia pós-operatória e seus efeitos residuais podem retardar a retirada da assistência ventilatória mecânica^{41,42}.

Em resumo, a anestesia geral pode levar à redução da oxigenação sanguínea devido ao desenvolvimento de atelectasias e à diminuição da capacidade residual funcional. Esses fatores levam ao aumento do GA-aO₂ e do *shunt* pulmonar, podendo induzir ao aparecimento de hipoxemia. Nos pacientes que não possuem alteração na função pulmonar pré-operatória, as repercussões no sistema respiratório devido à anestesia geral serão menores⁴².

3.1.3. Efeitos da cirurgia cardio-torácica sobre a função pulmonar

As alterações na caixa torácica de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com esternotomia mediana podem ocasionar modificações na função pulmonar. A incisão esternal e manipulações intratorácicas reduzem de 50 a 75% a capacidade vital. Atelectasias pulmonares de extensão variável encontram-se entre as complicações mais observadas no PO de cirurgia cardíaca³², podendo resultar de compressão pulmonar, derrame pleural, ventilação com baixo volume corrente para facilitar a dissecação da artéria torácica interna e manipulação cardíaca.

Atelectasias de maior extensão, geralmente, estão relacionadas ao número de enxertos aortocoronários, devido à necessidade de redução do volume corrente durante a disseção da artéria torácica interna, à necessidade de abertura da cavidade pleural, a duração da cirurgia e da CEC e à baixa temperatura corporal e disfunção frênica⁴³. Tais atelectasias são geralmente mais freqüentes e extensas no lobo inferior do pulmão esquerdo⁴⁴, estando relacionadas à retração desse, para disseção da artéria torácica interna, à paresia transitória do hemidiafragma esquerdo por lesão ou disfunção do nervo frênico, secundária ao trauma cirúrgico ou à hipotermia intra-operatória e distensão gástrica pós-operatória⁴⁴. Disfunção frênica tem sido associada à utilização de solução salina gelada irrigada ou de gelo sobre o miocárdio⁴⁵.

Foi descrito que a esternotomia causa disfunção da musculatura respiratória e reduz a função pulmonar, produzindo atelectasias por até 8 semanas de PO⁴⁶. Durante a esternotomia mediana, a parede torácica é rompida e surge um intervalo entre as duas margens do esterno, assim o movimento da parede torácica torna-se predominantemente torácico superior e não mais abdominal como no período pré-operatório, estando relacionado a alterações restritivas nas provas de função pulmonar⁴⁷. Isso decorre principalmente de alterações da movimentação da parede torácica e, em menor instância, por disfunção diafragmática. A real incidência de paralisia diafragmática no PO de cirurgia cardíaca é desconhecida, no entanto, em alguns estudos a avaliação da função diafragmática pós-operatória apresenta-se reduzida^{48,49}, mesmo já tendo sido descrita como relativamente freqüente⁵⁰.

As alterações respiratórias são diferentes em pacientes submetidos à disseção da artéria torácica interna. Pacientes com enxerto de artéria torácica interna tiveram maior redução nos movimentos da parede torácica, principalmente no movimento abdominal. Durante a disseção da artéria mamária interna, ocorre desnivelamento da margem torácica ocasionando, possivelmente, maior trauma às articulações e músculos da

parede torácica e modificações nas conformações ósseas próprias desses pacientes⁴⁷.

Estudos relatam que a dissecação da artéria mamária interna, sem abertura das pleuras, reduziu a incidência de ventilação mecânica, de atelectasias e efusões pleurais⁵².

3.1.4. Efeitos da circulação extracorpórea sobre a função pulmonar

A CEC está relacionada à SIRS induzida principalmente pelo contato do sangue com superfícies não endoteliais. Essa resposta inclui lesão endotelial com aumento da permeabilidade vascular, que pode resultar em alteração da função respiratória, com comprometimento da evolução pós-operatória dos pacientes^{53,54}. Sabe-se também, que, a CEC leva ao aumento da caliceína circulante, ativando diretamente os neutrófilos, os quais se acumulam na circulação pulmonar, liberando substâncias tóxicas e promovendo lesão tecidual^{53,55}. Do mesmo modo, a CEC conduz à ativação do sistema complemento tanto pela via clássica quanto pela via alternativa, com produção de substâncias vasoativas e anafilatoxinas, ocasionando lesão celular.

A ativação do sistema complemento resulta na ação de neutrófilos e monócitos que contribuem para as alterações da função pulmonar⁵⁶. Grande número de mediadores, produzidos durante a CEC, causa edema, diminuição da contratilidade ventricular, aumento da permeabilidade e alteração da resistência vascular em vários órgãos⁵⁷. Ocorre aumento da água extravascular pulmonar com preenchimento alveolar por células inflamatórias que levam à inativação do surfactante pulmonar e colapso de algumas áreas, com modificação na relação ventilação/perfusão pulmonar, diminuição da complacência e aumento do trabalho respiratório⁵⁷.

A resposta inflamatória sistêmica decorrente da CEC pode causar síndrome de pós-perfusão⁵⁸ que se manifesta com hipertemia, leucocitose,

alteração da função renal, disfunção neurológica transitória e coagulopatia⁵⁹, além da alteração da função pulmonar. Essa disfunção pulmonar está relacionada ao seqüestro pulmonar de neutrófilos por ativação do sistema complemento, durante a CEC, e retenção de micropartículas de tecidos e agregados plaquetários na vasculatura pulmonar⁶⁰.

A duração da CEC tem relação direta com a incidência de complicações respiratórias pós-operatórias⁵⁸, e também, com a intensidade do edema intersticial pulmonar no período PO⁶¹. Alterações pulmonares importantes como edema pulmonar intersticial e alveolar são mais freqüentes quando o período da CEC vai além de 150 min⁶¹.

O edema intersticial com aumento discreto na água extravascular pulmonar é comum⁶². Estudo mostrou que o edema intersticial tem isoladamente efeito discreto sobre as trocas gasosas, sendo necessário edema alveolar para causar alteração significativa na oxigenação⁶³.

Alterações agudas da função pulmonar podem acontecer também secundariamente a reações transfusionais ou a reações idiossincrásicas à protamina. Outro possível mecanismo para a lesão pulmonar nesses pacientes pode estar relacionado à ativação dos neutrófilos com desintegração e liberação de grânulos lisossomais tóxicos e enzimas proteolíticas, resultando em lesão epitelial e endotelial^{54,64}. Entretanto, estudo experimental demonstrou que muitos neutrófilos aparecem nos pulmões sem causar lesão tecidual, sugerindo ser necessário mais do que o simples aumento do número de neutrófilos para causar lesão⁶⁵.

Outra explicação para a disfunção pulmonar secundária à CEC é a oferta inadequada de sangue para o epitélio alveolar durante esse período, resultando em síntese inadequada de surfactante pelos pneumócitos tipo II⁶⁶. A baixa temperatura mantida durante a CEC pode também acentuar as anormalidades de produção e função do surfactante⁶⁷.

É possível que fechamento difuso das pequenas vias aéreas, secundário à liberação de substâncias mediadoras com efeito broncoconstrictor, como o tromboxano, também possa contribuir para as alterações nas trocas gasosas⁴².

As alterações da função pulmonar estão presentes nas cirurgias com ou sem CEC. Foi demonstrado que em ambos os tipos de cirurgia ocorre redução nos parâmetros da mecânica pulmonar durante os 6 primeiros dias de PO⁶⁸. Nas cirurgias sem CEC, as alterações no GA-aO₂ e na elastância tecidual foram atribuídas às atelectasias e balanço hídrico positivo^{69,70}.

3.1.5. Disfunção pulmonar anestésico-cirúrgica e evolução pós-operatória

A principal consequência fisiológica da redução aguda da capacidade funcional é a hipoxemia arterial e queda da saturação de oxigênio como resultado da relação ventilação/perfusão baixa e formação de atelectasias com aumento do *shunt* pulmonar. Mesmo em cirurgias cardíacas não complicadas, ocorre substancial elevação do GA-aO₂ no período PO ocasionando a formação de *shunt* pulmonar^{71,72}. A hipoxemia por redução da complacência pulmonar e capacidade residual funcional aumenta o trabalho respiratório, o consumo de oxigênio em 20% e o trabalho cardíaco, podendo comprometer a evolução de pacientes com reserva cardíaca limitada. Além disso, o surgimento de atelectasias predispõe à infecção pulmonar, prolongando o tempo de internação hospitalar e aumentando significativamente a morbimortalidade pós-operatória.

Recentes recomendações perioperatórias do *American College of Physicians* afirmam que as CPPOs são tão comuns quanto complicações cardíacas em pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas com o mesmo risco de aumento de morbimortalidade e tempo de internação hospitalar⁷³.

Em cirurgia cardíaca com CEC foram estudados 2609 pacientes e detectou-se incidência de 7,5% de complicações respiratórias, relacionadas a óbito em 21% dos casos e ao aumento do tempo de internação hospitalar por mais de 10 dias, sendo menos freqüente apenas do que as complicações cardíacas⁷⁴.

3.2. ANALGESIA REGIONAL E PERÍODO PERIOPERATÓRIO

3.2.1. Efeitos fisiológicos da técnica regional na função pulmonar pós-operatória

O efeito do tratamento da dor aguda na evolução pós-operatória tornou-se assunto de extensa investigação e, até o momento, foram realizados mais de 3800 ensaios clínicos. No entanto, a controvérsia permanece independente da técnica utilizada. A falta de evidências é perpetuada pelo reduzido número de pacientes incluídos nos estudos e incidência relativamente baixa de eventos marcadores de morbidade pós-operatória, mesmo, quando se considera os mais freqüentes. Para o estudo de complicações pulmonares após, cirurgias abdominais ou torácicas, considerando-se incidência de 23 a 36%, seriam necessários 100 pacientes, pelo menos, por grupo para uma detecção de 50% de redução de complicações⁷⁵.

Dados acerca dos reais efeitos fisiológicos da técnica regional ainda são controversos e a técnica peridural tem sido a mais investigada. O efeito teórico de aumento da capacidade residual funcional e capacidade vital, relacionado ao controle da dor e possível interrupção da inibição do reflexo da atividade frênica melhorando a função diafragmática não foi demonstrado em todos os estudos. Em metanálise sobre técnicas de analgesia e função pulmonar pós-operatória em cirurgia não cardíaca foram

comparados 24 estudos, que avaliaram CVF, VEF₁ e redução da intensidade de dor em pacientes submetidos a analgesia pós-operatória com opióides via peridural torácica, ou sistêmica, foi demonstrado que o alívio da dor foi significativo em apenas 9 dos 24 estudos e que em nenhum desses a mecânica pulmonar foi significativamente otimizada⁹. Nessa metanálise, a redução da incidência de atelectasias foi significativa em 11 estudos quando comparada analgesia pós-operatória com opióide peridural e opióide sistêmico⁹.

Os efeitos da solução de anestésicos locais e opióides usados na técnica peridural ainda não estão claros. Os efeitos fisiológicos nos músculos respiratórios são complexos, já tendo sido sugerido que essa técnica poderia prejudicar a função muscular respiratória, paralisando a musculatura intercostal e abdominal⁷⁶. No entanto, foi demonstrado que a analgesia peridural com bupivacaína a 0,25% não prejudica a mecânica ventilatória, força muscular inspiratória e fluxo de vias aéreas mesmo em pacientes com DPOC⁷⁷ desta forma os efeitos gerais são esperados como benéficos.

3.2.2. Analgesia regional e evolução pulmonar pós-operatória

A preocupação com a dor e seu tratamento, atualmente, afere a qualidade de um serviço ou instituição, fato em total acordo com a proposição feita pela Organização Mundial de Saúde em 2001, que incluiu a dor como quinto sinal vital⁷⁸.

Poucos estudos clínicos foram baseados em número de pacientes suficientes para determinar definitivamente os efeitos da analgesia pós-operatória em grandes desfechos clínicos. Em 2007, na última atualização sistemática, foram envolvidos 18 metanálises, 10 revisões sistemáticas, 8 estudos randomizados e 2 observacionais. A técnica mais extensamente estudada foi o bloqueio peridural com anestésicos locais. A evidência sugere que a técnica peridural é capaz de melhorar o desfecho pulmonar e

cardiovascular apenas após cirurgias vasculares de grande porte e em pacientes de alto risco⁷⁵. Em cirurgias abdominais de grande porte, o uso da técnica peridural foi apenas associado à melhora do íleo pós-operatório, não existindo evidências de que a técnica subaracnóidea, analgesia controlada pelo paciente, analgesia multimodal sejam capazes de reduzir significativamente as complicações pós-operatórias⁷⁵.

Duas metanálises avaliaram os efeitos da analgesia regional nas CPPOs. A primeira, em 1998, incluiu 1016 pacientes em 18 estudos randomizados, avaliando analgesia peridural e outras técnicas intravenosas e demonstrou que a técnica peridural com anestésico local reduziu CPPOs com OR 0,58 (IC 95% 0,42-0,8) e especificamente infecções pulmonares com OR 0,36 (IC 95% 0,21-0,65)⁹. A segunda e maior com 9559 pacientes chamada CORTA, *Collaborative Overview of Randomized Trials of Regional Anaesthesia*, em 2000, avaliou o uso de analgesia intratecal, epidural e anestesia epidural em diferentes procedimentos cirúrgicos e demonstrou redução do risco de pneumonia de 6 para 3,1% com OR 6,1 (IC 95% 0,48-0,76) especialmente com peridural e, na comparação peridural e intratecal, os dados favorecem o uso da peridural com OR 0,76 (IC 0,55–1,04). Esses dados suportam o benefício fisiológico potencial da peridural na redução das CPPOs.

Em procedimentos cirúrgicos específicos foi demonstrado (n=861) que o uso da técnica peridural em cirurgia de aorta abdominal esteve mais associado à redução do risco de falência respiratória com RR 0,63 (IC 95% 0,51-0,79) e redução não significativa para pneumonia com RR 0,38 (IC 95% 0,38-1,05)⁷⁹.

Foram feitos dois grandes estudos clínicos randomizados o VACS, *Veterans Affairs Cooperative Study Programs*, e o MASTER, *Multicenter Australian Study of Epidural Group Anesthesia*. No primeiro, observou-se redução não significativa de falência respiratória de 14% para 9,9% quando comparou-se anestesia geral associada à opióide sistêmico ou epidural, respectivamente e, no grupo de pacientes submetidos a cirurgia de

aorta abdominal (n=374) notou-se redução significativa de falência respiratória com analgesia epidural (28 para 14%, $p<0,01$) no PO quando comparada ao uso de opióide sistêmico. No estudo MASTER, (n=915) também se observou redução significativa de falência respiratória com uso da analgesia peridural comparada ao uso de opióide sistêmico, em pacientes de alto risco, submetidos a diferentes procedimentos abdominais (30 para 23%, $p<0,02$)^{80,81}.

3.2.3. Analgesia regional em cirurgia cardíaca e desfecho pulmonar pós-operatório

Até recentemente, a utilização de opióides em altas doses, durante a anestesia para procedimentos cardiovasculares, limitou o emprego de analgésicos no PO de cirurgia cardíaca. No entanto, com o advento de programas de alta hospitalar precoce ocorreram mudanças na técnica anestésica como o uso de opióides de curta duração e em menor dose, de forma a permitir extubação precoce no PO.

Os mecanismos de dor permitem compreender que a ação de diferentes analgésicos varia de mecanismo e sítio de ação farmacológica. O tratamento atual consiste em associar diferentes medicamentos analgésicos com a finalidade de melhorar a analgesia e reduzir os efeitos colaterais das medicações^{82,83}.

A analgesia multimodal, ou balanceada por via sistêmica, constitui-se do uso de antiinflamatórios não esteroidais, associados a opióides fracos e fortes, administrados por via intravenosa⁸³.

Em cirurgia cardíaca, a dor pós-operatória deve-se à esternotomia ou toracotomia e à presença de drenos pleurais necessários, em virtude da dissecação das artérias torácicas internas e abertura pleural.

Existe crescente interesse nos benefícios dos bloqueios neuroaxiais associados à anestesia geral em cirurgia cardiovascular.

Analgesia inadequada ou resposta ao estresse cirúrgico no PO podem levar a efeitos adversos hemodinâmicos, metabólicos, imunológicos e alterações hemostáticas. Além disso, pode ocorrer disfunção pulmonar visto que o paciente com analgesia inadequada apresenta maior dificuldade de expansão da caixa torácica e, conseqüentemente, mais atelectasias, retenção de secreções e infecção respiratória⁴⁵.

A utilização de bloqueio peridural ou subaracnóideo promove analgesia pós-operatória e conforto ao paciente, podendo teoricamente contribuir para a melhora da função pulmonar pós-operatória, com diminuição do número de atelectasias, otimização do fluxo sanguíneo coronariano, da função ventricular esquerda, e atenuação da resposta neuroendócrina ao estresse cirúrgico⁸⁴.

Estudos randomizados de bloqueios neuroaxiais intra-operatórios mostraram benefícios substanciais a favor do uso da anestesia regional, com redução da mortalidade em um terço⁸⁵.

Em 1980, Mathews e Abrams foram os primeiros a relatar o uso da analgesia intratecal a pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. Administraram doses de 1,5 a 4,0 mg de morfina intratecal a 40 adultos que permaneceram totalmente sem dor por 27,5 h. Entre os 17 pacientes que receberam doses de 4,0 mg, 11 não necessitaram de analgésicos no PO¹².

Os efeitos do uso do opióide intratecal parecem estar relacionados apenas à analgesia pós-operatória. Doses de 0,5 a 10 mg de morfina, administradas por via intratecal antes da CEC, promovem analgesia pós-operatória, mas não são suficientes para inibir a resposta ao estresse intra-operatório⁸⁶.

Em 1998, Vanstrum et al. realizaram estudo cego, placebo controlado que demonstrou o efeito da morfina intratecal na manutenção da analgesia pós-operatória significativa após cirurgia cardíaca⁸⁷. A anestesia foi padronizada, e no PO, os pacientes utilizavam analgesia controlada pelo

pacientes (ACP). Os pacientes que receberam morfina intratecal utilizaram menos morfina venosa que os demais (33,2 *versus* 51,1 mg) nas primeiras 48 h de PO⁸⁶.

Em cirurgia cardíaca, estudos mostraram benefício da peridural (n=644) com redução de CPPOs de 30 para 17% (OR 0,41 e IC 0,27 a 0,6) em pacientes submetidos à cirurgia de RM¹⁰. No entanto, devido aos riscos que envolvem a técnica num paciente que será submetido à anticoagulação, essa não tem sido utilizada rotineiramente.

3.2.4. Efeitos adversos da analgesia regional e cirurgia cardíaca

Os principais efeitos adversos dos opióides são prurido, o mais comum, retenção urinária e depressão respiratória. Essa última, associada à morfina intratecal é de início tardio devido à sua baixa lipossolubilidade e dispersão cefálica no líquido, tendo sua incidência com necessidade de intervenção médica relatada em torno de 1%, a mesma associada a doses convencionais de opióide intravenoso e intramuscular⁹⁰. Embora tenham sido relatados 4 casos de retardo do tempo de extubação em mais de 12 h, após o uso de morfina na dose de 10 µg/kg⁶⁴, estudos não demonstraram depressão ventilatória com morfina intratecal na dose de 250 a 500 µg⁹¹.

A incidência de hematoma espinhal, após bloqueios regionais é baixa porém aumenta com o uso de anticoagulação sistêmica. Estudo retrospectivo mostrou incidência de hematoma peridural entre 1:190.000 a 1:200.000⁹².

O aumento dos riscos relativos de hematoma espinhal e peridural no paciente anticoagulado foi estimado como de 1:200.000 para 1:2400 e 1:150000 para 1:1000, respectivamente. O risco aumenta há necessidade de múltiplas punções, sendo menor quando se utiliza raquianestesia e na peridural sem a utilização de cateter, quando comparados à técnica peridural com cateter¹¹.

Segundo o último consenso da Sociedade Americana de Anestesia Regional sobre anestesia regional e anticoagulação, quando a realização de bloqueios é necessária em pacientes que serão submetidos à anticoagulação, preconiza-se que a heparina seja administrada com intervalo mínimo de uma hora após a realização do procedimento⁹³.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. PROJETO DE PESQUISA

O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP).

4.1.1. Critérios de seleção e exclusão dos pacientes

Foram selecionados pacientes portadores de doença arterial coronariana e candidatos à cirurgia eletiva de RM, internados na enfermaria clínica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Os critérios de exclusão de pacientes para o estudo foram:

- idade superior a 80 anos;
- índice de massa corpórea (IMC) superior a 30 kg/m²;
- atividade de protrombina (AP) inferior a 80%;
- história de coagulopatia prévia;
- uso de anticoagulantes orais ou heparina de baixo peso molecular;

- fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FE) inferior a 40%;
- infecção sistêmica ou no local da punção.

Não foram excluídos os pacientes em uso de ácido acetil salicílico no pré-operatório.

4.1.2. Termo de consentimento livre e esclarecido

Após definição da indicação cirúrgica e avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram convidados a participar da pesquisa. Após esclarecimentos em relação aos objetivos do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice B).

4.1.3. Casuística

A coleta de dados realizou-se entre janeiro de 2003 e dezembro de 2006. Os pacientes incluídos no estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Este estudo refere-se a quarenta e dois pacientes submetidos à RM com CEC.

