

135

1609

## AGRIPNIANALGESIA COM IMIPRAMINA E/OU DESIPRAMINA (\*)

Sua utilidade no tratamento das algias crônicas.

DR. ORESTE L. CERASO

DR. JULIO FERNANDEZ PARDAL

DR. CÉSAR LOPEZ

DR. MANUEL M. FERNANDEZ PARDAL

DRA. MARIA DEL C. MATEOS

Em 52 pacientes portadores de dor incoercível por neoplasias (43) e por outras afecções (9) foi utilizado um tratamento antiálgico com antidepressivos tricíclicos (imipramina ou desipramina) que recebeu a designação de agripnialgesia por obter a analgesia sem sonolência.

É feita uma revisão da fisiologia das sinapses do sistema nervoso central bem como das possíveis locais de ação dos antidepressivos.

Em diversos tipos de experimentação animal foi possível observar as ações da imipramina e desipramina sobre a atividade antidepressiva, a analgesia obtida e a possível hipotensão arterial. Estas ações foram comparadas com os fenotiazínicos.

O melhor esquema terapêutico usado foi a associação de desipramina por via venosa, em doses crescentes até o 3.º dia e, progressivamente, ao 10.º dia, substituição pela imipramina por via muscular até a 3.ª semana. Passa-se então ao uso oral das drogas.

A analgesia obtida começa a se manifestar a partir do 4.º dia permitindo diminuir e depois abolir totalmente os hipnalgésicos. Mantem-se apenas a associação de clorpromazina 12.5 mg) ou levomepromazina (2 e 5 mg) ao dia. A duração dos resultados foi bastante variável mas prolongada.

Indicações e contra-indicações possíveis são comentadas.

AP 1993

### A — INTRODUÇÃO

#### 1 — Problemática da dor crônica.

Entendemos por Agripnialgesia (do grego *agripnia*: vigília; *an*: negação; *algesia*: dor) a analgesia que se obtém

(\*) Distinguido com o prêmio Dr. R. Owen Elder dos Laboratórios FADA outorgado pelo XIV Congresso Argentino de Anestesiologia. Republicado com permissão do editor da Rev. Argent. Anest. 32:1-36, 1974.

com o emprego de alguns psicoanalépticos e psicodislépticos administrados por via parenteral e/ou oral. Em nosso caso trata-se do uso de antidepressivos tricíclicos e de forma especial a Imipramina (IMI) e a Desipramina (DMI).

Entre os problemas complexos que se nos depara na dor, um dos que mais nos preocupa é o das algias crônicas que conceituamos quando o sintoma dor se apresenta de forma ininterrupta ou intermitente mas com aparições frequentes ou duradouras. Esse tipo de dor, quando não pode ser tratado com anestesia condutiva por diversas razões (por ser difuso, errático, etc.), limita muito nossa possibilidade terapêutica antialgica.

Os analgésicos antitérmicos, derivados do ácido salicílico, da anilina ou da pirrazolona, são geralmente os primeiros medicamentos a que recorreremos. Quando estes deixam de ser úteis, ou não resultam eficazes desde o início, empregamos com muito poucas variantes um recurso heróico: os morfínomiméticos. Estes, conduzem a um estado de estupor que cria uma situação pouco feliz para o paciente, a família e o médico. A sonolência termina por dominar o quadro que logo se agrava com a tolerância e a dependência. Se as algias não são produzidas por uma doença maligna ou quando são produzidas por uma afecção neoplásica que não está em sua fase final, produz-se dano ao indivíduo e a sociedade já que se cai na toxicomania.

Quando as algias difusas e crônicas são produzidas por certas afecções malignas, existe uma medicação de fundo que pode facilitar o tratamento antialgico: os citostáticos. Mas estes não podem ser empregados em todos os tipos de neoplasias nem tão pouco se podem administrar as doses necessárias em todas as oportunidades. O estado do paciente ou sua reação orgânica (leucopenia, plaquetopenia, etc.) com freqüência não o permitem. Além disso, quando o hemograma autoriza, podem surgir outros inconvenientes que os tornam inaplicáveis: astenia, vômitos, etc.