A randomização dos pacientes foi feita com sorteio que definiu a técnica anestésica utilizada:

- grupo controle (n=22) - anestesia geral;
- grupo morfina (n=20) - administração de morfina intratecal antes da indução da anestesia geral.

4.2. MÉTODO

O estudo realizou-se nos períodos pré, intra e pós-operatório.

4.2.1. Período pré-operatório

No dia anterior à cirurgia, os pacientes incluídos no estudo foram avaliados em relação aos exames laboratoriais e classificados quanto ao risco cirúrgico. A classificação do risco cirúrgico seguiu os critérios de Higgins et al.⁹⁴, conforme apresentado a seguir, 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.

Fator de risco	Pontuação
Cirurgia de emergência	6
Creatinina sérica >1,9	4
Creatinina sérica entre 1,4-1,9	1
Disfunção de VE (FE<50%)	3
Reoperação	3
Insuficiência mitral	3
Idade>75 anos	2
Idade entre 64 e 75 anos	1
Cirurgia vascular prévia	2
DPOC	2
Ht<34%	2
Estenose aórtica	1
Diabetes com medicação	1
Coagulopatia	1
Doença cerebrovascular	1
Peso<65 kg	1

Foram registrados gênero, idade, peso, altura, IMC e os fármacos em uso no pré-operatório.

Posteriormente à avaliação clínica e laboratorial inicial, procedeu-se à realização de espirometria com espirômetro digital *Easy-One®* (*Hamilton Medical*, Bonaduz, Suíça), para mensuração da capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a relação VEF₁/CVF. O exame foi realizado com o paciente na posição sentada.

Por meio de punção em artéria radial, coletou-se amostra de sangue arterial para realização de gasometria e cálculo da relação PaO₂/FiO₂. Os pacientes receberam como medicação pré-anestésica, midazolam na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg por via oral, 30 min antes da operação, até à dose máxima de 15 mg.

4.2.2. Período intra-operatório

Após admissão na sala de cirurgia, os pacientes foram monitorizados com oximetria de pulso e eletrocardiograma com 5 derivações e análise contínua do segmento ST (*Siemens*, Berlim, Alemanha). Dois acessos venosos periféricos foram obtidos em membro superior com cateter 14 ou 16 G, sendo um utilizado para hidratação e infusão de fármacos nos períodos intra e PO. O outro acesso venoso foi mantido exclusivamente para a infusão contínua de sufentanil durante a cirurgia, e posteriormente, para a infusão da morfina na bomba de ACP. A monitorização invasiva da pressão arterial foi realizada após punção da artéria radial com cateter número 20 G.

Nos pacientes do grupo morfina, antes da indução da anestesia geral foi realizada punção subaracnóidea em L3-L4 com agulha descartável nº 27 G, sendo administrada morfina intratecal na dose de 400 µg. Caso não se conseguisse a punção em duas tentativas, o paciente seria excluído.

Nos dois grupos de pacientes, após pré-oxigenação com oxigênio a 100% por 3 min, a indução da anestesia foi realizada com sufentanil, na dose de 0,50 µg/kg bolus intravenoso e etomidato na dose de 0,2 a 0,3 mg/kg intravenoso, seguido de relaxamento muscular com brometo de pancurônio na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg intravenoso. Seguiu-se com ventilação manual sob máscara e intubação traqueal com cânula de diâmetro adequado, instalando-se a seguir ventilação controlada mecânica (*Cicero EM*, Hamburgo, Alemanha) com volume corrente de 6 a 8 mL/kg, frequência respiratória de 12 ipm, relação I:E=1:2 e FiO₂=60% (oxigênio e ar comprimido), com ajuste da frequência respiratória e do volume corrente conforme valores de ETCO₂, cuja monitorização se iniciou após a intubação traqueal.

A manutenção da anestesia foi realizada com infusão contínua de sufentanil na dose de 0,50 µg/kg/h associado a isoflurano por via inalatória em concentrações próximas a 1% para manutenção da hipnose e relaxamento muscular com doses fracionadas de brometo de pancurônio

(0,05 a 0,1 mg/kg). Durante a CEC, a hipnose foi mantida com propofol em infusão contínua com concentração alvo-controlada de 2,5 µg/mL. Após a indução da anestesia, procedeu-se à colocação de sensor de temperatura na nasofaringe e à sondagem vesical para controle da diurese. A complementação da monitorização hemodinâmica foi realizada por meio da introdução de cateter de duplo lúmen ou cateter de artéria pulmonar, conforme indicado, por punção em veia jugular interna direita.

Para monitorização dos níveis plasmáticos de morfina, foram obtidas amostras de 3 mL de sangue arterial nos momentos: basal (pré-indução), 5, 15, 30, 60, 120, 240 min após indução, antes da CEC, 5, 15, 30, 60 min após o início da CEC, no final da CEC e final da cirurgia, no término da sutura da pele. As amostras foram identificadas e armazenadas em refrigerador apropriado para posterior centrifugação.

A antibioticoprofilaxia foi realizada com cefuroxima na dose de 1,5 g antes da indução da anestesia e 750 mg após o término da CEC. Todos pacientes receberam: difenidramina na dose de 25 mg, ranitidina na dose de 50mg e metilprednisolona 1 g intravenoso, após indução da anestesia geral. Na CEC foi utilizado circuito não heparinizado com três bombas tipo rolete, preenchido com solução de Ringer simples no volume de 1500 mL, mantendo fluxo médio em torno de 4.000 rpm e hipotermia leve entre 28 e 32 °C e oxigenador de membranas.

Foram registrados o tempo de CEC, o tempo de cirurgia, o volume de diurese total, o uso de cristalóides e colóides para reposição volêmica, a glicemia no intra-operatório, a temperatura mínima durante a CEC e os valores inicial, final e mínimo de hematócrito (HT) durante a cirurgia.

A infusão de sufentanil foi suspensa no momento do término da sutura da pele. Pelo mesmo acesso venoso de infusão do sufentanil foi instalada bomba de infusão para ACP com morfina e programada para administrar 1 mg de morfina em *bolus*, com intervalo de dose de 5 min, em livre demanda.

Ao final da cirurgia os pacientes foram transportados para a unidade de terapia intensiva cirúrgica.

4.2.3. Período pós-operatório

No período pós-operatório imediato (POI), a sedação até o momento da extubação traqueal foi feita com *bolus* intermitentes de 10 a 20 mg de propofol quando necessário. A extubação traqueal foi indicada quando os pacientes atingiram todos os seguintes critérios: responsividade ao comando verbal, saturação periférica >94% em $FIO_2=40\%$, frequência respiratória inferior a 20 ipm, $pH>7,3$, temperatura > 36 °C, drenagem torácica inferior a 100 mL/h e com estabilidade hemodinâmica.

A realização de gasometria arterial para avaliação pós-operatória da relação PaO_2/FiO_2 e a espirometria digital foram repetidas no primeiro e segundo dias de PO, adotando-se nessa última a posição de decúbito dorsal com a cabeceira elevada devido à presença de ferida operatória, drenos e cateteres.

Foram avaliados a intensidade de dor pós-operatória, com uso da escala visual numérica de 0 a 10, no repouso, inspiração profunda e tosse. Avaliou-se também o número de solicitações e o consumo cumulativo de morfina nos momentos 6, 12, 18, 24, 36 h de PO e no momento da extubação traqueal.

Em caso de dor ou desconforto apesar do uso da morfina o paciente era orientado a solicitar analgesia complementar onde era administrada dipirona na dose de 1 g em intervalos mínimos de 6 h.

Registrou-se a ocorrência de prurido, depressão respiratória, náuseas e vômitos. Foi definido como depressão respiratória relacionada a morfina com frequência respiratória menor que 12 ipm com $SaO_2<92\%$, não estimulados por hipóxia ou hiper carbida e reversível com uso de cloridrato de

naloxona. Retenção urinária não foi avaliada devido à necessidade de sondagem vesical por 48 h de PO.

4.2.4. Monitorização dos níveis de morfina plasmática

Para monitorização dos níveis plasmáticos de morfina no PO, foram coletadas amostras sangüíneas de 3 mL nos momentos: final da cirurgia, 5, 15, 30, 60 min e 3, 6, 12, 24 e 36 h de PO e no momento da extubação traqueal sendo transferidas para tubo contendo EDTA sódico (BD, São Paulo, SP, Brasil), homogeneizadas por inversão três vezes. O sangue foi centrifugado a 10.000 rpm por 10 min. O plasma foi armazenado em tubos de polietileno devidamente identificados e congelados inicialmente a 20 °C e posteriormente a 80 °C.

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

A determinação da morfina plasmática nas amostras coletadas foi realizada por método analítico de cromatografia líquida acoplada a espectrofotômetro de massas (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 1 M (70:30,v/v) contendo ácido fórmico 0,25%, o fluxo de operação foi de 1 mL/min (split 1:5) e o volume de injeção de 30 µL.

O instrumento empregado foi um cromatógrafo *LC-System* modelo LC10A (Shimadzu, Kyoto, Japão) equipado com bomba, controlador, auto-injetor acoplado a espectrofotômetro de massas com eletrospray positivo

com detector triplo quadrupolo. O equipamento utilizado foi um espectrofotômetro de massas seqüencial (MS/MS) que utiliza dois estágios de análises de massas. O primeiro deles tem por finalidade selecionar o íon de interesse (íon precursor) e o segundo analisa 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.

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 na linha de base de 2:1 representa a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado, sob condições experimentais estabelecidas (ANVISA, Resolução RE 1170, 19 de abril de 2006). Os limites de detecção e quantificação foram determinados a partir da análise de 10 duplicatas.

4.2.5. Análise estatística

As variáveis quantitativas foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo média, desvio padrão, erro padrão e, quando não paramétricas, a mediana. A avaliação da distribuição das variáveis quanto à normalidade foi realizada com o teste de Kolmogorov-Smirnov.

As variáveis demográficas e variáveis gerais foram avaliadas com teste de chi-quadrado e teste T para amostras independentes.

As variáveis que apresentaram distribuição normal foram avaliadas com análise de variância para medidas repetidas, onde as três hipóteses básicas foram testadas:

H₀₁: os perfis de médias são paralelos, ou seja, o comportamento dos grupos é igual ao longo do tempo;

H₀₂: os perfis de médias são coincidentes, ou seja, não existe diferença de médias entre os grupos;

H₀₃: não há efeito de tempo, ou seja, os perfis são paralelos ao eixo das abscissas.

Quando significativo, foram utilizados testes de contrastes.

As distribuições das variáveis, que não apresentaram distribuição normal, foram comparadas com o teste U de Mann-Whitney, em cada um dos momentos mensurados.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

5. RESULTADOS

5.1. DADOS DEMOGRÁFICOS E VARIÁVEIS GERAIS

Os dados de gênero, peso, altura, IMC, risco cirúrgico⁹⁴, duração da cirurgia, tempo de CEC, tempo para extubação traqueal e quantidade de sufentanil utilizada (média±DP, erro padrão e mediana), dos grupos controle e morfina encontram-se na Tabela 1. Os dados individuais dos pacientes estão nos quadros I, II, III, IV, V e VI do Apêndice.

TABELA 1 - Dados demográficos, risco cirúrgico e controle dos tempos nos grupos controle e morfina

Variável	Grupo	Média ± DP	Erro padrão	Mediana	P
Sexo (M:F)	Controle	20:02	-	-	0,325*
	Morfina	16:04	-	-	
Idade (anos)	Controle	63,68 ± 11,32	2,41	64,5	0,361**
	Morfina	60,90 ± 7,64	1,71	60,5	
IMC (kg/cm ²)	Controle	27,11 ± 3,09	0,66	27,02	0,007**
	Morfina	24,40 ± 3,04	0,68	24,45	
Peso (kg)	Controle	71,12 ± 14,08	3,00	72,75	0,013**.#
	Morfina	65,13 ± 10,28	2,30	65,00	
Altura (cm ²)	Controle	165,90 ± 9,23	1,96	164,50	0,344**
	Morfina	163,25 ± 8,69	1,94	165	
Risco cirúrgico	Controle	1,73 ± 1,08	0,23	1	0,606**
	Morfina	2,00 ± 1,21	0,27	2	
Duração da cirurgia (min)	Controle	392,50 ± 70,30	15,00	372,5	0,520**
	Morfina	379,50 ± 91,00	20,40	380	
Tempo de CEC (min)	Controle	98,27 ± 26,90	5,74	92,5	0,338**
	Morfina	95,55 ± 38,26	8,55	85	
Tempo para extubação (min)	Controle	396,5 ± 234,20	49,90	356	0,445**
	Morfina	349,10 ±	39,20	307,5	
Quantidade de sufentanil (µg)	Controle	257,77 ± 81,41	17,35	249	0,012**.#
	Morfina	200,87 ± 55,11	12,32	190	

* Teste de chi-quadrado, **Teste T para amostras independentes, # p<0,05

5.2. NÚMERO DE DRENOS TORÁDICOS

Os dados de número absoluto e porcentagem de drenos torácicos nos grupos controle e morfina encontram-se na Tabela 2. Os dados individuais encontram-se nos quadros III e IV do Apêndice.

TABELA 2 - Número de drenos torácicos (número absoluto e porcentagem) nos grupos controle e morfina

Número de drenos	Grupo controle (%)		Grupo morfina (%)		TOTAL(%)	
1	0	(0)	1	(5)	2	(2,38)
2	20	(90,91)	16	(80)	36	(85,71)
3	2	(9,09)	3	(15)	5	(11,90)
TOTAL	22	(100)	19	(100)	41	(100)

A análise estatística, pelo teste da razão de verossimilhança mostrou que os grupos não diferiram em relação ao número de drenos torácicos ($p=0,38$).

5.3. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR

5.3.1. Avaliação da capacidade vital forçada

Os dados de média e desvios padrão da capacidade vital forçada (L), segundo os grupos e os tempos, encontram-se na Tabela 3 e no Gráfico 1. Os dados individuais encontram-se nos quadros IX e X do Apêndice.

TABELA 3 - Capacidade vital forçada (média \pm DP) dos grupos controle e morfina

Grupos	Pré-op	1º PO	2º PO
Grupo controle	3,24 \pm 0,85	1,45 \pm 0,60	1,38 \pm 0,53
Grupo morfina	2,72 \pm 0,68	1,18 \pm 0,45	1,26 \pm 0,42

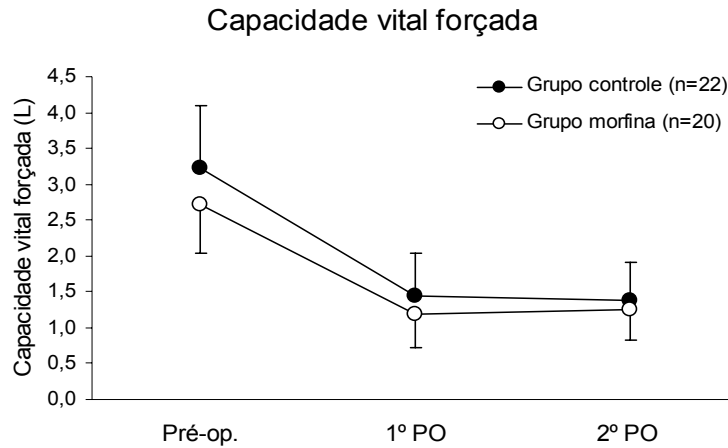


Gráfico 1. Capacidade vital forçada (média ± DP) dos grupos controle e morfina

Análise estatística – Análise de variância para medidas repetidas

Os números se referem aos valores de p.

H ₀₁	0,1994	os perfis de médias são paralelos
H ₀₂	0,0679	os perfis de médias são coincidentes
H ₀₃	0,0001	há efeito de tempo
	Pré-op.	x 1º PO - p = 0,0001
	Pré-op.	x 2º PO - p = 0,0001
	1º PO	x 2º PO - p = 0,997

5.3.2. Avaliação do volume expiratório forçado no primeiro segundo

Os valores de médias e desvios padrão do volume expiratório forçado no primeiro segundo (L) nos grupos controle e morfina encontram-se na Tabela 4 e no Gráfico 2. Os dados individuais encontram-se nos quadros XI e XII do Apêndice.

TABELA 4 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo (média ± DP) nos grupos controle e morfina

Grupos	Pré-op	1º PO	2º PO
Grupo controle	2,41 ± 0,73	1,06 ± 0,46	1,02 ± 0,54
Grupo morfina	1,96 ± 0,64	0,90 ± 0,32	0,95 ± 0,26

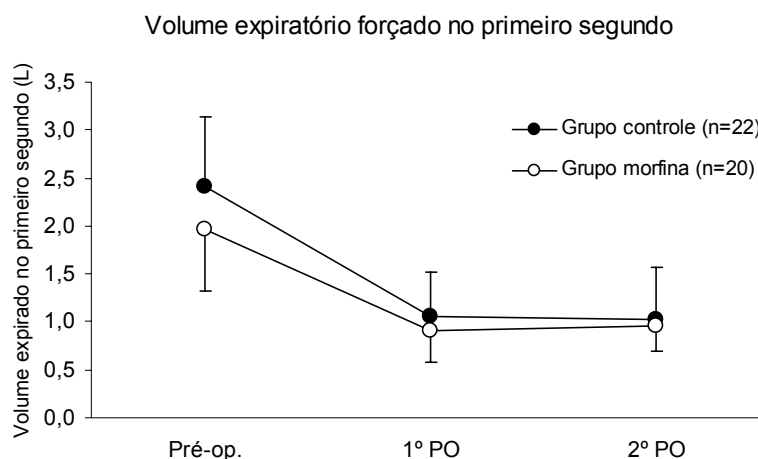


Gráfico 2. Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (média ± DP)

Análise estatística – Análise de variância para medidas repetidas

Os números se referem aos valores de p.

H ₀₁	0,1988	Os perfis de médias são paralelos
H ₀₂	0,085	Os perfis de médias são coincidentes
H ₀₃	0,001	Há efeito de tempo
		Pré-op. X 1º PO - p = 0,001
		Pré-op. X 2º PO - p = 0,001
		1º PO X 2º PO - p = 0,8877

5.3.3. Avaliação da relação VEF₁/CVF

Os dados de média e desvios padrão de VEF₁/CVF, segundo os grupos e os tempos encontram-se na Tabela 5 e no Gráfico 3. OS dados individuais encontram-se nos quadros XIII e XIV do Apêndice.

TABELA 5 - Relação entre VEF₁/CVF (média ± DP) nos grupos controle e morfina

Grupos	Pré-op	1º PO	2º PO
Grupo controle	0,75 ± 0,11	0,77 ± 0,19	0,79 ± 0,35
Grupo morfina	0,74 ± 0,14	0,77 ± 0,14	0,78 ± 0,15

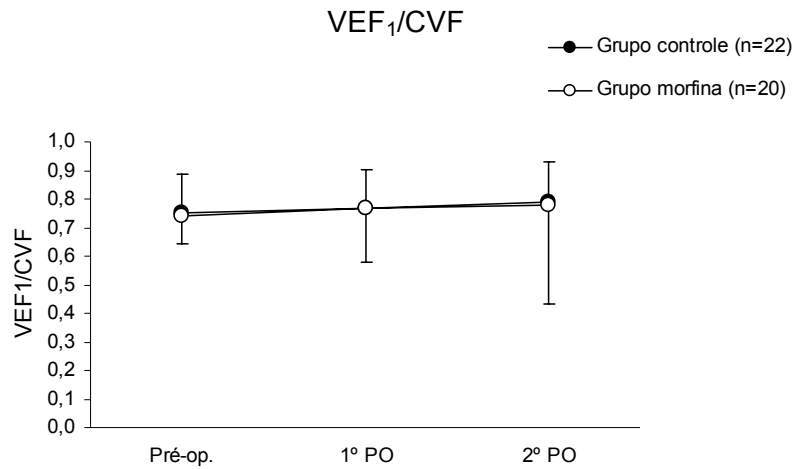


Gráfico 3. Relação entre VEF₁/CVF (média ± DP) nos grupos controle e morfina

Análise estatística – Análise de variância para medidas repetidas

Os números se referem aos valores de p.

H ₀₁	0,249	os perfis de médias são paralelos
H ₀₂	0,685	os perfis de médias são coincidentes
H ₀₃	0,642	não há efeito de tempo

5.3.4. Avaliação da troca gasosa

Os dados de média e desvios padrão de PaO₂/FiO₂ (mm Hg), segundo os grupos e os tempos, encontram-se na Tabela 6 e no Gráfico 4. Os dados individuais encontram-se nos quadros XV e XVI do Apêndice.

TABELA 6 - Relação PaO₂/FiO₂ (média ± DP) dos grupos controle e morfina

Grupos	Pré-op.	Pré-indução	Pós-indução	Fim cirurgia	PO	1º PO	2º PO
Grupo controle	362,74±7,76	378,4±70,9	372,7±138,5	249,2±121,7	276,2±99,7	294,5±89,0	310,4±70,6
Grupo morfina	384,43±42,8	368,4±70,3	380,3±136,0	249,6±119,2	340,1±14,6	346,4±115,5	345,7±90,6

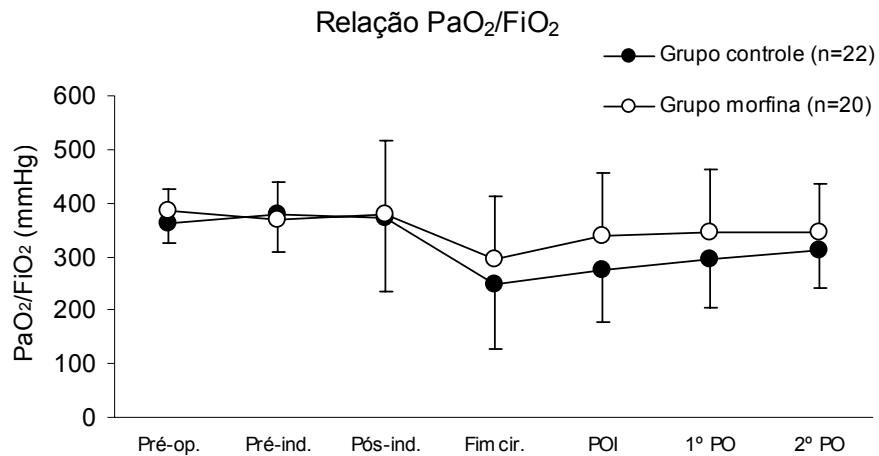


Gráfico 4. Relação PaO₂/FiO₂ (média ± DP) nos grupos controle e morfina

Análise estatística – Análise de variância para medidas repetidas

Os números se referem aos valor de p.

- H₀₁ 0,4703 os perfis de médias são paralelos
- H₀₂ 0,078 os perfis de médias são coincidentes
- H₀₃ 0,0014 há efeito de tempo

Contraste	p	Contraste	P	Contraste	p
Preop x Preind	0,6155	Preind x Fimcir	0,0001	Posind x 2° PO	0,2084
Preop x Posind	0,9354	Preind x POI	0,0235	Fimcir x Poi	0,0535
Preop x Fimcir	0,0001	Preind x 1°PO	0,0025	Fimcir x 1° PO	0,0171
Preop x POI	0,0003	Preind x 2°PO	0,0024	Fimcir x 2° PO	0,027
Preop x 1°PO	0,0008	Posind x Fimcir	0,0001	POI x 1° PO	0,4917
Preop x 2°PO	0,0004	Posind x POI	0,0149	POI x 2°PO	0,2084
Preind x Posind	0,8868	Posind x 1°PO	0,0185	1°PO x 2PO	0,5182

5.4. AVALIAÇÃO DA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA

5.4.1. Avaliação da intensidade de dor no repouso

Os dados de mediana, média, desvios padrão e erro padrão de intensidade de dor no repouso (0-10), segundo os grupos e os tempos, encontram-se na Tabela 7 e no Gráfico 5. Os dados individuais encontram-se nos quadros XVII e XVIII do Apêndice.

TABELA 7 - Intensidade de dor no repouso (mediana, média \pm DP e erro padrão) nos grupos controle e morfina

Tempo	Grupo	Mediana	Média \pm DP	Erro padrão	p
6h PO	Controle	0	1,45 \pm 2,37	0,504	0,1129
	Morfina	0	0,20 \pm 0,52	0,117	
12h PO	Controle	0	1,82 \pm 2,89	0,616	0,0095*
	Morfina	0	0,15 \pm 0,37	0,082	
18h PO	Controle	2	1,77 \pm 1,48	0,415	0,0013*
	Morfina	0	0,60 \pm 1,00	0,100	
24h PO	Controle	3	2,77 \pm 1,85	0,519	0,0089*
	Morfina	0	0,75 \pm 1,02	0,160	
36h PO	Controle	2	2,55 \pm 1,99	0,383	0,0446*
	Morfina	0	0,75 \pm 0,97	0,206	

Teste de Mann-Whitney, *p<0,05

Intensidade de dor no repouso

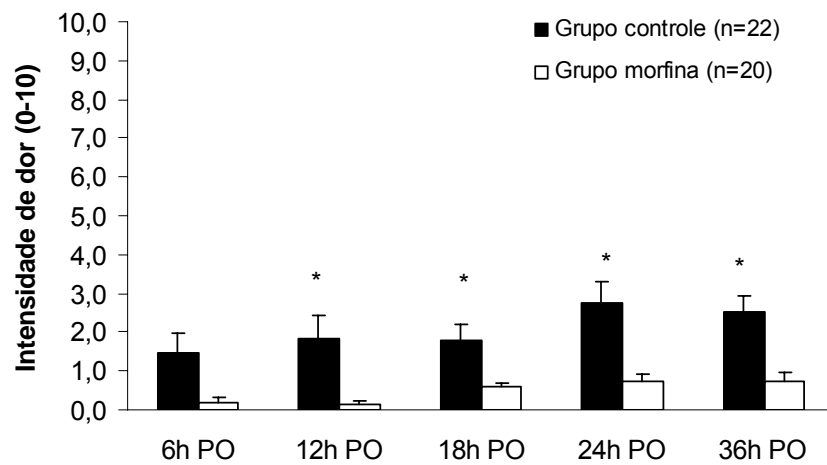


Gráfico 5. Intensidade de dor no repouso (média e erro padrão), *p<0,05

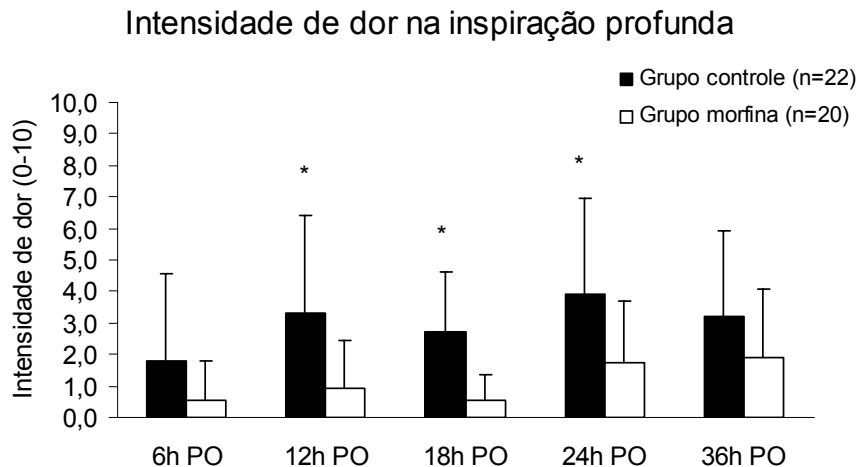
5.4.2. Avaliação da intensidade de dor na inspiração profunda

Os dados de mediana, média, desvios padrão e erro padrão de intensidade de dor na inspiração profunda (0-10), segundo os grupos e os tempos, encontram-se na Tabela 8 e no Gráfico 6. Os dados individuais encontram-se nos quadros XIX e XX do Apêndice.

TABELA 8 – Intensidade de dor na inspiração profunda (mediana, média \pm DP e erro padrão) nos grupos controle e morfina

Tempo	Grupo	Mediana	Média \pm DP	Erro padrão	p
6h PO	Controle	0	1,77 \pm 2,79	0,596	0,3350
	Morfina	0	0,55 \pm 1,23	0,276	
12h PO	Controle	2,5	3,32 \pm 3,09	0,659	0,0291*
	Morfina	0	0,95 \pm 1,50	0,336	
18h PO	Controle	2,5	2,73 \pm 1,91	0,407	0,0005*
	Morfina	0	0,55 \pm 0,83	0,185	
24h PO	Controle	4	3,91 \pm 3,07	0,654	0,0004*
	Morfina	2	1,75 \pm 1,94	0,435	
36h PO	Controle	3	3,23 \pm 2,67	0,570	0,1064
	Morfina	1,5	1,90 \pm 2,20	0,492	

Teste de Mann-Whitney, *p< 0,05

**Gráfico 6.** Intensidade de dor na inspiração profunda (média e erro padrão), * p<0,05.

5.4.3. Avaliação da intensidade de dor na tosse

Os dados de mediana, média, desvios padrão e erro padrão da intensidade de dor na tosse (0-10), segundo os grupos e os tempos, encontram-se na Tabela 9 e no Gráfico 7. Os dados individuais encontram-se nos quadros XXI e XXII do Apêndice.

TABELA 9 – Intensidade de dor na tosse (mediana, média \pm DP, erro padrão) nos grupos controle e morfina

Tempo	Grupo	Mediana	Média \pm DP	Erro padrão	p
6h PO	Controle	0	1,91 \pm 2,99	0,638	0,1140
	Morfina	0	0,35 \pm 0,93	0,209	
12h PO	Controle	3	3,55 \pm 2,81	0,598	0,0019*
	Morfina	0	1,00 \pm 1,95	0,435	
18h PO	Controle	0	4,73 \pm 2,59	0,551	0,0010*
	Morfina	5	1,80 \pm 2,59	0,579	
24h PO	Controle	0	4,41 \pm 2,82	0,602	0,0218*
	Morfina	4,5	1,40 \pm 1,88	0,419	
36h PO	Controle	0	3,09 \pm 2,52	0,538	0,0145*
	Morfina	3	1,55 \pm 1,93	0,432	

Teste de Mann-Whitney, * p<0,05

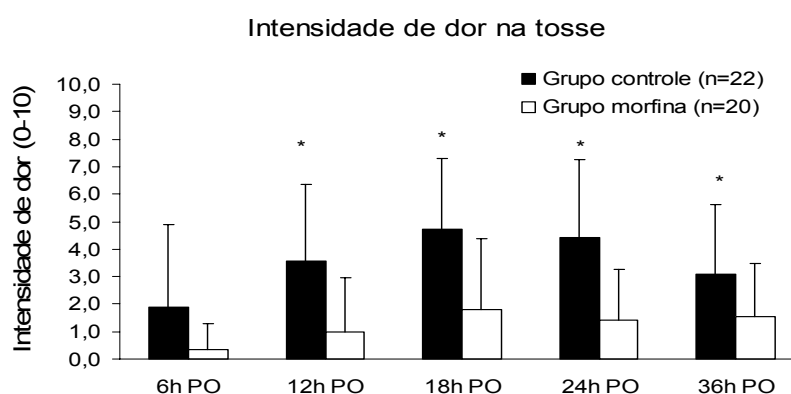


Gráfico 7. Intensidade de dor na tosse (média e erro padrão), * p<0,05.

5.4.4. Avaliação da Intensidade de dor na extubação

Os dados de mediana, média, desvios padrão e erro padrão da intensidade de dor extubação (0-10), segundo os grupos e os tempos, encontram-se na Tabela 10 e no Gráfico 8. Os dados individuais encontram-se nos quadros XXIII e XXIV do Apêndice.

TABELA 10 - Intensidade de dor na extubação (mediana, média \pm DP, erro padrão) dos grupos controle e morfina

Tempo	Grupo	Mediana	Média \pm DP	Erro padrão	p
Repouso	Controle	0	2,23 \pm 3,39	0,724	-
	Morfina	0	0 \pm 0	0	
Inspiração Profunda	Controle	0	2,73 \pm 3,91	0,833	0,0032*
	Morfina	0	0,30 \pm 0,98	0,219	
Tosse	Controle	0	2,77 \pm 3,87	0,824	0,0051*
	Morfina	0	0,10 \pm 0,45	0,100	

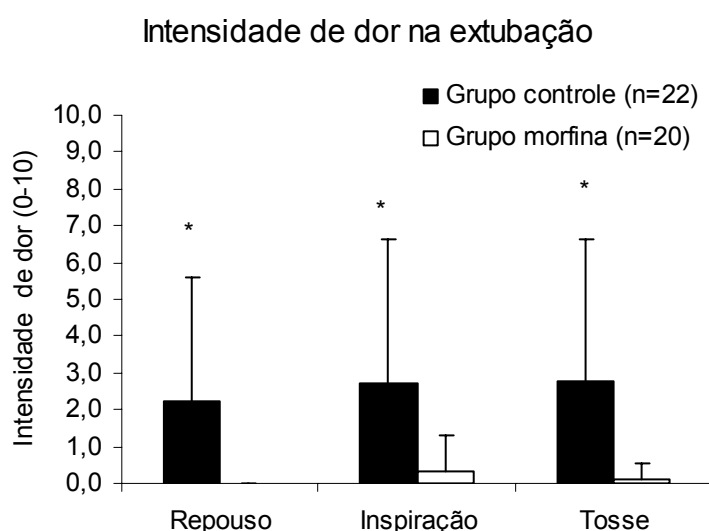


Gráfico 8. Intensidade de dor na extubação (média e erro padrão), *p < 0,05.

5.5. AVALIAÇÃO DO NÚMERO CUMULATIVO DE SOLICITAÇÕES DE MORFINA VENOSA

Os dados de mediana, média, desvios padrão e erro padrão do número de solicitações de morfina (número absoluto), segundo os grupos e os tempos, encontram-se na Tabela 11 e no Gráfico 9. Os dados individuais encontram-se nos quadros XXV e XXVI do Apêndice.

TABELA 11 – Número cumulativo de solicitações de morfina venosa (mediana, média \pm DP, erro padrão) dos grupos controle e morfina

Tempo	Grupo	Mediana	Média \pm DP	Erro padrão	p
3h PO	Controle	0	1,09 \pm 3,07	0,641	0,096
	Morfina	0	0 \pm 0	0	
6h PO	Controle	0	13,14 \pm 34,65	7,39	0,2326
	Morfina	0	1,25 \pm 3,04	0,68	
12h PO	Controle	7,5	56,20 \pm 143,40	30,6	0,1028
	Morfina	2	15,60 \pm 30,08	6,73	
18h PO	Controle	20,5	108,30 \pm 213,80	45,6	0,01177*
	Morfina	9,5	20,25 \pm 30,31	6,78	
24h PO	Controle	58,5	144,30 \pm 251,20	53,6	0,0249*
	Morfina	16,5	32,40 \pm 38,05	8,51	
36h PO	Controle	70	192,00 \pm 343,20	73,2	0,0778
	Morfina	34,5	61,90 \pm 83,30	18,6	
Extubação	Controle	0,5	10,59 \pm 27,01	5,76	0,0125*
	Morfina	0	0,55 \pm 2,23	0,5	

Teste de Mann-Whitney, * p< 0,05

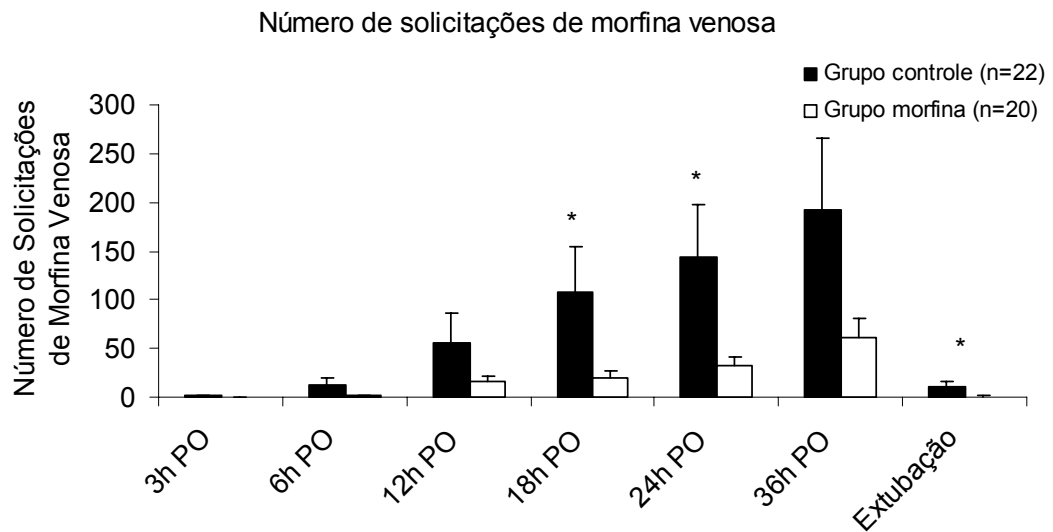


Gráfico 9. Número cumulativo de solicitações de morfina venosa (média padrão), * $p < 0,05$

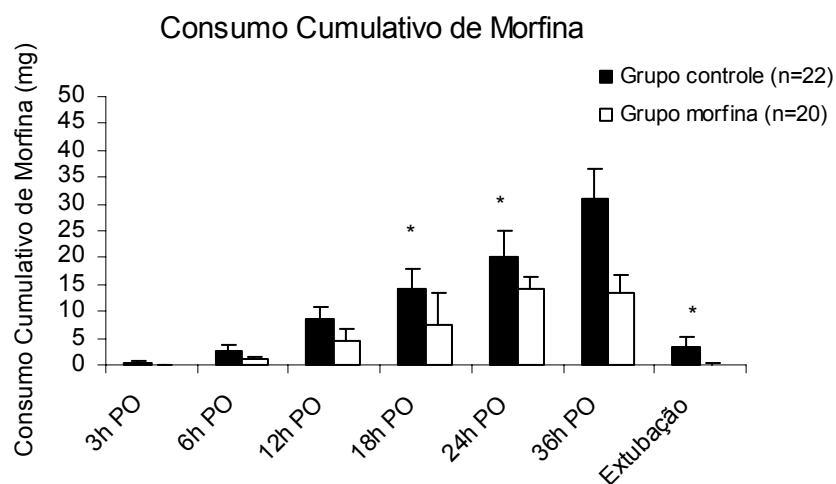
5.6. AVALIAÇÃO DO CONSUMO CUMULATIVO DE MORFINA VENOSA

Os dados de mediana, média, desvios padrão e erro padrão do consumo cumulativo de morfina (mg), segundo os grupos e os tempos, encontram-se na Tabela 12 e no Gráfico 10. Os dados individuais encontram-se nos quadros XXVII e XXVIII do Apêndice.

TABELA 12 - Consumo cumulativo de morfina (mediana, média \pm D.P., erro padrão) dos grupos controle e morfina

Tempo	Grupo	Mediana	Média \pm DP	Erro padrão	p
3h PO	Controle	0	0,55 \pm 1,63	0,35	0,0906
	Morfina	0	0 \pm 0	0,00	
6h PO	Controle	0	2,73 \pm 5,44	1,16	0,3642
	Morfina	0	1,05 \pm 2,76	0,62	
12h PO	Controle	4,5	8,68 \pm 10,27	2,00	0,0589
	Morfina	1	4,60 \pm 9,09	2,03	
18h PO	Controle	14	20,14 \pm 17,73	3,78	0,0373*
	Morfina	7,5	14,10 \pm 26,15	5,85	
24h PO	Controle	23,5	27,82 \pm 22,77	4,85	0,0283*
	Morfina	10,5	13,55 \pm 10,49	2,34	
36h PO	Controle	32,5	38,50 \pm 26,70	5,69	0,084*
	Morfina	22,5	24,30 \pm 14,59	3,26	
Extubação	Controle	0,5	3,32 \pm 8,17	1,74	0,0095*
	Morfina	0	0,15 \pm 0,49	0,11	

Teste de Mann-Whitney, *p<0,05

**Gráfico 10.** Consumo Cumulativo de Morfina Venosa (média e erro padrão), *p<0,05.

5.7. SOLICITAÇÃO DE DAPIRONA

Os dados de número absoluto e porcentagem do uso de dipirona (mg) nos grupos controle e morfina Tabela 13. Os dados individuais encontram-se nos quadros XXIX e XXX do Apêndice.

TABELA 13 - Solicitação de dipirona (número absoluto e porcentagem) nos grupos controle e morfina

Dipirona	Grupo controle (%)		Grupo morfina (%)		TOTAL (%)	
Sim	9	(40,91)	6	(30,00)	15	(35,71)
Não	13	(59,09)	14	(70,00)	27	(64,29)
TOTAL	22	(100,00)	20	(100,00)	42	(100,00)

A análise estatística, pelo teste da razão de verossimilhança mostrou que os grupos não diferiram em relação à necessidade de dipirona de resgate ($p = 0,46$)

5.8. AVALIAÇÃO DA QUANTIDADE DE DAPIRONA UTILIZADA

Os dados de número absoluto e porcentagem do uso de dipirona (mg) nos grupos controle e morfina Tabela 14 . Os dados individuais encontram-se nos quadros XXIX e XXX do Apêndice.

TABELA 14 - Consumo de dipirona em 36 horas (média \pm DP e erro padrão) nos grupos controle e morfina

Grupos	Média \pm DP	Erro padrão
Grupo controle	1,82 \pm 2,89	0,62
Grupo morfina	1,60 \pm 2,56	0,57

A análise estatística, pelo teste T para amostras independentes mostrou que os grupos não diferiram em relação à quantidade de dipirona necessária ($p = 0,797$).

5.9. AVALIAÇÃO DO NÍVEL PLASMÁTICO DE MORFINA

Os dados de mediana, média, desvios padrão do nível plasmático de morfina (ng/mL) encontram-se na Tabela 15 e no Gráfico 11. Os dados individuais encontram-se nos quadros XXXI e XXXII do Apêndice.