Pelo exposto, ante consultas por casos especiais que não tinham solução com a terapia tradicional, um de nós <sup>(12)</sup> decidiu em 1967 abordar de forma distinta o problema da dor crônica. Começamos seguindo Cossa <sup>(10)</sup> com o emprego de Imipramina (IMI) e depois em princípios de 1972, incorporamos a Desipramina (DMI), conhecendo as vantagens que isto nos daria, ao obter analgesia num paciente vigil e sedado. O tratamento aqui proposto se contrapõe ao emprego de hipnoanalgésico. Estes fármacos antidepressivos quando se empregam no tratamento da dor poderiam ser denominados Agripnoanalgésicos e a técnica em si de Agripnialgesia.

## 2 — Os psicofarmacos para o tratamento da dor.

Todos os antidepressivos tricíclicos (psicoanalépticos, segundo Delay <sup>(11)</sup>) têm uma estrutura química similar. A ação de todos eles é semelhante ainda que não igual nos doentes deprimidos. Estes farmacos apresentam semelhanças em sua composição química (3 anéis e cadeia lateral propilamínica) e em sua ação farmacológica com um dos grupos dos neurolepticos: as fenotiazinas (Fig. 1). A diferença está em que lugar dos 3 anéis hexagonais da fenotiazina, os antidepressivos têm um anel central de 7 carbonos ("epina") que com os 2 anéis benzênicos condensados, constituem a dibenzepina. O anel epínico pode ser eterocíclico, contendo nitrogênio (azepina) ou oxigênio (oxazepina) ou enxofre (tiepina). Os antidepressivos tricíclicos têm os seguintes grupos clínicos bem definidos:

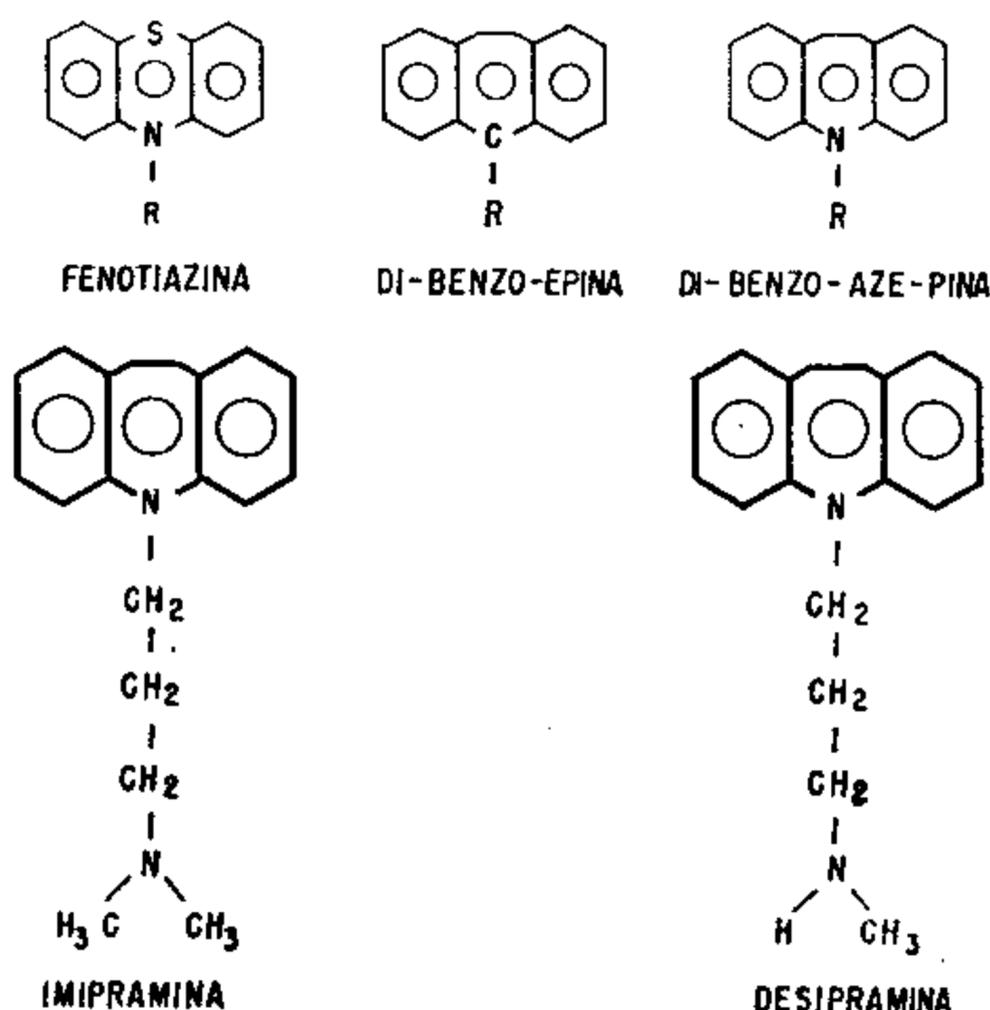


FIGURA 1

a) - Dibenzopinas ou Dibenzocicloheptenos ou Dibenzepinas (Fig. 1); exemplo: amitriptilina, nortriptilina, protriptilina, etc.

b) - Dibenzazepina; ex.: imipramina, desipramina, trimetramina, etc.

c) - Dibenzoxizepina. Ex.: doxepina.

Ocuparnos-emos unicamente dos pertencentes ao grupo dibenzazepina e deles da IMI e principalmente da DMI.

Quimicamente a DMI é a 5-(3-etilampíropil)10, 11-dihidro (5 H) dibenzo(b,f)azepina e a IMI é a 5-(3-dimetilamino-propil)-10,11-dihidro-(5H)-dibenzo(b,f)azepina.

### 3 — *Fisiologia das sinapses do sistema nervoso e farmacologia da IMI e da DMI.*

Para uma melhor compreensão sobre alguns dos efeitos farmacológicos e dos possíveis mecanismos de ação da IMI e da DMI, faremos uma síntese da fisiologia da sinapse do sistema nervoso. Sherrington em 1857 definiu o conceito fisiológico do que se entende por sinapse: zona de contacto especial através da qual se transmitem influências estimulantes ou inibidoras. O conceito anatômico rege-se pela teoria do neurônio de Cajal (1934) (7) pela qual apesar dos neurônios estarem em íntimo contacto não existe continuidade.