TABELA 15 - Monitorização do nível plasmático de morfina no pós-operatório (mediana, média \pm DP, erro padrão) dos grupos controle e morfina

Variável	Grupo	Mediana	Média	Erro padrão	p
Final da Cirurgia	Controle	0	0	0	1
	Morfina	0	0	0	
5 min PO	Controle	0	0,79 \pm 2,72	0,79	0,7987
	Morfina	0	0,56 \pm 1,64	0,47	
15 min PO	Controle	0	7,18 \pm 21,79	6,57	0,6505
	Morfina	0	0,28 \pm 0,98	0,28	
30 min PO	Controle	0	0,33 \pm 1,16	0,33	0,7125
	Morfina	0	1,05 \pm 2,50	0,72	
1h PO	Controle	0	2,23 \pm 4,55	1,31	0,6297
	Morfina	0	0,65 \pm 1,52	0,44	
3h PO	Controle	0	1,24 \pm 4,11	1,24	0,8327
	Morfina	0	0,64 \pm 1,69	0,49	
6h PO	Controle	1,82	15,90 \pm 36,25	22,20	0,1135
	Morfina	0	2,35 \pm 3,44	0,99	
Extubação	Controle	11,74	36,73 \pm 76,98	16,50	0,2415
	Morfina	0	12,46 \pm 24,31	7,02	
12h PO	Controle	5,37	9,81 \pm 11,35	10,40	0,7552
	Morfina	4,17	19,10 \pm 47,20	13,60	
18h PO	Controle	12,13	15,87 \pm 18,06	3,28	0,1229
	Morfina	0,00	4,78 \pm 7,31	2,11	
24h PO	Controle	10,31	16,41 \pm 19,86	5,71	0,0299*
	Morfina	0	4,08 \pm 5,28	1,52	
36h PO	Controle	4,43	28,58 \pm 52,31	6,28	0,7045
	Morfina	3,08	11,55 \pm 21,31	6,43	

Teste de Mann-Whitney, *p<0,05

Foram excluídos 10 pacientes do grupo controle devido à presença de interferentes acima dos limites de quantificação nos níveis basais e intra-operatório e no grupo morfina, 7 pacientes devido a interferentes acima dos limites de quantificação no nível basal.

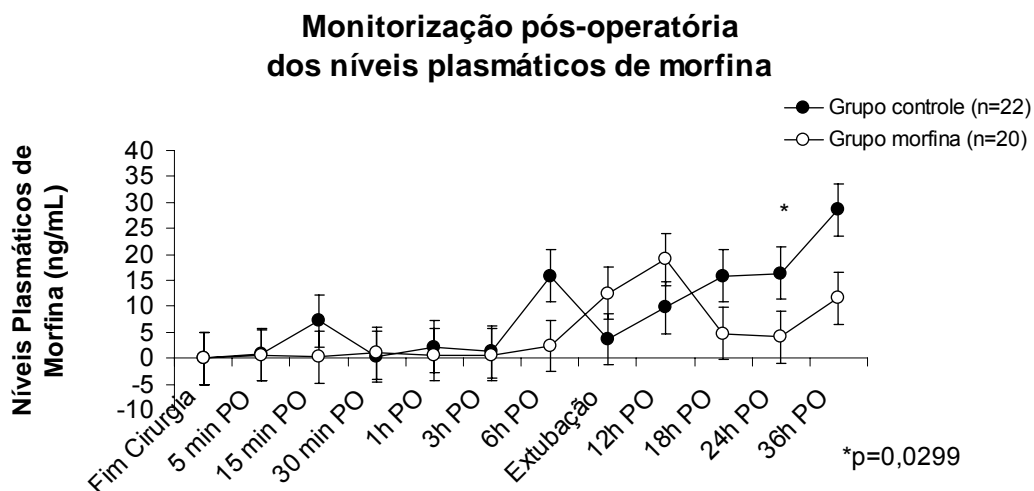


Gráfico 11. Monitorização dos níveis plasmáticos de morfina no pós-operatório (média \pm erro padrão)

5.10. AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA

Não foram observados casos de depressão respiratória.

5.11. AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE PRURIDO

O número de casos de ocorrência de prurido em cada um dos grupos estudados está apresentado na Tabela 16. Os dados individuais encontram-se nos quadros XXIX e XXX do Apêndice.

TABELA 16 - Incidência de prurido (número absoluto e porcentagem) nos grupos controle e morfina

Prurido	Grupo controle (%)		Grupo morfina (%)		TOTAL (%)	
Sim	0	(0)	3	(15)	3	(7,14)
Não	22	(100)	17	(85)	39	(92,86)
TOTAL	22	(100)	20	(100)	42	(100)

A análise estatística, pelo teste da razão de verossimilhança mostrou que os grupos foram diferentes em relação à incidência de prurido ($p=0,03$), com maior incidência no grupo morfina em relação ao Grupo controle. Não houve necessidade de tratamento medicamentoso.

5.12. AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE NÁUSEAS E VÔMITOS

Os dados de número absoluto e porcentagem da presença de náuseas e vômitos nos grupos controle e morfina estão apresentados na Tabela 17. Os dados individuais encontram-se nos quadros XXIX e XXX do Apêndice.

TABELA 17 - Incidência de náuseas e vômitos (número absoluto e porcentagem) nos grupos controle e morfina

Náuseas e vômitos	Grupo controle (%)		Grupo morfina (%)		TOTAL (%)	
Sim	2	(9,09)	2	(10)	4	(9,52)
Não	20	(90,91)	18	(90)	38	(90,48)
TOTAL	22	(100)	20	(100)	42	(100)

A análise estatística, pelo teste da razão de verossimilhança mostrou que os grupos não diferiram em relação à incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório ($p=0,92$). Os episódios de êmese foram medicados com ondansetrona na dose de 0,1 mg/kg.

6. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que o uso de 400 µg de morfina por via intratecal, associado à anestesia geral, em pacientes submetidos à RM com CEC, não modificou a mecânica pulmonar e a troca gasosa, mas associou-se à redução da intensidade de dor, do número de solicitações e do consumo de morfina venosa e, conseqüentemente, menores níveis plasmáticos de morfina no período PO.

A relação entre controle da dor pós-operatória e disfunção pulmonar já foi bastante estudada na literatura por meio de espirometria, gasometria arterial, avaliação da necessidade de oxigênio suplementar e do tempo de extubação⁹⁵⁻¹⁰¹. Embora em cirurgia cardíaca os estudos sejam poucos, resultados isolados não demonstraram melhora da disfunção pulmonar como conseqüência de melhor analgesia^{87,91,102,103}.

A primeira metanálise sobre a influência da técnica analgésica na evolução pulmonar pós-operatória em cirurgia não cardíaca foi realizada em 1998 por Ballantyne et al.⁹, quando compararam 65 estudos clínicos em pacientes sob anestesia geral associada às seguintes técnicas analgésicas: opióide epidural, opióide sistêmico, anestésico local via epidural, infiltração local da ferida. Ficou demonstrado que o uso do opióide epidural no intra e PO relacionou-se à redução de evidências clínicas e radiológicas de atelectasia, comparado ao uso de opióide sistêmico por via intramuscular no PO. Na mesma metanálise, os estudos que avaliaram a função pulmonar com espirometria (CVF, VEF1, PFE) não demonstraram influência da técnica analgésica na função pulmonar pós-operatória⁹, no entanto, foi observada

melhor PaO₂ quando analgesia epidural com anestésico local foi comparada ao opióide sistêmico.

Lee et al.¹⁰³ estudaram 38 pacientes submetidos à cirurgia de RM, randomizados para receberem 37,5 mg de bupivacaína, por via intratecal, ou no grupo controle, injeção de soro fisiológico 0,9% na pele e tecidos subcutâneos, e não foi observada diferença na CVF, VEF1 e relação VEF1/CVF entre os grupos. Diferente do presente estudo, foi utilizado bupivacaína intratecal, e demonstrou-se níveis significativamente menores de dióxido de carbono e bicarbonato de sódio no grupo intratecal, a ausência de diferença na PaO₂ e FiO₂ separadamente nos momentos pré-operatório, pré-analgesia espinal, pré-extubação, 2, 4, 24 e 48 h de PO.

Hansdottir et al.¹⁰² avaliaram em estudo controlado e duplo-cego 113 pacientes submetidos a diferentes tipos de cirurgia cardíaca, sob anestesia geral, com propofol e remifentanil, randomizados para receberem analgesia controlada pelo paciente por via peridural ou venosa e não observaram diferenças na função pulmonar, avaliada com CVF, VEF1 e PFE¹⁰². Diferentemente do atual estudo, analgesia com infusão contínua de bupivacaína epidural intra-operatória, seguida de infusão pós-operatória de bupivacaína associada a fentanil em bomba de ACP foi comparada à infusão pós-operatória de morfina em *bolus*, e as avaliações de dor foram feitas por um avaliador cego para as técnicas utilizadas, no entanto, também não foi encontrada melhora da função pulmonar pela técnica epidural.

Em um dos primeiros estudos com morfina intratecal em cirurgia cardíaca, Vanstrum et al.⁸⁷ demonstraram ausência de modificação da troca gasosa avaliada com PaO₂ e diferente deste estudo avaliou também PaCO₂ no sangue arterial sem diferenças entre os grupos.

Alhashemi et al.⁹¹, em estudo duplo-cego, controlado, com 50 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca sob anestesia geral, não observaram diferenças na troca gasosa quando compararam morfina intratecal nas doses de 250, 500 µg e placebo. Diferente do presente estudo,

foram utilizadas altas doses de fentanil (20 µg/kg) e midazolam (15 µg/kg) na anestesia geral e na avaliação da função pulmonar foi utilizada além da gasometria arterial, a necessidade de oxigênio suplementar.

Por outro lado, Gust et al.¹⁰⁴ estudaram 120 pacientes submetidos a RM sob anestesia geral com flunitrazepam e fentanil e analgesia pós-operatória com piritramina em bomba de PCA, com e sem indometacina, comparados com tratamento convencional pela equipe de enfermagem, que consistia de administração de piritramina sistêmica e indometacina, três vezes ao dia. A avaliação da função pulmonar foi feita por meio de avaliação radiográfica e os autores demonstraram que houve redução do volume de atelectasias no grupo que recebeu o opióide via peridural. Entretanto, não ficou demonstrado que isso poderia se traduzir em menor morbidade. Diferente do presente estudo, houve a quantificação de atelectasias por análise de radiografias de tórax, melhorando a acurácia da avaliação da função pulmonar. No mesmo estudo, foram avaliados a PaO₂ pós-operatória e necessidade de administração de oxigênio, não havendo diferença entre os grupos, o que concorda com os achados de ausência da modificação da troca gasosa pela técnica analgésica, deste estudo.

Na primeira metanálise sobre analgesia no neuroeixo em cirurgia cardíaca, Liu et al.¹⁰ avaliaram 17 estudos clínicos randomizados, com 1178 pacientes submetidos a cirurgia de RM sob anestesia geral, associada à analgesia epidural ou intratecal. No grupo peridural, nos diferentes estudos incluídos, foram utilizados: bupivacaína, sufentanil e morfina, associados ou não, houve redução da incidência de complicações pulmonares, incluindo atelectasias e pneumonia (17,8% grupo epidural e 30% grupo geral – p<0,00001) com OR de 0,41 avaliados com exame clínico e radiografia de tórax¹⁰. No grupo intratecal, em diferentes estudos, foram utilizados: morfina com doses entre 10 µg/kg e 4 mg, clonidina, fentanil, sufentanil associados ou não, não houve avaliação da mecânica pulmonar e troca gasosa. Chaney et al.⁹⁰, na segunda metanálise, incluíram 4466 pacientes, sendo apenas 1269 com anestesia geral associada à analgesia intratecal em cirurgia

cardíaca. Da mesma forma que na anterior, os estudos com analgesia intratecal não tiveram como objetivo o estudo da mecânica pulmonar e troca gasosa. Dentre os estudos com peridural, somente dois estudos tiveram como objetivo a avaliação da função pulmonar. No primeiro, Scott et al.¹⁰⁵, estudou 420 pacientes submetidos à cirurgia de RM, sob anestesia geral com propofol e alfentanil, randomizados para receberem analgesia epidural com bupivacaína em *bolus* seguido de infusão contínua de bupivacaína e clonidina ou, no grupo controle, paracetamol a cada 6 h e ibuprofeno venoso a cada 8 h por 7 dias no PO. Os grupos foram avaliados por meio de espirometria, no grupo epidural (n=206) observou-se volume pulmonar inspiratório máximo maior ($p < 0,0001$) e redução no número de infecções do trato respiratório inferior diagnosticada por exame clínico e laboratorial ($p < 0,0007$). No segundo, Fawcett et al.¹⁰⁶, estudaram 16 pacientes submetidos à cirurgia de RM sob anestesia geral, padronizada com tiopental e fentanil, randomizados para receberem inserção de cateter peridural prévia à indução da anestesia geral seguida no PO de bupivacaína venosa contínua e em *bolus* ou, no grupo controle, ACP com morfina venosa. A função respiratória foi avaliada por meio de espirometria com obtenção da CVF, VEF₁ e PFE bem como por análise da PaO₂. Nesse estudo não houve melhora significativa dos parâmetros de função pulmonar avaliados por meio da espirometria.

Assim, como no presente estudo, não há evidências consistentes sobre a influência do eficaz controle da dor na modificação da mecânica respiratória. Isso pode sugerir que outros fatores, além do controle da dor, sejam importantes para a etiologia da disfunção pulmonar pós-operatória. O controle da dor pode ser insuficiente para minimizar as alterações verificadas pela espirometria e causadas pelos efeitos da anestesia geral e da cirurgia. Além disso, a incapacidade de modificação da troca gasosa, pode ser explicada por compensação pulmonar pelas áreas não atelectásicas.

Até o momento, a maior parte dos estudos com analgesia regional utilizam preferencialmente a técnica peridural, sendo menor o número de

estudos com analgesia intratecal. A administração de morfina via intratecal apresenta como vantagens: menor risco de hematoma quando comparada à via peridural, uso de doses menores e manutenção da estabilidade hemodinâmica, isso por si já constitui justificativa para que estudos com analgesia intratecal sejam realizados. Os estudos que avaliaram o uso do anestésico local via intratecal em cirurgia cardíaca desencorajam seu uso no paciente cardiopata, devido às alterações hemodinâmicas causadas pela raqui total^{103,107,108}.

Por outro lado, a capacidade da espirometria em detectar modificações na função pulmonar pode ser limitada. Atualmente, a tomografia computadorizada de tórax tem sido utilizada como instrumento direto de quantificação de áreas de atelectasia e aeração no período perioperatório^{109,110}. Westerdahl et al.¹¹¹ demonstraram redução de atelectasias com uso de tomografia computadorizada de tórax e otimização das provas de função pulmonar após manobras respiratórias, Westerdahl et al.¹¹¹ não observaram correlação entre PaO₂ e a SaO₂ com a redução de atelectasias em 90 pacientes submetidos a cirurgia de RM. Nesse estudo, a ausência de correlação entre redução de atelectasias e melhora da oxigenação pode ser explicada pelo fato de o recrutamento alveolar levar à conversão de áreas de *shunt* em áreas com baixa relação ventilação-perfusão, contribuindo de forma ineficiente para a melhora da oxigenação. Além disso, a oxigenação arterial é influenciada por fatores não pulmonares como saturação venosa mista, débito cardíaco e eficiência da vasoconstricção hipóxica¹¹².

Foi demonstrado que a realização dessas manobras é capaz de reduzir complicações pulmonares o que torna importante fornecer aos pacientes as melhores condições possíveis para realizá-las^{111,112}. O efeito da morfina intratecal foi observado pela análise da intensidade de dor pós-operatória tanto no repouso, como durante a inspiração profunda e à tosse. A inclusão da análise nesses momentos foi necessária visto que o estudo da dor pós-operatória objetiva fornecer ao paciente melhor analgesia não

somente no repouso, mas também, para suportar a deambulação precoce, tosse, manobras de fisioterapia respiratória, exercícios de respiração profunda e uso do espirômetro de incentivo.

O estudo de tempo de extubação pode ser considerado uma das formas de avaliação da função pulmonar e, juntamente com ele, do estudo da ocorrência de extubação prolongada e depressão respiratória. Com o advento do *fast-track* em cirurgia cardíaca¹¹³ e a evidência de que todo o processo de agilização da permanência hospitalar do paciente estava relacionada com menor morbimortalidade teve seus reflexos na anestesia e PO, com a utilização de hipnóticos de meia-vida curta, estáveis hemodinamicamente e uso de reduzidas doses de opióides, para reduzir o tempo de extubação, a incidência de extubação prolongada e depressão respiratória¹¹⁴. Chaney et al.⁸⁶ em estudo controlado, duplo-cego, randomizaram 60 pacientes para receberem 4 mg de morfina intratecal ou placebo e obtiveram tempo de extubação prolongado e semelhante entre os grupos de aproximadamente 20 h, demonstrando que não somente a dose de morfina, mas também, os fármacos utilizados no intra-operatório podem prolongar a extubação. Em estudos seguintes, os mesmos autores, reduziram as doses de morfina intratecal para 10 µg/kg mantendo altas doses intra-operatórias de fentanil (20 µg/kg), encontrando o tempo de extubação ainda prolongado e maior no grupo intratecal (grupo controle=7,6 h e grupo morfina=10,9 h), somente com a redução da dose de fentanil para 10 µg/kg foi encontrado tempo de extubação semelhante entre os grupos (grupo controle=6,5 h e grupo morfina=6,8 h), no entanto, ainda com 4 casos de depressão respiratória.

O estudo controlado, randomizado, de Vanstrum et al., em 30 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca sob anestesia geral, associada à morfina intratecal na dose de 500 µg não demonstrou diferenças entre os grupos, sendo o tempo aproximado para extubação de 20 h⁸⁷. Nesse estudo, observa-se também a influência da técnica anestésica intra-operatória, pois os fármacos utilizados foram o sufentanil e diazepam, este último de meia-

vida prolongada e metabolização lenta, assim, a conclusão do estudo foi que a morfina intratecal não reduziu o tempo de extubação, provavelmente devido à técnica anestésica propriamente dita. Da mesma forma que os benefícios da morfina intratecal podem ser evidenciados quando associados à técnica de *fast-track*¹⁰, por outro lado, podem ser reduzidos quando associados a técnica anestésica, que por si mesma, prolongue o tempo de extubação. Quando compararam doses de 250 e 500 µg de morfina intratecal com placebo, Alhashemi et al.⁹¹ demonstraram em 50 pacientes submetidos à cirurgia de RM, sob anestesia geral, a superioridade no controle da dor com analgesia intratecal, tendo os três grupos tempo de extubação similar a 6 h. Nesse estudo não houve diferenças entre os grupos 250 e 500 µg em relação ao consumo de morfina venosa pós-operatória. A conclusão do estudo foi que a dose de 250 µg promoveria analgesia adequada sem aumento do tempo de extubação. Até o momento, essa foi a menor dose descrita em estudos com morfina em cirurgia cardíaca sendo as doses acima de 500 µg relacionadas ao maior risco de depressão respiratória¹¹⁵. Baseado nisso, neste estudo, escolheu-se a dose de 400 µg, pois estar-se-ia teoricamente, com menor risco de depressão respiratória. A dose ideal de morfina, epidural ou intratecal, suficiente para promover melhor analgesia, com menores efeitos adversos e não promovendo retardo na extubação traqueal ainda não foi determinada⁹⁰. Lena et al.¹¹⁶ estudaram 45 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca sob anestesia geral associada a placebo, morfina intratecal na dose de 4 µg/kg e morfina intratecal 4 µg/kg associada à clonidina intratecal 1 µg/kg, demonstraram tempo de extubação menor no grupo morfina associada à clonidina, sendo de 225 min e igual entre os grupos morfina e placebo, 293 e 330 min, respectivamente¹¹⁶, essa redução foi explicada pela menor dose de sufentanil utilizada no grupo morfina associada à clonidina. No presente estudo, obteve-se tempo de extubação semelhante entre os grupos, inferindo que a dose de 400 µg de morfina, não contribuiu para o aumento do tempo de extubação, tendo sido, observado tempo de extubação médio no grupo controle de 396,5 min e no grupo morfina de 349,1 min (p=0,338). Myles et al.¹¹⁴, encontraram tempo

de extubação médio obtido com o emprego da técnica de *fast-track* de 8,1 h, sendo que o tempo de extubação, encontrado nesse estudo está de acordo como que se considera extubação precoce em cirurgia cardíaca. A ausência de diferença entre os grupos pode ser explicada pela dose de sufentanil utilizada e mudanças em sua farmacocinética, conseqüentes ao uso da CEC, assim como Chaney et al.^{117,118} também demonstraram.

No presente estudo, a dose total utilizada de sufentanil foi maior no grupo controle (257,77 µg ou 3,62 µg/kg) quando comparada ao grupo morfina (200,87 µg ou 3,08 µg/kg), $p=0,012$ o que pode explicar seu maior tempo de extubação (grupo controle=396,5 min e grupo morfina=349,1 min) sem diferença estatística. Em relação ao estudo de Lena et al.¹¹⁶, no grupo controle (3,1 µg/kg) foi utilizado menos sufentanil quando comparado a este estudo (3,62 µg/kg), o que pode explicar seu maior tempo de extubação (396,5 min). Em relação ao grupo morfina, as doses de sufentanil foram semelhantes em ambos os estudos (2,9 µg/kg), porém, os tempos de extubação foram, aqui, de 349,1 min e no estudo de *Lena et al.*¹¹⁶, 330 min.

A meia-vida contexto sensitiva do sufentanil, ou seja, o tempo necessário para alcançar diminuição de 50% em sua concentração plasmática, aumenta com a duração da infusão, assim, quanto maior a duração da cirurgia não apenas foi maior a quantidade de sufentanil administrada, mas também maior foi o tempo para metabolização, o que pode se refletir no despertar e tempo de extubação. Entre os grupos (grupo controle=392,5 min e grupo morfina=379,5 min, $p=0,52$) a média de duração da cirurgia foi semelhante, e a diferença de 13 min, tempo insuficiente para o aumento da meia-vida contexto-sensitiva no sufentanil, assim, a dose total infundida deve ser o principal determinante dos efeitos do sufentanil no despertar e tempo de extubação.

Por outro lado, quando se avalia estudos referentes à eficácia do uso de opióides, por via intratecal ou peridural, sobre a intensidade de dor pós-operatória há maior número de evidências, mas permanece a

controvérsia em relação à dose mais eficaz com menos efeitos adversos e melhor via de administração.

Balantyne et al.⁹, em metanálise, demonstrou em 13 estudos com anestesia geral, ausência de diferenças entre analgesia com opióide epidural e opióide sistêmico no PO, no entanto, em outros nove estudos analgesia com opióide epidural foi superior à analgesia com opióide sistêmico. Os mesmos autores demonstraram superioridade da analgesia com opióide epidural associada a anestésico local quando comparada a analgesia com opióide sistêmico, em 7 estudos⁹.

Os primeiros estudos com morfina intratecal em cirurgia cardíaca tiveram como objetivo principal o estudo do controle da dor pós-operatória, tendo sido utilizadas doses tão altas de morfina quanto 0,5 mg e 10 mg^{12,86,87}. Em 1980, Mathews and Abrams¹² demonstraram, em estudo não controlado com 40 pacientes, melhor analgesia pós-operatória quando foram utilizadas doses entre 1,5 e 4,0 mg. No PO, os pacientes permaneceram livres de dor por 27,5 h e 11 dos 17 que receberam 4,0 mg tiveram alta hospitalar sem uso de qualquer analgésico. Chaney et al.⁸⁶, em seus primeiros estudos com altas doses de morfina intratecal, em cirurgia cardíaca, demonstraram que 4 mg desse fármaco comparados a placebo com solução salina intratecal, promovem melhor analgesia pós-operatória com menor consumo venoso PO. Diferentemente do estudo atual, a utilização de altas doses de morfina tinha o objetivo de redução agressiva da dor e da resposta ao estresse perioperatório, no entanto, os níveis séricos de catecolaminas obtidos foram semelhantes nos dois grupos, mostrando que a morfina intratecal promove melhor controle da dor, porém, mesmo em altas doses, não é capaz de atenuar a resposta ao estresse cirúrgico⁸⁶.

Os estudos que se seguiram com doses menores (0,01 mg/kg) de morfina intratecal^{117,118} não demonstraram redução estatística no consumo de morfina venosa e não houve avaliação de intensidade de dor por meio de escores. Em estudo randomizado com 40 pacientes, submetidos à cirurgia cardíaca, sob anestesia geral e morfina intratecal na dose de 10 µg/kg, não

houve diferenças no consumo de morfina venosa entre os grupos (grupo placebo= 55 mg e grupo morfina= 42,5 mg em 48 h de PO, no entanto, com valores menores no grupo intratecal¹¹⁷, explicada pelas altas doses de fentanil (20 µg/kg) utilizada na anestesia geral, a conclusão do estudo foi que a morfina intratecal poderia ser útil para o controle da dor pós-operatória, porém, a dose e o padrão de anestesia geral ideal para ser associado ao uso de morfina intratecal ainda estaria para ser elucidado. Chaney et al., no estudo seguinte, com 40 pacientes, submetidos à cirurgia cardíaca, reduziu as doses de fentanil intravenoso para 10 µg/kg, com o objetivo de promover extubação precoce¹¹⁸, e obteve consumo de morfina com 48 h de PO semelhante entre os grupos mais ainda menor no grupo morfina (grupo controle= 49,8 mg e grupo morfina= 36,2 mg).

Vanstrum et al. demonstraram, em estudo randomizado, controlado e duplo-cego com 30 pacientes submetidos à cirurgia de RM, sob anestesia geral com diazepam e fentanil, randomizados para receberem morfina intratecal na dose de 500 µg ou injeção intratecal de placebo, demonstraram melhor analgesia pós-operatória no grupo morfina intratecal com redução no consumo de morfina venosa, no entanto não houve diferenças na intensidade de dor pós-operatória avaliada com escala visual analógica⁸⁷.

Hansdottir et al., em estudo prospectivo, randomizado, controlado e duplo-cego, com 113 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca sob anestesia geral comparando analgesia peridural com intravenosa em cirurgia cardíaca, não demonstraram diferença na analgesia pós-operatória¹⁰². Os pacientes foram randomizados para receberem anestesia geral associada à epidural torácica no intra e PO, programada para administrar *bolus* de bupivacaína e fentanil, associado à infusão basal contínua ou, no grupo controle, anestesia geral, seguida de instalação de bomba de ACP com morfina intravenosa em *bolus*. Em contraste com o presente estudo, a ausência de diferenças obtidas com analgesia foi explicada pela dose reduzida da infusão basal de bupivacaína e fentanil (0,1 ml/kg/h), quando

comparada com estudos anteriores^{119,120}, em que doses maiores de infusão basal foram mantidas, sem programação de *bolus* e foi observado melhor analgesia pós-operatória. Por outro lado, como no estudo atual, Alhashemi et al.⁹¹ observaram menor consumo de morfina venosa em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca que receberam morfina intratecal. O consumo PO de morfina entre os grupos placebo (21,7 mg), 250 µg de morfina intratecal (13,7 mg) e 500 µg de morfina intratecal (11,7 mg) foi significativamente diferente ($p=0,001$)⁹¹. Os autores concluíram que a dose de 250 µg de morfina intratecal era também eficaz no controle da dor pós-operatória. No presente estudo, não foi utilizado placebo, devido aos riscos de hematoma espinhal e à necessidade de anticoagulação intra-operatória em cirurgias com CEC.

Liu et al.¹⁰, em metanálise, avaliando estudos com anestesia geral associada à analgesia epidural ou intratecal, nos 668 pacientes que receberam analgesia intratecal com morfina, clonidina, sufentanil associados ou não, em diferentes estudos, demonstraram redução apenas modesta dos escores de dor com morfina intratecal (grupo controle=27 mg e grupo intratecal=11 mg) quando comparados com anestesia geral¹⁰, não relatando casos de depressão respiratória.

O objetivo da avaliação do uso de dipirona de resgate foi utilizar essa variável como medida de insatisfação do controle analgésico com a morfina intratecal ou venosa. Apesar da ausência de diferença na utilização de dipirona de resgate entre os 2 grupos, a necessidade de resgate com dipirona não é desprezível, pois, no grupo morfina, ocorreu em 30% dos casos. Essa observação permite concluir que, apesar da eficácia da morfina intratecal no controle da dor pós-operatória, quando utilizada como monoterapia pode ser insuficiente para o completo controle da dor.

A importância do estudo da concentração plasmática de morfina para o progresso do tratamento da dor foi considerada por Bonica, em 1985¹²¹, no entanto, até hoje são poucos os estudos. Nenhum estudo avaliou até o momento os níveis plasmáticos de morfina venosa em

pacientes submetidos à cirurgia de RM sob anestesia geral associada à morfina intratecal.

A importância de medir a concentração plasmática de morfina em pacientes com câncer também foi discutida por Yokokawa et al.¹²², por meio de dosagem plasmática de morfina e correlação estatística com escores de intensidade de dor, e não observaram padrão de correlação universal entre a morfina plasmática e seu efeito clínico. Esses autores sugeriram que a dosagem de morfina poderia ser utilizada para titulação de doses terapêuticas, podendo dar suporte às avaliações clínicas feitas com escalas analgésicas. Os mesmos autores já haviam descrito a correlação positiva entre nível sérico e maior necessidade de analgésico em pacientes com câncer¹²².

No único estudo existente sobre a concentração plasmática de morfina em vigência de analgesia controlada pelo paciente, Beck et al.¹²³ demonstraram, em 38 pacientes submetidas à histerectomia e mantidas no PO com ACP, programada para administrar *bolus* de 2 mg em intervalos de 10 min, ausência de correlação entre os níveis plasmáticos de morfina e seu efeito clínico, avaliado com uso de escores de dor nas primeiras 6 h de PO. Os autores justificam os resultados encontrados pela demora da morfina em ultrapassar a barreira hemato-encefálica. No entanto, após 12 h de PO, houve redução significativa do consumo de morfina e dos escores de dor pela obtenção de nível sérico constante capaz de manter analgesia efetiva. No presente estudo, observou-se nível sérico estatisticamente menor de morfina no grupo que recebeu analgesia intratecal, com 24 horas de PO, concordante com melhor controle clínico da dor, comprovando que o benefício analgésico é relacionado ao efeito central da morfina em cirurgia de RM com CEC.

Variações na resposta a semelhantes doses de morfina têm sido atribuídas a fatores genéticos, sendo a mutação do receptor opióide μ , mais prevalente, a da posição A118G, podendo ser homozigota A118 ou G118¹²⁴. A mutação ocorre no nucleotídeo que ocupa a posição 118 do gene que

codifica o receptor opióide μ , pacientes com câncer que são homozigotos a mutação, chamada 118G, necessitam de doses maiores de morfina oral para o tratamento do câncer a longo prazo¹²⁵. A mutação A118G também reduz a afinidade do receptor opióide μ para a morfina-6-glicuronide^{126,127}. No cenário PO, 80 pacientes submetidas à histerectomia total sob anestesia geral foram pesquisadas para a mutação A118 ou G118 e mantidas no PO com bomba de ACP. Pacientes homozigotas G (n=18) necessitaram 33±10 mg para obtenção de analgesia satisfatória comparando com homozigota A118 (27±10 mg) nas primeiras 24 h (p=0,02), sem diferenças no consumo em 48 h¹²⁸. Além disso, diferenças relacionadas ao sexo são descritas na literatura. Um estudo em 4317 pacientes, submetidos a diversos procedimentos, onde foi administrado morfina em *bolus* na dose de 2 a 3 mg, a cada 5 min, POI, mostrou que as mulheres possuem limiar para dor mais baixo, com maior intensidade de dor, necessitando de doses 11% maiores que os homens, em pacientes mais idosas essas diferenças não foram demonstradas¹²⁹. Neste estudo, espera-se ter minimizado os efeitos dessa variabilidade a medida que os pacientes foram randomizados para o estudo.

Com o envelhecimento da população, maior número de pacientes idosos estão sendo submetidos a cirurgias de alto risco e, nessa população, a utilização de antiinflamatórios não esteroidais (AINE) é limitada. A idade é variável importante em diversos escores de risco em cirurgia cardíaca^{130,131} e, associada a essa, a redução das reservas orgânicas. Além disso, a doença aterosclerótica coronariana pode associar-se à doença aterosclerótica renal e insuficiência renal crônica de causa hipertensiva ou relacionada à diabetes. A insuficiência renal aguda ou descompensação de insuficiência renal crônica e a isquemia gastrointestinal podem ser complicações da cirurgia com circulação extracorpórea, e do uso de AINE em cirurgia cardíaca¹³², dessa forma, os opióides passam a ser o fármaco de escolha para o controle da dor aguda pós-operatória em cirurgia cardíaca.

Em relação à depressão respiratória, apesar do número insuficiente de pacientes necessários para análise desse efeito adverso, os grupos tiveram comportamento semelhante e não foi observado nenhum caso de depressão respiratória após a extubação traqueal. A ausência de observação de casos de depressão respiratória nos 20 pacientes que receberam 400 µg de morfina intratecal sugere ser essa uma dose segura.

Chaney et al., com uso de morfina intratecal 10 µg/kg em cirurgia cardíaca, relataram 3 casos de prurido entre 40 pacientes estudados, em que o tempo de intubação traqueal foi maior que 12 h¹³³. Os mesmos autores, com uso de morfina intratecal 10 µg/kg relataram 4 casos dentre 40 com tempo de extubação maior que 12 h¹¹⁸.

Metz et al.¹³⁴ avaliaram retrospectivamente 112 pacientes submetidos à RM sem CEC e uso de doses de morfina intratecal de 5 a 24 µg/kg e relataram 78% de extubações traqueais na sala de cirurgia, com um caso de necessidade de reintubação, e uso de cloridrato de naloxona em 5 pacientes, sendo que 2 necessitaram de infusões contínuas desse antagonista de opióide¹³⁴. A extubação traqueal em SO em cirurgia cardíaca, poderia ter sido adotada no estudo atual, o que não foi feito por não ser a conduta institucional e nos estudos de *fast-track* é descrita como extubação precoce em cirurgia cardíaca, aquela realizada em torno de 8 h de PO¹³⁵. Além disso, não é isenta de riscos com depressão respiratória e reintubação, o que não foi necessário em nenhum dos casos, garantindo a perviedade das vias aéreas nas primeiras horas de pós-operatório onde o risco de sangramento e instabilidade hemodinâmica é maior.

Foi observado ocorrência de prurido apenas em pacientes que receberam a morfina intratecal, sendo esse um efeito adverso da técnica, que pode causar desconforto ao paciente. Esse efeito adverso ocorreu em 3 dos 20 pacientes que receberam analgesia subaracnóidea e foi descrito como leve pelos pacientes, sem necessidade de tratamento farmacológico. Estudos anteriores mostraram que prurido é o sintoma mais comum, sendo grave em apenas 1% dos casos¹³⁶.

Em estudo de coorte com 4031 pacientes na admissão hospitalar, a morfina, petidina e oxicodona foram responsáveis por 18% de todos os efeitos adversos relatados, sendo o prurido mais freqüentemente descrito após injeção intratecal ou peridural¹³⁷. O mecanismo do prurido relacionado ao opióide não é totalmente conhecido, bem como o papel da histamina. O prurido pode ser induzido por opióides que não liberam histamina, no entanto, os antagonistas dos receptores opióides são eficazes no tratamento do prurido, sugerindo mecanismo central¹³⁸.

Metz et al.¹³⁴ com doses entre 5 e 24 µg/kg em RM, sem CEC, relataram incidência de 30% de náuseas e vômitos.

Por outro lado, a ocorrência de hematoma espinhal é o evento adverso mais grave e mais temido em pacientes submetidos a bloqueio espinhal e posteriormente anticoagulados. A incidência de hematoma espinhal em cirurgia não cardíaca é estimada em 1:220.000 e peridural em 1:150.000¹³⁹ na literatura, e a Sociedade Americana de Anestesia Regional e Medicina da Dor considera que a anestesia regional em cirurgia cardíaca com CEC tem riscos e não oferece recomendações⁹³. Em 10.840 pacientes anticoagulados, submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, que receberam analgesia intratecal, o risco estimado foi de 1:3.610, e em 4853 pacientes, submetidos à cirurgia cardíaca com CEC e bloqueio peridural para 1:1.500, com risco máximo de 1:1.000¹¹. Além disso, casos de hematomas espontâneos após toracotomia foram descritos na literatura¹⁴⁰. Assim, vê-se que o bloqueio intratecal é mais seguro que o bloqueio peridural. O bloqueio peridural é acompanhado da inserção do cateter e a maior parte dos hematomas ocorre na remoção e não na instalação do mesmo, quando instalados em pacientes com coagulopatia ou quando sua inserção é traumática ou difícil¹³⁹. O risco de hematoma aumenta quando o bloqueio é realizado antes de heparinização sistêmica e estudos relatam a formação de hematoma antes de anticoagulação plena¹⁴¹⁻¹⁴⁴. No presente estudo, não se observou casos de hematoma espinhal porque seguiu-se as recomendações para minimizar esse risco: coagulograma pré-operatório normal, retardar a

cirurgia 24 h em caso de punção traumática, administrar heparina sistêmica após intervalo mínimo de 60 min da heparinização, manter controle rígido da anticoagulação no intra-operatório e manter controle rigoroso de sinais e sintomas de hematoma no PO⁹⁰. Na literatura há mais de 4.000 casos de bloqueios intratecais e epidurais com cateterização bem sucedida em pacientes submetidos à cirurgia vascular periférica que receberam heparina intravenosa após a instalação do cateter¹⁴⁵ embora a magnitude da anticoagulação necessária para esse tipo de cirurgia seja menor que a utilizada em cirurgia cardíaca. Em recente metanálise¹⁰, foram analisados 668 pacientes submetidos à cirurgia de RM, com CEC, e não se encontrou nenhum caso de hematoma espinhal, assim como no presente estudo. Nenhum paciente foi excluído devido a necessidade de mais de duas punções para realizar a administração de morfina intratecal.

O presente estudo avaliou os pacientes prospectivamente e de forma rigidamente controlada, mas apresenta diversas limitações comuns aos estudos clínicos. O grupo controle não foi submetido ao procedimento de punção subaracnóidea e injeção de placebo devido ao risco temido da punção intratecal em pacientes que serão submetidos à anticoagulação plena durante cirurgia cardíaca com CEC. Outra limitação do estudo foi a realização de estudo aberto devido à falta de recursos humanos e estrutura institucional capaz de garantir com rigor uma parte “cega” para o estudo.

Apesar das limitações deste estudo, considera-se que o mesmo tem aplicação clínica direta, pois, atualmente, o número de bloqueios do neuroeixo associados à anestesia geral em cirurgia cardíaca vem aumentando progressivamente e com isso o maior risco de ocorrência de hematomas espinhais, apesar da falta de evidência científica de reais benefícios da técnica nesse cenário. Dessa forma, é importante buscar dados que suportem a utilização dessa técnica em cirurgia cardíaca. Um estudo relatou que 8% dos anestesistas incorporaram a técnica intratecal à técnica anestésica em cirurgia cardíaca¹⁴⁶.

Viu-se, aqui, que não há vantagem do uso da morfina intratecal do ponto de vista de função respiratória, diminuindo significativamente o nível de dor. Mas, clinicamente a importância de diminuir a dor de 3 para 2 ou 1 deve ser discutida, escores de 3 em estudos de analgesia, já são considerados controle adequado da dor, assim, os pacientes do grupo controle também tiveram a dor controlada de forma adequada, quando se observou sua intensidade de forma isolada. Esse é o ponto que tem de ser considerado quando a escolha se justifica apenas para uma melhora de analgesia pós-operatória baseada somente em escores.

Perspectivas futuras surgem em recente revisão sistemática de dois grandes investigadores do uso de analgesia regional em cirurgia cardíaca. Liu S e Wu CL¹⁴⁷ discutem o efeito do melhor controle da dor em variáveis até então não consideradas como qualidade de vida, satisfação pessoal e qualidade de recuperação, relacionados à analgesia pós-operatória, motivados pela ausência de evidências que fossem além de melhor controle analgésico. No entanto, nessa revisão sistemática, nenhuma técnica analgésica correlacionou-se positivamente com essas variáveis, apesar da modesta redução nos escores de dor explicados pela influência dos efeitos adversos relacionados à técnica, ou pela falta de instrumentos adequados para medi-las¹⁴⁷.

Os diversos estudos que objetivaram avaliar os benefícios da analgesia regional em cirurgia cardíaca falharam em demonstrar benefícios além da aquisição de melhor analgesia, não se direcionando para o estudo específico de melhora da disfunção pulmonar e sendo, em sua maioria, estudos com peridural^{10,90,147} e, talvez por isso, a evidência de que a analgesia intratecal poderia se refletir na melhora da função pulmonar que ainda não foi encontrada. Frente ao risco da realização dos bloqueios e diante da necessidade de anticoagulação intra-operatória ainda se procura evidências de que esse melhor controle da dor seja capaz de minimizar a disfunção pulmonar e cardiovascular.

A crescente associação de anestesia geral e regional em cirurgia cardíaca pode ser explicada pela necessidade de oferecer melhor controle da dor diante da presença de drenos pleurais, esternotomia e necessidade de deambulação precoce e realização de manobras fisioterápicas no PO. A técnica pode ser útil especialmente em hospitais que não dispõem de equipe de controle da dor adequadamente treinada, ou não dispõem de dispositivos específicos para administração de opióides como a bomba de infusão para analgesia controlada pelo paciente. Certamente, a utilidade clínica da informação que a analgesia é significativamente melhor no grupo morfina é um dado de grande importância, principalmente se entendermos a dor como quinto sinal vital, mesmo diante da não modificação da função pulmonar.

O presente estudo foi direcionado especificamente para avaliar o efeito da morfina intratecal na analgesia pós-operatória e função pulmonar, buscando justificativa mais consistente para o uso da punção subaracnóidea, de menor risco que a via peridural em relação aos riscos da anticoagulação. Os resultados obtidos inferem que a melhora da analgesia não foi suficiente para minimizar as alterações da função pulmonar, observadas no período PO. Assim, função pulmonar realmente pode não ser modificada pelo melhor controle da dor, e avaliação mais detalhada deve ser feita com métodos mais diretos como a tomografia computadorizada. Por outro lado, o significado clínico da melhora da analgesia obtida, os efeitos da melhora da analgesia sobre o desfecho final e a qualidade de vida de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e as possíveis alternativas de analgesia, que sejam mais eficientes que o uso de opióide intratecal devem ainda ser avaliados.