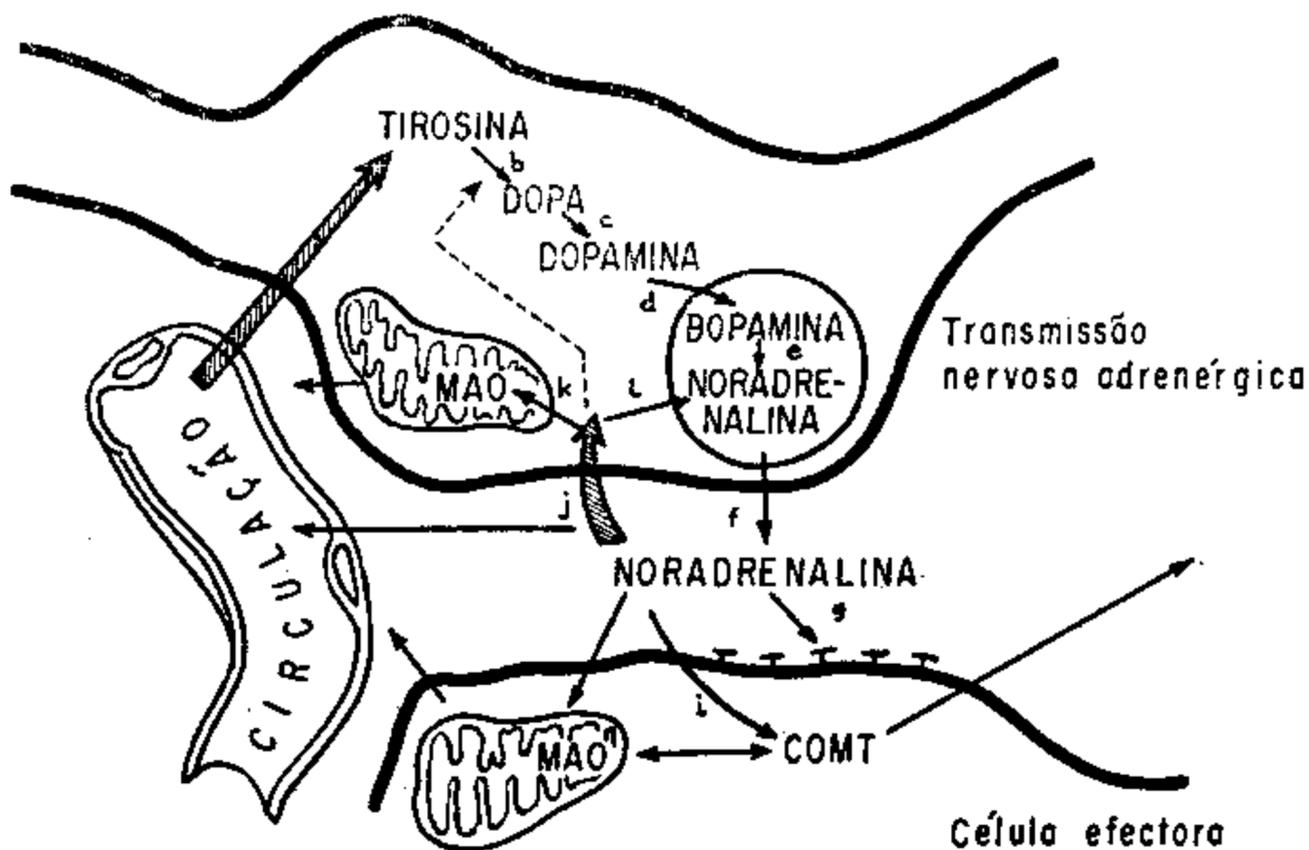


FIGURA 2

Aceitam-se dois tipos de transmissões sinápticas, a elétrica e a química. A elétrica não tem retardo (diferente da química) mas sim direção de impulso. Sua existência foi demonstrada pela primeira vez no gânglio abdominal do caranguejo de rio. A sinapse química é muito mais frequente no sistema nervoso. No que se refere aos contatos funcionais do tipo químico, De Robertis e col. (13) demonstraram em 1954 que nestas terminações pré sinápticas se encontram umas vesículas pequenas que receberam o nome

de vesículas sinápticas e que se encontram apenas de um lado da sinapse outorgando sentido a transmissão nervosa.

A formação e armazenamento dessas vesículas é um processo neurosecretor (14) que se realiza nas sinapses. Por meio de dito mecanismo os precursores do mediador neurohumoral entram nas vesículas e sofrem diferentes etapas metabólicas até chegar ao verdadeiro mediador sináptico, o qual é específico para cada sinapse. Os mediadores sinápticos aceitos na atualidade são: noradrenalina, dopamina, serotonina, histamina, octopamina.