7. CONCLUSÕES

O efeito central da morfina intratecal não foi suficiente para minimizar as alterações da função pulmonar observadas, no entanto promoveu melhora da analgesia, redução do consumo venoso e dos níveis plasmáticos de morfina no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hein OV, Birnbaum J, Wernecke KD, Konertz W, Jain U, Spies C. Three-year survival after four major post-cardiac operative complications. *Critical care medicine*. 2006 Nov;34(11):2729-37.
2. Canver CC, Chanda J. Intraoperative and postoperative risk factors for respiratory failure after coronary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 2003 Mar;75(3):853-7; discussion 7-8.
3. Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2004 Sep;8(3):185-211.
4. Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology*. 2005 Apr;102(4):838-54.
5. Welsby IJ, Bennett-Guerrero E, Atwell D, White WD, Newman MF, Smith PK, et al. The association of complication type with mortality and prolonged stay after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and analgesia*. 2002 May;94(5):1072-8.
6. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2004 Jun;100(6):1573-81.
7. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000 Dec 16;321(7275):1493.
8. Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesthesia and analgesia*. 2001 Oct;93(4):853-8.

9. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesthesia and analgesia*. 1998 Mar;86(3):598-612.
10. Liu SS, Block BM, Wu CL. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology*. 2004 Jul;101(1):153-61.
11. Ho AM, Chung DC, Joynt GM. Neuraxial blockade and hematoma in cardiac surgery: estimating the risk of a rare adverse event that has not (yet) occurred. *Chest*. 2000 Feb;117(2):551-5.
12. Mathews ET, Abrams LD. Intrathecal morphine in open heart surgery. *Lancet*. 1980 Sep 6;2(8193):543.
13. Vincenty C MB, Mathru M, Venus B. Comparison of intrathecal and intravenous morphine in post coronary bypass surgery (abst). *Critical care medicine*. 1985;13:308.
14. Rinder C. Cellular inflammatory response and clinical outcome in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006 Feb;19(1):65-8.
15. Machado LB, Santos LM, Negri EM, Malbouisson LM, Auler JOC, Carmona MJC. Análise da celularidade do lavado bronco-alveolar em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea. Relato de três casos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2006;56(3):263-5.
16. Staton GW, Williams WH, Mahoney EM, Hu J, Chu H, Duke PG, et al. Pulmonary outcomes of off-pump vs on-pump coronary artery bypass surgery in a randomized trial. *Chest*. 2005 Mar;127(3):892-901.
17. Atanassoff PG. Effects of regional anesthesia on perioperative outcome. *J Clin Anesth*. 1996 Sep;8(6):446-55.
18. Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN. Pain control after thoracic surgery. A review of current techniques. *Anesthesiology*. 1994 Sep;81(3):737-59.
19. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*. 1995 Jun;82(6):1474-506.

20. O'Donohue WJ, Jr. Postoperative pulmonary complications. When are preventive and therapeutic measures necessary? *Postgrad Med.* 1992 Feb 15;91(3):167-70, 73-5.
21. Jacob B, Amoateng-Adjepong Y, Rasakulasuriar S, Manthous CA, Haddad R. Preoperative pulmonary function tests do not predict outcome after coronary artery bypass. *Conn Med.* 1997 Jun;61(6):327-32.
22. Bapoje SR, Whitaker JF, Schulz T, Chu ES, Albert RK. Preoperative evaluation of the patient with pulmonary disease. *Chest.* 2007 Nov;132(5):1637-45.
23. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *The Annals of thoracic surgery.* 2003 Jun;75(6):1856-64; discussion 64-5.
24. Kern H, Redlich U, Hotz H, von Heymann C, Grosse J, Konertz W, et al. Risk factors for prolonged ventilation after cardiac surgery using APACHE II, SAPS II, and TISS: comparison of three different models. *Intensive care medicine.* 2001 Feb;27(2):407-15.
25. Cain HD, Stevens PM, Adaniya R. Preoperative pulmonary function and complications after cardiovascular surgery. *Chest.* 1979 Aug;76(2):130-5.
26. Spivack SD, Shinozaki T, Albertini JJ, Deane R. Preoperative prediction of postoperative respiratory outcome. *Coronary artery bypass grafting.* *Chest.* 1996 May;109(5):1222-30.
27. Yende S, Wunderink R. Validity of scoring systems to predict risk of prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass graft surgery. *Chest.* 2002 Jul;122(1):239-44.
28. Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Early onset of acute pulmonary dysfunction after cardiovascular surgery: risk factors and clinical outcome. *Critical care medicine.* 1997 Nov;25(11):1831-9.
29. Gaudino M, Di Castelnuovo A, Zamparelli R, Andreotti F, Burzotta F, Iacoviello L, et al. Genetic control of postoperative systemic inflammatory reaction and pulmonary and renal complications after coronary artery surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Oct;126(4):1107-12.

30. Tomasdottir H, Hjartarson H, Ricksten A, Wasslavik C, Bengtsson A, Ricksten SE. Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2003 Oct;97(4):944-9, table of contents.
31. Mueller XM, Tinguely F, Tevaearai HT, Revely JP, Chiolo R, von Segesser LK. Pain location, distribution, and intensity after cardiac surgery. *Chest*. 2000 Aug;118(2):391-6.
32. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tyden H, Thelin S, Hedenstierna G. Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology*. 1997 Nov;87(5):1153-63.
33. Brismar B, Hedenstierna G, Lundquist H, Strandberg A, Svensson L, Tokics L. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation--a proposal of atelectasis. *Anesthesiology*. 1985 Apr;62(4):422-8.
34. Tenling A, Hachenberg T, Tyden H, Wegenius G, Hedenstierna G. Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1998 Aug;89(2):371-8.
35. Michel L, McMichan JC, Marsh HM, Rehder K. Measurement of ventilatory reserve as an indicator for early extubation after cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1979 Nov;78(5):761-4.
36. Froese AB. Preoperative evaluation of pulmonary function. *Pediatr Clin North Am*. 1979 Aug;26(3):645-59.
37. Lavender JP, Al-Nahas AM, Myers MJ. Ventilation perfusion ratios of the normal supine lung using emission tomography. *Br J Radiol*. 1984 Feb;57(674):141-6.
38. Prewitt RM, McCarthy J, Wood LD. Treatment of acute low pressure pulmonary edema in dogs: relative effects of hydrostatic and oncotic pressure, nitroprusside, and positive end-expiratory pressure. *J Clin Invest*. 1981 Feb;67(2):409-18.
39. Pietak S, Weenig CS, Hickey R, Fairley HB. Anesthetic effects on ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology*. 1975 Feb;42(2):160-6.

40. Rehder K, Sessler AD, Marsh HM. General anesthesia and the lung. *Am Rev Respir Dis*. 1975 Oct;112(4):541-63.
41. Catley DM, Thornton C, Jordan C, Lehane JR, Royston D, Jones JG. Pronounced, episodic oxygen desaturation in the postoperative period: its association with ventilatory pattern and analgesic regimen. *Anesthesiology*. 1985 Jul;63(1):20-8.
42. Matthay MA, Berthiaume Y, Staub NC. Long-term clearance of liquid and protein from the lungs of unanesthetized sheep. *J Appl Physiol*. 1985 Sep;59(3):928-34.
43. Wilcox P, Baile EM, Hards J, Muller NL, Dunn L, Pardy RL, et al. Phrenic nerve function and its relationship to atelectasis after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 1988 Apr;93(4):693-8.
44. Markand ON, Moorthy SS, Mahomed Y, King RD, Brown JW. Postoperative phrenic nerve palsy in patients with open-heart surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 1985 Jan;39(1):68-73.
45. Malbouisson L, Carmona MJCC, Auler Jr. JOC. Assistência ventilatória mecânica no pós-operatório de cirurgia cardíaca e torácica. . *Rotinas no pós-operatório de cirurgia cardíaca* 1^a ed. São Paulo: ArtMed 2002:183-94.
46. Johnson D, Hurst T, Thomson D, Mycyk T, Burbridge B, To T, et al. Respiratory function after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1996 Aug;10(5):571-7.
47. Ragnarsdottir M, Kristjansdottir A, Ingvarsdottir I, Hannesson P, Torfason B, Cahalin L. Short-term changes in pulmonary function and respiratory movements after cardiac surgery via median sternotomy. *Scand Cardiovasc J*. 2004 Mar;38(1):46-52.
48. Fedullo AJ, Lerner RM, Gibson J, Shayne DS. Sonographic measurement of diaphragmatic motion after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 1992 Dec;102(6):1683-6.
49. Estenne M, Yernault JC, De Smet JM, De Troyer A. Phrenic and diaphragm function after coronary artery bypass grafting. *Thorax*. 1985 Apr;40(4):293-9.
50. DeVita MA, Robinson LR, Rehder J, Hattler B, Cohen C. Incidence and natural history of phrenic neuropathy occurring during open heart surgery. *Chest*. 1993 Mar;103(3):850-6.

51. Shenkman Z, Shir Y, Weiss YG, Bleiberg B, Gross D. The effects of cardiac surgery on early and late pulmonary functions. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1997 Oct;41(9):1193-9.
52. Bonacchi M, Prifti E, Giunti G, Salica A, Frati G, Sani G. Respiratory dysfunction after coronary artery bypass grafting employing bilateral internal mammary arteries: the influence of intact pleura. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001 Jun;19(6):827-33.
53. Moat NE, Shore DF, Evans TW. Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory proteins. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1993;7(11):563-73.
54. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *The New England journal of medicine*. 1981 Feb 26;304(9):497-503.
55. Fountain SW, Martin BA, Musclow CE, Cooper JD. Pulmonary leukostasis and its relationship to pulmonary dysfunction in sheep and rabbits. *Circ Res*. 1980 Feb;46(2):175-80.
56. Bando K, Pillai R, Cameron DE, Brawn JD, Winkelstein JA, Hutchins GM, et al. Leukocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990 May;99(5):873-7.
57. Brasil LA, Gomes WJ, Salomao R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 1998 Jul;66(1):56-9.
58. Hachenberg T, Tenling A, Nystrom SO, Tyden H, Hedenstierna G. Ventilation-perfusion inequality in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1994 Mar;80(3):509-19.
59. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, Benson KN, Baird M, Eberle DJ, et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med*. 1983 May;98(5 Pt 1):593-7.
60. Hammermeister KE, Burchfiel C, Johnson R, Grover FL. Identification of patients at greatest risk for developing major complications at cardiac surgery. *Circulation*. 1990 Nov;82(5 Suppl):IV380-9.

61. Ratliff NB, Young WG, Jr., Hackel DB, Mikat E, Wilson JW. Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation. An ultrastructural study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1973 Mar;65(3):425-32.
62. Boldt J, Bormann BV, Kling D, Scheld H, Hempelmann G. Influence of acute normovolemic hemodilution on extravascular lung water in cardiac surgery. *Critical care medicine.* 1988 Apr;16(4):336-9.
63. Gattinoni L, Pesenti A, Baglioni S, Vitale G, Rivolta M, Pelosi P. Inflammatory pulmonary edema and positive end-expiratory pressure: correlations between imaging and physiologic studies. *J Thorac Imaging.* 1988 Jul;3(3):59-64.
64. Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery.* 1993 Feb;55(2):552-9.
65. Matthay MA, Wiener-Kronish JP. Respiratory management after cardiac surgery. *Chest.* 1989 Feb;95(2):424-34.
66. Maggart M, Stewart S. The mechanisms and management of noncardiogenic pulmonary edema following cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery.* 1987 Feb;43(2):231-6.
67. Nagao K, Ardila R, Sugiyama M, Hildebrandt J. Temperature and hydration: factor affecting increased recoil of excised rabbit lung. *Respir Physiol.* 1977 Feb;29(1):11-24.
68. Cimen S, Ozkul V, Ketenci B, Yurtseven N, Gunay R, Ketenci B, et al. Daily comparison of respiratory functions between on-pump and off-pump patients undergoing CABG. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003 Apr;23(4):589-94.
69. Babik B, Asztalos T, Petak F, Deak ZI, Hantos Z. Changes in respiratory mechanics during cardiac surgery. *Anesthesia and analgesia.* 2003 May;96(5):1280-7, table of contents.
70. Roosens C, Heerman J, De Somer F, Caes F, Van Belleghem Y, Poelaert JI. Effects of off-pump coronary surgery on the mechanics of the respiratory system, lung, and chest wall: Comparison with extracorporeal circulation. *Critical care medicine.* 2002 Nov;30(11):2430-7.
71. Colgan FJ, Mahoney PD. The effects of major surgery on cardiac output and shunting. *Anesthesiology.* 1969 Sep;31(3):213-21.

72. Dantzker DR, Cowenhaven WM, Willoughby WJ, Kirsh MM, Bower JS. Gas exchange alterations associated with weaning from mechanical ventilation following coronary artery bypass grafting. *Chest*. 1982 Dec;82(6):674-7.
73. Qaseem T. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications. *Ann Intern Med*. 2006 Oct 3;145(7):553; author reply
74. Welsby IJ, Bennett-Guerrero E, Atwell D, White WD, Newman MF, Smith PK, et al. The association of complication type with mortality and prolonged stay after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and analgesia*. 2002 May;94(5):1072-8, table of contents.
75. Liu SS, Wu CL. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesthesia and analgesia*. 2007 Mar;104(3):689-702.
76. Warner DO. Preventing postoperative pulmonary complications: the role of the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2000 May;92(5):1467-72.
77. Gruber EM, Tschernko EM, Kritzinger M, Deviatko E, Wisser W, Zurakowski D, et al. The effects of thoracic epidural analgesia with bupivacaine 0.25% on ventilatory mechanics in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesia and analgesia*. 2001 Apr;92(4):1015-9.
78. Boss J DA, Kerns RD, Ryan B, Wasse L. Pain as the fifth vital sign [tolokit on the internet]. Illinois 2000.
79. Nishimori M, Ballantyne JC, Low JH. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD005059.
80. Park WY, Thompson JS, Lee KK. Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg*. 2001 Oct;234(4):560-9; discussion 9-71.
81. Wu CL, Anderson GF, Herbert R, Lietman SA, Fleisher LA. Effect of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality after total hip replacement surgery in medicare patients. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2003 Jul-Aug;28(4):271-8.

82. Grass JA, Sakima NT, Valley M, Fischer K, Jackson C, Walsh P, et al. Assessment of ketorolac as an adjuvant to fentanyl patient-controlled epidural analgesia after radical retropubic prostatectomy. *Anesthesiology*. 1993 Apr;78(4):642-8; discussion 21A.
83. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesthesia and analgesia*. 1993 Nov;77(5):1048-56.
84. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *British journal of anaesthesia*. 1989 Aug;63(2):189-95.
85. Cassasola A. Recent Advances in Region Anesthesia. In: Chaney MA, ed. *Regional Anesthesia for Cardiothoracic Surgery*. 1^a ed. Chicago: Lippincott Williams and Wilkins 2002:1-19.
86. Chaney MA, Smith KR, Barclay JC, Slogoff S. Large-dose intrathecal morphine for coronary artery bypass grafting. *Anesthesia and analgesia*. 1996 Aug;83(2):215-22.
87. Vanstrum GS, Bjornson KM, Ilko R. Postoperative effects of intrathecal morphine in coronary artery bypass surgery. *Anesthesia and analgesia*. 1988 Mar;67(3):261-7.
88. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Schettino Gde P, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995 Dec;152(6 Pt 1):1835-46.
89. Ranieri VM, Mascia L, Fiore T, Bruno F, Brienza A, Giuliani R. Cardiorespiratory effects of positive end-expiratory pressure during progressive tidal volume reduction (permissive hypercapnia) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1995 Oct;83(4):710-20.
90. Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2006 Jan;102(1):45-64.
91. Alhashemi JA, Sharpe MD, Harris CL, Sherman V, Boyd D. Effect of subarachnoid morphine administration on extubation time after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2000 Dec;14(6):639-44.

92. Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*. 1996 Dec;43(12):1260-71.
93. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Regional anesthesia and pain medicine*. 2003 May-Jun;28(3):172-97.
94. 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*. 1992 May 6;267(17):2344-8.
95. Jayr C, Mollie A, Bourgain JL, Alarcon J, Masselot J, Lasser P, et al. Postoperative pulmonary complications: general anesthesia with postoperative parenteral morphine compared with epidural analgesia. *Surgery*. 1988 Jul;104(1):57-63.
96. Jayr C, Thomas H, Rey A, Farhat F, Lasser P, Bourgain JL. Postoperative pulmonary complications. Epidural analgesia using bupivacaine and opioids versus parenteral opioids. *Anesthesiology*. 1993 Apr;78(4):666-76; discussion 22A.
97. Jayr C, Matthay MA, Goldstone J, Gold WM, Wiener-Kronish JP. Preoperative and intraoperative factors associated with prolonged mechanical ventilation. A study in patients following major abdominal vascular surgery. *Chest*. 1993 Apr;103(4):1231-6.
98. Kirsch JR, Diringer MN, Borel CO, Hanley DF, Merritt WT, Bulkley GB. Preoperative lumbar epidural morphine improves postoperative analgesia and ventilatory function after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Critical care medicine*. 1991 Dec;19(12):1474-9.
99. Larsen VH, Christensen P, Brinklov MM, Axelsen F. Postoperative pain relief and respiratory performance after thoracotomy: a controlled trial comparing the effect of epidural morphine and subcutaneous nicomorphine. *Danish medical bulletin*. 1986 Jun;33(3):161-4.
100. Miguel R, Hubbell D. Pain management and spirometry following thoracotomy: a prospective, randomized study of four techniques. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1993 Oct;7(5):529-34.

101. Shulman M, Sandler AN, Bradley JW, Young PS, Brebner J. Postthoracotomy pain and pulmonary function following epidural and systemic morphine. *Anesthesiology*. 1984 Nov;61(5):569-75.
102. Hansdottir V, Philip J, Olsen MF, Eduard C, Houltz E, Ricksten SE. Thoracic epidural versus intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery: a randomized controlled trial on length of hospital stay and patient-perceived quality of recovery. *Anesthesiology*. 2006 Jan;104(1):142-51.
103. Lee TW, Grocott HP, Schwinn D, Jacobsohn E. High spinal anesthesia for cardiac surgery: effects on beta-adrenergic receptor function, stress response, and hemodynamics. *Anesthesiology*. 2003 Feb;98(2):499-510.
104. Gust R, Pecher S, Gust A, Hoffmann V, Bohrer H, Martin E. Effect of patient-controlled analgesia on pulmonary complications after coronary artery bypass grafting. *Critical care medicine*. 1999 Oct;27(10):2218-23.
105. Scott NB, Turfrey DJ, Ray DA, Nzewi O, Sutcliffe NP, Lal AB, et al. A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesia and analgesia*. 2001 Sep;93(3):528-35.
106. Fawcett WJ, Edwards RE, Quinn AC, MacDonald IA, Hall GM. Thoracic epidural analgesia started after cardiopulmonary bypass. Adrenergic, cardiovascular and respiratory sequelae. *Anaesthesia*. 1997 Apr;52(4):294-9.
107. Kowalewski R, MacAdams C, Froelich J, Neil S, Maitland A. Anesthesia supplemented with subarachnoid bupivacaine and morphine for coronary artery bypass surgery in a child with Kawasaki disease. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1996 Feb;10(2):243-6.
108. Kowalewski RJ, MacAdams CL, Eagle CJ, Archer DP, Bharadwaj B. Anaesthesia for coronary artery bypass surgery supplemented with subarachnoid bupivacaine and morphine: a report of 18 cases. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1994 Dec;41(12):1189-95.
109. Malbouisson LM, Busch CJ, Puybasset L, Lu Q, Cluzel P, Rouby JJ. Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. *CT Scan ARDS Study Group*.

- American journal of respiratory and critical care medicine. 2000 Jun;161(6):2005-12.
110. Malbouisson LM, Preteux F, Puybasset L, Grenier P, Coriat P, Rouby JJ. Validation of a software designed for computed tomographic (CT) measurement of lung water. Intensive care medicine. 2001 Mar;27(3):602-8.
111. Westerdahl E, Lindmark B, Eriksson T, Friberg O, Hedenstierna G, Tenling A. Deep-breathing exercises reduce atelectasis and improve pulmonary function after coronary artery bypass surgery. Chest. 2005 Nov;128(5):3482-8.
112. Westerdahl E, Lindmark B, Eriksson T, Hedenstierna G, Tenling A. The immediate effects of deep breathing exercises on atelectasis and oxygenation after cardiac surgery. Scand Cardiovasc J. 2003 Dec;37(6):363-7.
113. Myles PS, McIlroy D. Fast-track cardiac anesthesia: choice of anesthetic agents and techniques. Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia. 2005 Mar;9(1):5-16.
114. Myles PS, Daly DJ, Djajani G, Lee A, Cheng DC. A systematic review of the safety and effectiveness of fast-track cardiac anesthesia. Anesthesiology. 2003 Oct;99(4):982-7.
115. Jacobson L, Chabal C, Brody MC. A dose-response study of intrathecal morphine: efficacy, duration, optimal dose, and side effects. Anesthesia and analgesia. 1988 Nov;67(11):1082-8.
116. Lena P, Balarac N, Arnulf JJ, Teboul J, Bonnet F. Intrathecal morphine and clonidine for coronary artery bypass grafting. British journal of anaesthesia. 2003 Mar;90(3):300-3.
117. Chaney MA, Furry PA, Fluder EM, Slogoff S. Intrathecal morphine for coronary artery bypass grafting and early extubation. Anesthesia and analgesia. 1997 Feb;84(2):241-8.
118. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Intrathecal morphine for coronary artery bypass graft procedure and early extubation revisited. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 1999 Oct;13(5):574-8.

119. Royse C, Royse A, Soeding P, Blake D, Pang J. Prospective randomized trial of high thoracic epidural analgesia for coronary artery bypass surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2003 Jan;75(1):93-100.
120. Priestley MC, Cope L, Halliwell R, Gibson P, Chard RB, Skinner M, et al. Thoracic epidural anesthesia for cardiac surgery: the effects on tracheal intubation time and length of hospital stay. *Anesthesia and analgesia*. 2002 Feb;94(2):275-82, table of contents.
121. Bonica JJ. Advances in pain research and therapy. In: H.L.Fields, ed. *Treatment of cancer pain: current status and future needs*. New York: Raven Press 1985:589-616.
122. Yokokawa N, Hiraga K, Oguma T, Konishi M. Relationship between plasma concentration of morphine and analgesic effectiveness. *Postgraduate medical journal*. 1991;67 Suppl 2:S50-4.
123. Beck D.H.; Schenk MD, U.; Kox, W. J. Relation of morphine consumption and morphine plasma concentration during patient-controlled analgesia. *European Journal of Anesthesiology*. 2000 1-4 April;17(19).
124. Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998 Aug 4;95(16):9608-13.
125. Klepstad P, Rakvag TT, Kaasa S, Holthe M, Dale O, Borchgrevink PC, et al. The 118 A > G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2004 Nov;48(10):1232-9.
126. Romberg R, Olofsen E, Sarton E, den Hartigh J, Taschner PE, Dahan A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of morphine-6-glucuronide-induced analgesia in healthy volunteers: absence of sex differences. *Anesthesiology*. 2004 Jan;100(1):120-33.
127. Romberg R, Olofsen E, Sarton E, Teppema L, Dahan A. Increased margin of safety of morphine-6-glucuronide relative to morphine. *Anesthesiology*. 2004 Jun;100(6):1622; author reply -3.
128. Chou WY, Wang CH, Liu PH, Liu CC, Tseng CC, Jawan B. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-

- controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology*. 2006 Aug;105(2):334-7.
129. Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B. Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology*. 2005 Jul;103(1):156-60.
130. Bernstein AD, Parsonnet V. Bedside estimation of risk as an aid for decision-making in cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2000 Mar;69(3):823-8.
131. Kawachi Y, Nakashima A, Toshima Y, Arinaga K, Kawano H. Risk stratification analysis of operative mortality in heart and thoracic aorta surgery: comparison between Parsonnet and EuroSCORE additive model. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001 Nov;20(5):961-6.
132. Hynninen MS, Cheng DC, Hossain I, Carroll J, Aumbhagavan SS, Yue R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of postoperative pain after cardiac surgery. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*. 2000 Dec;47(12):1182-7.
133. Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesthesia and analgesia*. 1997 Jun;84(6):1211-21.
134. Metz S, Schwann N, Hassanein W, Yuskevich B, Nixon T. Intrathecal morphine for off-pump coronary artery bypass grafting. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2004 Aug;18(4):451-3.
135. Higgins TL. Pro: early endotracheal extubation is preferable to late extubation in patients following coronary artery surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1992 Aug;6(4):488-93.
136. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*. 1995 Oct;42(10):891-903.
137. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *Jama*. 1995 Jul 5;274(1):29-34.
138. Kam PC, Tan KH. Pruritus--itching for a cause and relief? *Anaesthesia*. 1996 Dec;51(12):1133-8.

139. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 1994 Dec;79(6):1165-77.
140. Markham JW, Lynge HN, Stahlman GE. The syndrome of spontaneous spinal epidural hematoma. Report of three cases. *Journal of neurosurgery*. 1967 Mar;26(3):334-42.
141. Owens EL, Kasten GW, Hessel EA, 2nd. Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture and heparinization: a case report, review of the literature, and discussion of anesthetic implications. *Anesthesia and analgesia*. 1986 Nov;65(11):1201-7.
142. Brem SS, Hafler DA, Van Uitert RL, Ruff RL, Reichert WH. Spinal subarachnoid hematoma: a hazard of lumbar puncture resulting in reversible paraplegia. *The New England journal of medicine*. 1981 Apr 23;304(17):1020-1.
143. Ruff RL, Dougherty JH, Jr. Complications of lumbar puncture followed by anticoagulation. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1981 Nov-Dec;12(6):879-81.
144. Varkey GP, Brindle GF. Peridural anaesthesia and anti-coagulant therapy. *Canadian Anaesthetists' Society journal*. 1974 Jan;21(1):106-9.
145. Rao TL, El-Etr AA. Anticoagulation following placement of epidural and subarachnoid catheters: an evaluation of neurologic sequelae. *Anesthesiology*. 1981 Dec;55(6):618-20.
146. Goldstein S, Dean D, Kim SJ, Cocozello K, Grofsik J, Silver P, et al. A survey of spinal and epidural techniques in adult cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2001 Apr;15(2):158-68.
147. Liu SS, Wu CL. The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. *Anesthesia and analgesia*. 2007 Sep;105(3):789-808.

9. APÊNDICES

Apêndice A: Os quadros seguintes apresentam os dados individuais de cada variável nos grupos controle e morfina.

QUADRO I - Dados demográficos individuais dos pacientes do grupo controle

Pacientes	Idade (anos)	Sexo	Peso (kg)	Altura (m)	IMC (kg/m²)
1	43	Masculino	66,6	156	27,37
2	55	Masculino	85	175	27,76
3	65	Masculino	63,3	156	26,01
4	78	Feminino	52,7	152	22,81
5	53	Masculino	95,5	175	31,18
6	61	Masculino	74	165	27,18
7	64	Masculino	63	162	24,01
8	64	Masculino	73,5	179	22,94
9	75	Masculino	71	155	29,55
10	72	Masculino	61,1	164	22,72
11	73	Masculino	63	155	26,22
12	71	Masculino	80	170	27,68
13	74	Feminino	69,6	161	26,85
14	58	Masculino	99,5	175	32,49
15	46	Masculino	74	161	28,55
16	79	Masculino	61	155	25,39
17	38	Masculino	76	177	24,26
18	63	Masculino	111	185	32,43
19	66	Masculino	90	170	31,14
20	74	Masculino	70	169	24,51
21	59	Masculino	72	170	24,91
22	70	Masculino	81	163	30,49
Média	63,68	-	75,12	165,90	27,11
DP	11,32	-	14,08	9,23	3,09

QUADRO II - Dados demográficos individuais dos pacientes do grupo morfina

Pacientes	Idade (anos)	Sexo	Peso (kg)	Altura (m)	IMC (kg/m²)
1	60	Feminino	59,0	155	24,56
2	59	Masculino	67,0	165	24,61
3	62	Masculino	75,0	165	27,55
4	50	Masculino	65,0	160	25,39
5	66	Masculino	72,0	172	24,34
6	65	Masculino	68,0	168	24,09
7	64	Masculino	53,0	156	21,78
8	57	Masculino	83,5	165	30,67
9	62	Masculino	82,0	187	23,45
10	56	Masculino	65,0	165	23,88
11	58	Masculino	76,0	167	27,25
12	61	Masculino	50,6	164	18,81
13	67	Masculino	59,0	157	23,94
14	76	Feminino	57,4	150	25,51
15	60	Feminino	56,0	152	24,24
16	77	Masculino	57,0	169	19,96
17	50	Masculino	48,0	162	18,29
18	66	Feminino	61,2	150	27,20
19	54	Masculino	72,5	171	24,79
20	48	Masculino	75,5	165	27,73
Média	60,9	-	65,14	163,25	24,40
DP	7,65	-	10,29	8,70	3,04

QUADRO III - Dados individuais referente à risco cirúrgico total, tempo de CEC, tempo de cirurgia, número de drenos do grupo controle

Pacientes	Risco Cirúrgico Total	Tempo de CEC (min)	Tempo de cirurgia (min)	Tempo de extubação (min)	Sufentanil (µg)	Drenos
1	1	90	385	180	475	3
2	1	150	420	300	340	2
3	2	95	300	450	160	2
4	3	90	330	300	125,5	2
5	1	80	360	300	299	2
6	1	100	345	322	185	2
7	3	90	360	175	190,5	2
8	1	85	360	210	209,5	2
9	3	65	330	960	179,5	2
10	3	84	630	390	267	2
11	1	75	390	450	171	2
12	4	107	420	390	309,5	2
13	1	130	465	200	248	3
14	1	81	390	155	339,5	2
15	1	130	510	440	305,5	2
16	2	95	360	400	240	2
17	1	55	360	210	250	2
18	1	110	390	1080	391,5	2
19	1	60	360	600	250	2
20	1	150	420	400	240	2
21	4	135	360	300	250	2
22	1	105	390	510	245	2
Média	2,00	98,27	392,50	396,45	257,77	2,09
DP	2,33	26,90	70,32	234,21	81,41	0,30

QUADRO IV - Dados individuais referente à risco cirúrgico total, tempo de CEC, tempo de cirurgia, número de drenos do grupo morfina

Pacientes	Risco Cirúrgico Total	Tempo de CEC (min)	Tempo de cirurgia (min)	Tempo de extubação (min)	Sufentanil (µg)	Número de drenos
1	1	125	410	125	213,6	2
2	1	127	330	211	198,5	2
3	2	85	255	420	226	2
4	1	55	615	110	171	2
5	1	120	390	240	234	2
6	3	77	240	690	170	2
7	2	80	330	296	151,5	2
8	1	210	540	255	366	2
9	1	85	420	205	274	2
10	1	94	390	315	175,5	2
11	1	135	450	360	265	2
12	1	130	420	630	187	1
13	5	85	360	300	168	2
14	4	63	300	540	133	3
15	2	60	370	290	165,9	2
16	2	73	450	370	201	2
17	3	54	300	435	120	3
18	4	118	300	360	188	2
19	2	80	390	140	217,5	2
20	2	55	330	690	192	3
Média	2	95,55	379,50	349,10	200,88	2,10
DP	1,21	38,26	91,03	175,09	55,11	0,45

Quadro V - Risco cirúrgico individual segundo o score de Higgins nos pacientes do grupo controle

	<65 Kg (1)	DCV (1)	Coag (1)	DM medicada (1)	EAO (1)	Ht <34 (2)	DPOC (2)	Cir Vasc (2)	64 a 75 anos (1)	> 75 anos (2)	IM (3)	Reop (3)	FE < 0,50 (3)	Cr 1,4- 1,9 (1)	Cr > 1,9 (4)	Emerg (6)	TOTAL
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	3	0	0	0	6
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
7	1	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4
8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
9	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	4
10	1	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4
11	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
12	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	6	7
13	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	3
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3	0	3	0	0	0	7
22	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Média																	1,90
DP																	2,39

QUADRO VI - Risco individual e total segundo o score de Higgins nos pacientes do grupo morfina

	< 65 Kg (1)	DCV (1) Coag(1)	DM medi cada (1)	EAo (1)	Ht < 34 % (2)	DPOC (2)	Cir Vasc (2)	64 a 75 anos (1)	> 75 anos (2)	IM (3)	Reop (3)	FE < 50% (3)	Cr 1,4-1,9 (1)	Cr > 1,9 (4)	Emerg (6)	TOTAL
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
3	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
7	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0	4	0	10
14	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	3	0	0	0	7
15	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	3
17	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	1	0	0	5
18	1	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	3	0	0	0	8
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3
20	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
																3,55
																8,47

QUADRO VII - Dados individuais dos valores de hematócrito inicial, hematócrito mínimo na CEC, temperatura mínima na CEC, diurese total e uso de albumina durante o intraoperatório nos pacientes do grupo controle

Pacientes	Ht inicial (%)	Ht mín na CEC (%)	Ht final (%)	Temperatura min na CEC (°C)	Albumina (mL)	Diurese total (mL)
1	40	21	29	34,7	100	1900
2	34	26	31	28	100	650
3	37	24	32	28	200	1200
4	35	18	36	28	100	1300
5	49	29	33	28	0	2400
6	44	29	30	34	0	600
7	39	24	26	27	0	700
8	39	25	28	28	0	2400
9	43	26	30	31,5	0	1500
10	32	26	27	32	100	2200
11	44	24	35	28	0	700
12	36	24	28	32	0	2300
13	37	23	28	29	0	1000
14	36	24	28	34,5	0	1250
15	28	21	30	34	100	850
16	53	29	33	33	0	1200
17	43	28	29	33	0	1250
18	38	23	28	33	0	850
19	42	26	28	34	0	1500
20	38	28	30	33	0	1050
21	47	23	27	34	0	1800
22	39	24	29	32	0	300
Média	39,68	24,78	29,78	31,30	31,82	1313,64
DP	5,70	2,83	2,62	2,70	56,80	622,24

QUADRO VIII - Dados individuais dos valores de hematócrito inicial, hematócrito mínimo na CEC, temperatura mínima na CEC, diurese total e uso de albumina durante o intraoperatório nos pacientes do grupo morfina

Pacientes	Ht inicial (%)	Ht mín na CEC (%)	Ht Final	Temperatura mín na CEC (°C)	Albumina (mL)	Diurese total (MI)
1	40	21,2	24	31,6	0	1100
2	45	25	27	32,5	0	715
3	44	28	35	32	0	1750
4	44	27	31	34,5	0	650
5	34	28	31	28	100	550
6	31	26	32	35	0	700
7	39	24	26	28	50	3200
8	46	29	31	33	0	1450
9	42	30	31	32	0	1300
10	41	25	33	28	0	1300
11	49	27	27	28	0	1250
12	43	26	35	31	0	1350
13	36	26	29	28	0	1250
14	38	23	32	28	0	1300
15	41	27	30	34	0	1200
16	39	18	27	28	0	1550
17	41	27	33	34	0	650
18	42	23	27	28	50	2100
19	43	23	28	32	0	2150
20	46	24	27	28/	100	900
Média	41,2	25,36	29,80	30,82	15	1320,75
DP	4,29	2,84	3,09	2,66	32,85	631,56

QUADRO IX - Dados individuais da capacidade vital forçada no grupo controle

Pacientes	CVF (L) pré-op	CVF (L) 1 PO	CVF (L) 2 PO
1	3,75	1,33	1,44
2	3,73	2,52	1,42
3	2,4	1,05	1,04
4	1,34	0,63	0,63
5	3,9	1,17	1,16
6	2,9	1,23	0,78
7	3,47	1,05	1,34
8	3,62	1,38	1,29
9	2,6	1,56	1,28
10	2,4	0,89	1,32
11	2,33	1,11	1,41
12	3,51	1,24	1,85
13	2,54	1,05	1,02
14	4,17	1,76	2,36
15	2,83	1,46	1
16	2,36	0,72	0,7
17	5,06	1,31	0,78
18	4,21	1,77	1,77
19	4,03	2,9	2,83
20	3,2	2,77	1,43
21	3,88	1,45	1,63
22	2,99	1,44	1,77
Média	3,15	1,45	1,40
DP	0,77	0,61	0,52

QUADRO X - Dados individuais da capacidade vital forçada no grupo morfina

Pacientes	CVF(L) pré-op	CVF(L) 1 PO	CVF(L) 2 PO
1	2,28	1,15	1,45
2	3,49	1,83	1,59
3	3,25	0,77	1,1
4	3,14	1,65	1,73
5	3,86	1,05	2,04
6	2,76	0,71	0,89
7	3,19	1,92	1,95
8	3,59	1,89	0,92
9	2,04	1,07	1,00
10	3,00	1,35	1,21
11	3,66	1,15	1,13
12	2,19	1,31	1,1
13	2,18	1,1	1,46
14	1,45	0,41	0,53
15	2,03	0,73	0,76
16	2,15	0,94	0,9
17	2,83	1,72	1,74
18	1,98	0,9	0,93
19	3,42	1,55	1,75
20	2,42	0,44	0,85
Média	2,79	1,22	1,28
DP	0,67	0,47	0,43

QUADRO XI - Dados individuais da volume expiratório forçado no primeiro segundo no grupo controle

Pacientes	VEF1 (L) pré-op	VEF1 (L) 1 PO	VEF1 (L) 2 PO
1	2,92	0,78	0,81
2	2,78	0,94	0,51
3	1,98	0,87	0,93
4	0,68	0,33	0,47
5	3,50	0,74	0,78
6	2,36	0,77	0,49
7	1,79	0,86	0,77
8	3,19	1,25	1,09
9	1,90	0,79	0,90
10	1,82	0,68	0,85
11	1,75	0,93	1,16
12	3,10	1,23	1,64
13	1,98	0,78	0,80
14	2,32	1,68	1,87
15	2,23	1,46	0,64
16	1,50	0,56	0,56
17	3,40	1,10	0,70
18	3,43	1,55	2,23
19	3,23	2,35	2,37
20	2,30	1,70	0,73
21	2,46	0,75	0,86
22	2,37	1,18	1,34
Média	2,36	1,06	1,04
DP	0,76	0,47	0,55

QUADRO XII - Dados individuais da volume expiratório forçado no primeiro segundo no grupo morfina

Pacientes	VEF1 (L) pré-op	VEF1 (L) 1 PO	VEF1 (L) 2 PO
1	1,43	0,59	0,84
2	2,38	1,26	0,88
3	2,60	0,60	0,73
4	2,07	1,21	1,4
5	1,11	0,49	0,05
6	1,57	0,65	0,81
7	1,26	1,24	1,23
8	3,11	1,47	0,81
9	1,77	0,93	0,83
10	2,51	1,21	1,08
11	3,31	1,01	1,1
12	1,47	0,69	0,68
13	1,18	0,61	0,84
14	1,19	0,88	0,84
15	1,51	0,46	0,53
16	1,42	0,85	0,89
17	2,24	1,27	1,25
18	1,4	0,6	0,7
19	2,59	1,22	1,14
20	2,14	0,44	0,85
Média	2,15	1,04	1,09
DP	0,67	0,44	0,44

QUADRO XIII - Dados individuais da relação VEF₁/CVF no grupo controle

Pacientes	VEF ₁ /CVF pré-op	VEF ₁ /CVF 1 PO	VEF ₁ /CVF 2 PO
1	0,78	0,59	0,56
2	0,75	0,37	0,36
3	0,83	0,83	0,9
4	0,51	0,53	0,74
5	0,9	0,64	0,67
6	0,81	0,62	0,63
7	0,52	0,82	0,57
8	0,88	0,91	0,84
9	0,73	0,51	0,78
10	0,76	0,76	0,64
11	0,75	0,84	0,82
12	0,88	1	0,89
13	0,78	0,75	0,78
14	0,61	0,96	0,79
15	0,82	1,00	0,64
16	0,65	1,00	0,88
17	0,7	0,86	0,96
18	0,86	0,92	0,92
19	0,81	0,95	0,84
20	0,72	0,63	0,53
21	0,65	0,53	0,55
22	0,79	0,84	0,76
Média	0,75	0,75	0,73
DP	0,11	0,17	0,15

QUADRO XIV - Dados individuais da relação VEF₁/CVF no grupo morfina

Pacientes	VEF ₁ /CVF pré-op	VEF ₁ /CVF 1 PO	VEF ₁ /CVF 2 PO
1	0,63	0,51	0,58
2	0,68	0,68	0,55
3	0,8	0,79	0,66
4	0,66	0,73	0,81
5	0,53	0,77	0,77
6	0,57	0,92	0,91
7	0,39	0,64	0,63
8	0,87	0,81	0,92
9	0,87	0,87	0,83
10	0,84	0,89	0,85
11	0,91	0,87	0,97
12	0,74	0,54	0,61
13	0,59	0,63	0,58
14	0,86	0,88	0,84
15	0,76	0,63	0,72
16	0,8	0,95	1
17	0,9	0,77	0,75
18	0,71	0,67	0,93
19	0,76	0,79	0,67
20	0,93	1	1
Média	0,74	0,78	0,78
DP	0,16	0,13	0,16

QUADRO XV - Dados individuais da relação PaO₂/FiO₂ (mm Hg) no grupo controle

	PaO ₂ /FiO ₂ pré-op	PaO ₂ /FiO ₂ pré- indução	PaO ₂ /FiO ₂ pós- indução	PaO ₂ /FiO ₂ final	PaO ₂ /FiO ₂ PO imediate	PaO ₂ /FiO ₂ 1º PO	PaO ₂ /FiO ₂ 2º PO
1	333,33	333,33	720,00	578,00	425,00	400	371,42
2	376,19	352,38	371,00	264,00	235,00	257,14	237,50
3	352,38	361,90	692,00	292,00	176,00	400,00	307,14
4	328,57	342,85	376,00	206,00	292,00	345,83	325,00
5	314,28	285,71	305,19	236,92	260,00	182,50	252,38
6	366,66	505,00	398,55	148,33	206,66	275,00	280
7	419,04	400,00	463,38	189,85	228,33	291,66	277,08
8	334,28	207,69	367,14	161,53	246,66	218,75	175,00
9	323,80	400,00	175,55	199,00	100,00	241,66	319,04
10	371,42	419,04	276,82	271,42	214,28	314,28	360,71
11	385,71	519,04	250,00	210,00	377,50	347,50	295,83
12	361,90	319,04	360,00	142,00	164,00	160,00	254,76
13	366,66	414,28	382,60	179,06	250,00	270,83	291,66
14	407,14	379,19	464,81	207,40	311,60	265,62	353,57
15	357,14	350,2	258,33	113,33	276,66	250,00	223,33
16	319,04	357,14	318,33	138,33	260,00	222,50	195,00
17	349,52	460,95	340	161,33	330,55	357,08	344,16
18	356,19	338,57	158,6	268,33	417,5	141,8	390,41
19	461,42	387,14	386,66	316,66	136	367,5	347,51
20	331,9	323,33	245,25	245,75	271,66	377,91	370,37
21	424,28	406,66	392,85	537,5	496,66	276	395,41
22	339,52	460,95	496,66	416,66	400	515,5	461,66
Média	362,74	378,38	372,71	249,25	276,18	294,50	310,41
DP	37,76	70,90	138,54	121,66	99,73	88,99	70,59