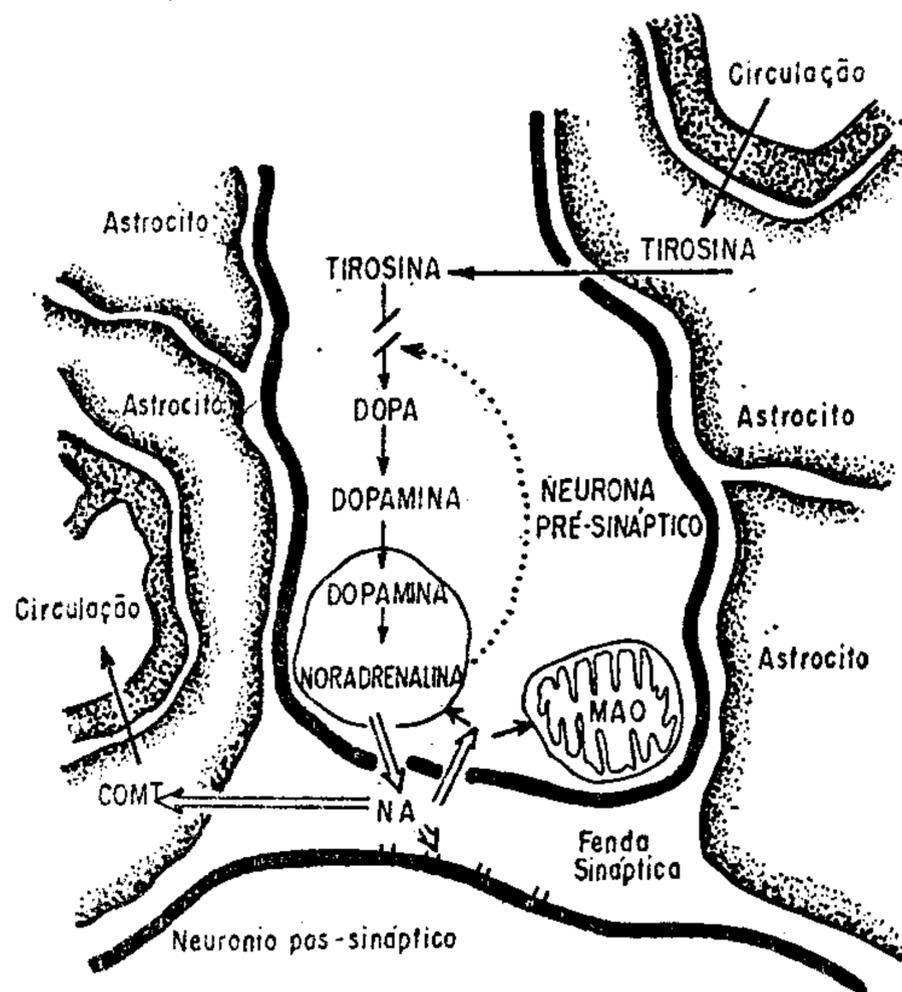


FIGURA 3

Ultimamente foi postulada a feniletilamina (FEA) como agente neurohumoral do sistema nervoso central; possuiria ações estimulantes ergotrópicas pois seria o único mediador químico com efeitos estimulantes sobre a atividade locomotora. (17,19,20,32,33,34). A seqüência de eventos que se produzem numa sinapse noradrenérgica periférica (Fig. 2) é a seguinte: as catecolaminas são sintetizadas a partir da tirosina a qual é captada pela terminação sináptica desde os vasos sanguíneos (a), posteriormente a tirosina é transformada em dopa (Fig. 3) pela enzima tirosina-hidroxilase (b). A dopa-decarboxilase, descarboxila a droga originando dopamina (c); esta última é captada pela vesícula sináptica (d) possivelmente por um mecanismo ativo; dentro desta

vesícula a dopamina se hidroxila por meio da enzima dopamina-beta-hidroxilase formando noradrenalina (e), a qual assim se armazena nos granulos. A síntese de noradrenalina se autoregula: o aumento da concentração desta amina no citoplasma determina uma diminuição da tirosina-hidroxilase.