QUADRO XVI - Dados individuais da relação PaO₂/FiO₂ (mm Hg) no grupo morfina

	PaO ₂ /FiO ₂ pré-op	PaO ₂ /FiO ₂ pré- indução	PaO ₂ /FiO ₂ pós- indução	PaO ₂ /FiO ₂ final	PaO ₂ /FiO ₂ POI	PaO ₂ /FiO ₂ 1º PO	PaO ₂ /FiO ₂ 2º PO
1	390,47	324,80	243,33	302,85	541,66	455,63	432,34
2	495,23	366,66	228,57	218,57	385,71	567,85	410
3	376,19	380,95	462,00	206,00	396,42	460,71	364,07
4	570,70	572,72	551,66	195,00	309,37	303,12	300,00
5	280	274,35	376,66	474,00	528,57	367,85	280,95
6	428,57	428,57	680,00	424,00	362,5	561,9	523,8
7	380,95	366,61	186,36	168,00	321,66	342,85	389,28
8	371,42	304,76	354,00	128,00	215,00	210,00	253,57
9	376,10	419,04	275,00	234,11	257,50	310,71	285,71
10	400,00	457,14	422,00	330,76	307,5	316,66	342,85
11	400,00	380,95	321,66	368,33	395,00	371,40	523,80
12	400,00	333,33	502,44	295,08	366,66	316,66	287,50
13	361,9	385,71	479,31	456,45	289,28	307,14	282,14
14	352,38	309,52	410,52	286,2	332,00	222,50	375,00
15	338,09	373,33	375,00	375,00	247,50	256,25	303,57
16	438,09	333,33	393,33	296,66	585,71	385,71	354,16
17	385,71	419,04	542,00	138,00	230,00	387,50	400,00
18	376,19	347,61	228,00	490,00	267,50	429,16	375,00
19	414,28	295,23	195	195,52	227,5	353,57	270,83
20	376,7	333,33	422,4	103,55	116,66	88	137,5
Média	380,02	360,12	385,23	297,73	315,66	326,74	336,60
DP	43,28	67,54	132,47	118,40	117,27	113,93	91,35

QUADRO XVII - Dados individuais referentes à intensidade de dor (0-10) no repouso no grupo controle

	6h PO	12h PO	18h PO	24h PO	36 h PO
1	0	2	4	2	2
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
5	0	1	1	1	1
6	0	0	0	0	2
7	2	2	2	0	0
8	3	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0
11	0	0	0	2	0
12	0	0	2	2	2
13	0	0	0	0	0
14	4	0	2	8	0
15	0	5	0	5	3
16	7	7	3	3	0
17	5	5	5	5	5
18	0	0	5	5	5
19	0	0	0	0	0
20	5	6	6	6	5
21	0	2	2	2	2
22	6	10	2	0	0
Média	1,45	1,82	1,55	1,86	1,23
DP	2,38	2,19	1,95	2,44	1,8

QUADRO XVIII - Dados individuais referentes à intensidade de dor no repouso (0-10) no grupo morfina

	6h PO	12h PO	18h PO	24h PO	36 h PO
1	0	0	0	1	1
2	1	1	2	0	0
3	0	0	0	3	1
4	0	0	0	0	0
5	0	1	0	1	0
6	0	0	0	0	0
7	2	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	4
11	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0
18	1	1	0	0	0
19	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0
Média	0,20	0,15	0,10	0,25	0,3
DP	0,52	0,37	0,45	0,72	0,92

QUADRO XIX - Dados individuais referentes à intensidade de dor na inspiração profunda (0-10) no grupo controle

	6h PO	12h PO	18h PO	24h PO	36 h PO
1	0	2	5	3	2
2	0	2	2	2	2
3	0	1	1	0	0
4	0	1	1	1	1
5	0	1	1	1	1
6	0	0	0	0	3
7	3	3	3	5	9
8	5	4	4	2	0
9	0	0	1	1	1
10	0	0	3	0	0
11	0	5	4	3	1
12	0	0	7	7	5
13	0	5	8	8	4
14	8	5	4	9	3
15	0	7	7	8	5
16	7	7	3	0	0
17	5	6	6	6	6
18	0	0	8	8	8
19	0	0	7	5	5
20	6	7	6	6	6
21	0	7	7	6	5
22	5	10	2	3	4
Média	1,77	3,32	2,73	3,91	3,23
DP	2,79	3,09	1,91	3,07	2,67

QUADRO XX - Dados individuais referentes à intensidade de dor na inspiração profunda (0-10) no grupo morfina

	6h PO	12h PO	18h PO	24h PO	36 h PO
1	0	1	2	2	2
2	1	2	3	0	0
3	0	0	0	3	1
4	0	0	2	2	2
5	0	3	4	2	2
6	1	1	1	1	0
7	4	2	0	2	2
8	0	2	0	4	3
9	0	1	0	0	0
10	4	0	0	2	6
11	0	0	6	0	0
12	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
14	0	0	5	2	1
15	0	0	0	3	6
16	0	0	0	0	0
17	0	0	0	5	5
18	1	1	0	0	0
19	0	0	0	0	2
20	0	6	6	7	6
Média	0,55	0,95	0,55	1,75	1,90
DP	1,23	1,50	0,83	1,84	2,20

QUADRO XXI - Dados individuais referentes à intensidade de dor na tosse (0-10) no grupo controle

	6h PO	12h PO	18h PO	24h PO	36 h PO
1	0	2	5	3	2
2	2	3	3	3	3
3	0	2	2	2	0
4	0	2	3	3	3
5	0	1	1	1	1
6	0	0	0	0	3
7	6	6	6	9	5
8	5	5	5	2	0
9	0	0	3	1	1
10	0	2	3	5	0
11	0	5	5	3	1
12	0	0	8	5	5
13	0	3	8	7	3
14	10	5	5	9	0
15	0	8	8	8	5
16	7	7	0	0	0
17	5	7	7	6	7
18	0	0	8	8	8
19	0	0	7	6	6
20	5	6	6	6	6
21	0	7	7	6	5
22	2	7	4	4	4
Média	1,91	3,55	4,73	4,41	3,09
DP	2,99	2,81	2,59	2,82	2,52

QUADRO XXII - Dados individuais referentes à intensidade de dor na tosse (0-10) no grupo morfina

	6h PO	12h PO	18h PO	24h PO	36 h PO
1	0	1	1	3	4
2	1	2	3	0	0
3	0	0	0	4	1
4	0	0	3	4	3
5	0	4	5	3	3
6	1	1	1	1	0
7	4	2	0	0	0
8	0	0	0	0	0
9	0	1	0	0	0
10	0	0	0	0	0
11	0	0	7	5	2
12	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
14	0	0	5	2	1
15	0	0	0	0	3
16	0	0	3	0	3
17	0	0	0	5	5
18	1	1	0	1	0
19	0	0	0	0	6
20	0	8	8	0	0
Média	0,35	1,00	1,80	1,40	1,55
DP	0,93	1,95	2,59	1,88	1,93

QUADRO XXIII - Dados individuais referentes à intensidade de dor na extubação (0-10) no grupo controle

	Repouso	Inspiração Profunda	Tosse
1	8	8	8
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0
6	0	0	0
7	7	9	9
8	3	5	5
9	0	0	3
10	2	0	0
11	0	0	0
12	0	0	0
13	0	0	0
14	8	10	10
15	0	0	0
16	0	0	0
17	10	10	10
18	5	8	8
19	0	5	6
20	0	0	0
21	0	0	0
22	6	5	2
Média	1,27	1,41	1,32
DP	1,72	2,24	2,08

QUADRO XXIV - Dados individuais referentes à intensidade de dor na extubação (0-10) no grupo morfina

	Repouso	Inspiração Profunda	Tosse
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0
6	0	0	0
7	0	0	0
8	0	0	0
9	0	2	2
10	0	4	0
11	0	0	0
12	0	0	0
13	0	0	0
14	0	0	0
15	0	0	0
16	0	0	0
17	0	0	0
18	0	0	0
19	0	0	0
20	0	0	0
Média	0,00	0,10	0,05
DP	0,00	0,31	0,22

QUADRO XXV – Dados referentes ao número de solicitações individuais de morfina venosa no grupo controle

	3h PO	6h PO	12h PO	18h PO	24h PO	36 h PO	Extubação
1	0	21	661	955	1052	1532	0
2	0	0	3	7	15	25	0
3	0	0	9	10	42	55	0
4	0	0	12	21	61	70	0
5	0	0	0	2	3	23	0
6	0	0	2	20	26	36	0
7	0	125	182	201	221	322	20
8	0	2	20	51	69	78	1
9	0	0	0	163	171	175	5
10	0	0	65	65	71	81	2
11	0	0	20	63	90	100	0
12	0	0	0	7	19	26	0
13	0	0	15	49	173	356	0
14	4	112	141	164	262	272	104
15	0	0	15	56	70	80	0
16	10	10	8	121	125	187	0
17	10	17	25	58	74	90	10
18	0	0	0	5	6	15	5
19	0	0	0	4	4	6	4
20	0	0	7	8	12	31	0
21	0	1	6	9	13	16	1
22	0	1	75	428	677	727	1
Média	1,09	13,14	57,55	112,14	148	195,59	6,95
DP	3,01	34,65	142,96	212,47	249,84	341,82	22,17

QUADRO XXVI – Dados referentes ao número de solicitações individuais de morfina venosa no grupo morfina

	3h PO	6h PO	12h PO	18h PO	24h PO	36 h PO	Extubação
1	0	0	0	2	4	7	0
2	0	0	0	0	15	27	0
3	0	0	0	10	31	38	0
4	0	0	4	7	12	27	0
5	0	3	8	16	20	58	0
6	0	12	40	48	49	53	0
7	0	7	32	57	93	153	0
8	0	0	95	9	112	140	0
9	0	0	6	15	18	24	10
10	0	2	3	5	8	39	0
11	0	0	0	12	14	21	0
12	0	0	16	20	30	34	0
13	0	0	0	12	14	20	0
14	0	0	0	4	4	8	0
15	0	0	0	44	45	94	0
16	0	0	5	5	23	24	0
17	0	1	1	1	2	46	1
18	0	0	1	2	8	35	0
19	0	0	1	7	9	18	0
20	0	0	100	129	137	373	0
Média	0	1,25	15,6	20,25	32,4	61,95	0,55
DP	-	3,04	30,08	30,31	38,05	83,27	2,24

QUADRO XXVII - Dados individuais referentes ao consumo cumulativo de morfina (mg) no grupo controle

	3h PO	6h PO	12h PO	18h PO	24h PO	36 h PO	Extubação
1	0	9	31	48	58	60	0
2	0	0	3	7	12	22	0
3	0	0	4	5	15	33	0
4	0	0	5	16	18	26	0
5	0	0	0	2	3	21	0
6	0	0	2	19	25	35	0
7	0	13	22	38	45	67	5
8	0	2	10	19	26	36	1
9	0	0	0	33	38	40	3
10	0	0	8	8	11	13	1
11	0	0	20	63	90	100	0
12	0	0	0	4	10	17	6
13	0	0	5	12	24	34	0
14	1	21	36	47	60	68	10
15	0	0	0	10	23	32	38
16	5	5	13	20	25	30	0
17	6	8	12	39	52	71	6
18	0	0	0	4	5	14	4
19	0	0	0	3	3	5	3
20	0	0	4	5	8	16	0
21	0	1	4	8	11	13	1
22	0	1	12	33	50	94	1
Média	0,55	2,73	7,82	18,14	24,73	35,32	3,32
DP	1,63	5,44	9,90	14,92	18,05	22,93	8,17

QUADRO XXVIII - Dados individuais referentes ao consumo cumulativo de morfina (mg) no grupo morfina

	3h PO	6h PO	12h PO	18h PO	24h PO	36 h PO	Extubação
1	0	0	0	2	4	7	0
2	0	0	0	0	14	26	0
3	0	0	0	10	30	36	0
4	0	0	4	7	10	27	0
5	0	3	6	12	16	21	0
6	0	12	40	42	43	50	0
7	0	3	5	8	25	65	0
8	0	0	4	118	11	24	0
9	0	0	3	8	11	16	2
10	0	2	3	5	8	30	0
11	0	0	0	12	14	21	0
12	0	0	14	18	26	30	0
13	0	0	0	4	6	11	0
14	0	0	0	2	2	6	0
15	0	0	0	8	9	19	0
16	0	0	1	1	7	8	0
17	0	1	1	1	2	25	1
18	0	0	1	2	5	12	0
19	0	0	1	7	9	18	0
20	0	0	9	15	19	36	0
Média	-	1,05	4,60	14,10	13,55	24,40	0,15
DP	-	2,69	8,86	25,49	10,22	14,24	0,48

QUADRO XXIX - Dados individuais referentes a náuseas, vômitos, prurido e consumo de dipirona em 36 h no grupo controle

	Prurido	Náuseas e Vômitos	Dipirona	Consumo de dipirona em 36 h (mg)
1	Não	Não	Sim	12
2	Não	Não	Sim	6
3	Não	Não	Não	0
4	Não	Não	Não	0
5	Não	Não	Não	0
6	Não	Não	Não	0
7	Não	Sim	Sim	2
8	Não	Sim	Sim	4
9	Não	Não	Sim	2
10	Não	Não	Não	0
11	Não	Não	Não	0
12	Não	Não	Sim	2
13	Não	Não	Sim	2
14	Não	Não	Sim	4
15	Não	Não	Não	2
16	Não	Não	Não	0
17	Não	Não	Sim	4
18	Não	Não	Não	0
19	Não	Não	Não	0
20	Não	Não	Não	0
21	Não	Não	Não	0
22	Não	Não	Não	0
Média	-	-	-	1,82
DP	-	-	-	2,89

QUADRO XXX - Dados individuais referentes a náuseas, vômitos, prurido e consumo de dipirona em 36 h no grupo morfina

	Náuseas e Vômitos	Prurido	Dipirona	Consumo de Dipirona em 36 h (g)
1	Não	Não	Sim	2
2	Não	Não	Não	6
3	Não	Não	Sim	10
4	Não	Não	Não	0
5	Não	Não	Sim	4
6	Não	Não	Não	0
7	Não	Não	Não	0
8	Sim	Sim	Sim	2
9	Não	Não	Não	0
10	Não	Sim	Sim	2
11	Não	Não	Sim	2
12	Não	Não	Não	0
13	Não	Não	Não	0
14	Sim	Não	Não	0
15	Não	Não	Não	2
16	Não	Não	Não	0
17	Não	Não	Não	0
18	Não	Não	Não	0
19	Não	Sim	Não	2
20	Não	Não	Não	0
Média	-	-	-	1,60
DP	-	-	-	2,56

QUADRO XXIX - Dados individuais referentes às concentrações plasmáticas de morfina (ng/mL) no grupo controle

	Fim Cirurgia	5 min	15 min	30 min	1h PO	3h PO	6h PO	Extu bação	12h PO	18h PO	24h PO	36h PO
1	0	0	0	0	0	0	4,2	0	0	0	0	-
2	0	0	6,35	0	14,09	0	0	27,4	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	20,19	64,59	14,96	23,33	9,19	4,55
4	0	0	0	0	0	0	10,6	8,45	6,44	3,89	11,44	169,62
5	0	0	0	0	0	13,63	34,31	274,51	18,8	19,74	67,76	28,93
6	0	0	0	0	0	0	127,88	13,74	18,78	8,79	21,99	45,19
7	0	0	0	0	0	0	0	9,75	34,33	57,19	23,23	33,19
8	-	9,42	73,63	4,01	8,43	0	0	0	20,06	30,34	18,21	0
9	0	0	0	0	0	-	3,64	22,61	4,31	15,48	7,93	4,32
10	0	0	0	0	4,23	0	0	0	0	-	-	0
11	0	0	-	0	0	0	0	13,77	0	0	4,31	0
12	0	0	0	0	0	0	0	5,88	0	-	-	-
Média	0	0,79	7,18	0,33	2,23	1,24	15,90	36,73	9,81	15,87	16,41	28,58
DP	0	2,72	21,79	1,16	4,55	4,11	36,25	76,98	11,35	18,06	19,86	52,31

QUADRO XXX - Dados individuais das concentrações plasmáticas (ng/mL) de morfina no período pós-operatório no grupo morfina

	Fim Cirurgia	5 min	15 min	30 min	1h PO	3h PO	6h PO	Extubação	12h PO	18h PO	24h PO	36h PO
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	1	0	0	0	0	0	52,32	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	3,92	0	12,47	0	0	0
4	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	3,05	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	3,78	5,53	7,15	5,66
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6,79	4,99	4,9
8	0	9,42	0	0	4,01	0	10,85	4,76	167,23	23,34	16,89	6,98
9	0	0	0	0	0	0	0	73,51	21,53	9,06	6,54	-
10	0	0	0	0	0	0	0	0	5,13	0	4,19	42,54
11	0	0	0	7,48	3,92	0	5,5	12,73	14,23	0	0	3,08
12	0	5,68	3,41	5,07	3,87	5,07	4,92	6,23	4,57	12,58	9,17	63,92
Média	0	0,56	0,28	1,05	0,65	0,64	2,35	12,46	19,08	4,78	4,08	11,55
DP	0	1,64	0,98	2,50	1,52	1,69	3,44	24,31	47,18	7,31	5,28	21,31

Apêndice B: Termo de Consentimento

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

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

1. NOME DO PACIENTE:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....

3 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

4 DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Anestesia subaracnóidea associada à anestesia geral em cirurgia cardíaca – efeitos sobre a função pulmonar, a glicemia e analgesia pós-operatória.

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL : Dra Maria José Carvalho Carmona.

CARGO/FUNÇÃO: Medica supervisora

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 54.142

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração HCFMUSP

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)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

- 1. justificativa e os objetivos da pesquisa:** A dor após a cirurgia cardíaca pode ser muito intensa devido à própria cirurgia ou à presença dos drenos no tórax. Esta dor, além de desconfortável, pode dificultar a realização dos exercícios de fisioterapia e contribuir para o aparecimento de complicações, até mesmo a pneumonia. 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. Por isso pretendemos comparar duas técnicas de anestesia: uma com a realização de associação de uma anestesia nas costas à anestesia geral para diminuir a dor após a realização da operação e a outra sem a realização desta anestesia nas costas, apenas com uso de anestesia geral, que é a anestesia habitualmente realizada neste hospital para realização de cirurgia cardíaca. Serão comparados a necessidade do uso de analgésicos no pós-operatório e a interferência desta dor sobre a função do pulmão.
- 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:** Serão comparadas duas técnicas anestésicas: a anestesia geral que é a técnica habitualmente realizada e a outra de associação desta anestesia geral com um bloqueio subaracnóideo (anestesia nas costas), amplamente aceita e executada pelos profissionais anestesiológicos. Serão avaliados a diferença nas duas técnicas em relação à função pulmonar, a glicemia (açúcar no sangue) e a dor pós-operatória.
- 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.
- 4. benefícios que poderão ser obtidos:** Possível melhora na função pulmonar em virtude da melhor analgesia no período pós-operatório caso o senhor seja incluído no grupo submetido à raquianestesia. Cabe lembrar que a anestesia geral, usada isoladamente, é o procedimento habitual realizado atualmente em todos os pacientes.
- 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 subaracnóideo 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 diminuir 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 HCFMUSP, por eventuais danos à 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.

Em caso de intercorrências clínicas e reações adversas relacionadas ao estudo atual, entrar em contato com:

Dra. Maria José Carvalho Carmona

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44

Fone: 3069-5232 (Anestesiologia InCor HCFMUSP)

I. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - 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 2005 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)

1. Este termo conterà 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 preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
 4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
- 5.4 5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa**

APÊNDICE C: Aprovação pela Comissão de Ética



HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A 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 sessão de 11.12.02, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 902/02, intitulado: "Anestesia subaracnóidea associada à anestesia geral em cirurgia cardíaca - efeitos sobre a função pulmonar, a glicemia e a analgesia pós-operatória", apresentado pelo Departamento de CÁRDIO-PNEUMOLOGIA, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: **DRA. MARIA JOSÉ CARVALHO CARMONA**

Pesquisador(a) Executante: **DR. YURI MOREIRA SOARES**

CAPPesq, 11 de Dezembro de 2002.


PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
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 2 letra "c").



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.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Euclides Ayres de Castilho'.

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 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)