A noradrenalina é lançada no espaço sináptico (f) por um mecanismo de exocitose (e) o qual ocorre quando o estímulo nervoso chega a terminação. Uma vez liberado o mediador químico, uma parte dele se une ao receptor (g) produzindo assim a transmissão nervosa.

O resto do mediador tem vários destinos: uma parte é depurada pela circulação sanguínea (h), outra parte é destruída pela enzima catecol-o-metiltransferase (i) e o resto que representa a maior quantidade é captado pela terminação sináptica. Este último constitui um importante mecanismo de reserva pois embora uma pequena quantidade seja destruída pela enzima monoamino-oxidase (k) que se encontra nas mitocôndrias, o resto entra nas vesículas sinápticas.

Este é um esquema muito simplificado de uma sinapse noradrenergica e as drogas que se administram podem atuar em níveis distintos (dependendo do tipo de droga administrada) como ocorre com a DMI. Um dos mecanismos de ação consiste em inibir a captação neuronal determinando em consequência um aumento do mediador químico útil sobre os receptores. No sistema nervoso central, em nível sináptico se produzem mecanismos semelhantes mas com algumas diferenças anatômicas fisiológicas e enzimáticas tais como (Fig. 3):

- as células gliais que envolvem as sinapses e neurónos estão em contacto com os vasos sanguíneos por meio dos chamados podócitos (pés sugadores), conformando a denominada “barreira hemato-encefálica”.
- a enzima catecol-o-metiltransferase se encontraria em maior concentração dentro das células gliais ou astrocitos (38).
- a noradrenalina que se encontra na fenda sináptica, seria captada pelos astrocitos (captação extra neuronal) metilando-se em grupo meta por intermédio da catecol-o-metiltransferase.
- possivelmente os receptores adrenérgicos centrais são diferentes aos do sistema nervoso periférico.

Apesar do que já foi dito, não está esclarecido de forma satisfatória o comportamento da IMI e da DMI em nível central. Seu efeito antidepressivo se explicaria pelo aumento da feniletilamina (14,21). Doses de 5 mg/kg de peso de IMI ou DMI elevariam 5 vezes o nível de feniletilamina no cérebro de animais (39). Também é postulado que o efeito se iaria através do bloqueio da captação neuronal de noradrenalina.

Os antidepressivos tricíclicos (2,26) aparentemente não modificam a captação neuronal de dopamina no estriado (núcleo caudado e lenticular). Portanto seu efeito benéfico nas síndromes Parkinsonianas não seria através da dopamina. Em relação aos sistemas serotoninérgicos, os tricíclicos inibem a captação neuronal de serotonina (27).

#### 4 — Ação Farmacológica.

O primeiro antidepressivo tricíclico empregado foi a IMI, descoberta por Kuhn. A característica dos compostos deste grupo é produzir um efeito antidepressivo notável acompanhado de uma sedação suave.

Em farmacologia clínica encontra-se certa relação entre o efeito destes compostos e os neurolepticos fenotiazínicos. Considera-se que estes últimos em pequenas doses também têm o mesmo efeito timoléptico (22). Considera-se a ação timoléptica central uma consequência da estimulação do sistema ergotrópico produzida pela maior ação das catecolaminas, ao estar inibida sua captação (35), ou melhor, em consequência de um aumento da feniletilamina.

O quadro de ação periférica, resulta ser uma mistura de sintomas parassimpáticos e simpáticos. Como sintoma de predominância parassimpática pode-se citar hipotensão ortostática, sudorese, mal estar epigástrico, náuseas e vômitos. Por outro lado produzem secura de boca, constipação, retenção urinária e outros sinais anticolinérgicos.

Não são inibidores da MAO. Seu período de latência é menor que os inibidores da MAO (IMAO) sua ação antidepressiva evidencia-se conforme a via de administração: 24 horas por via venosa, 3 a 4 semanas por via oral, conforme os sintomas que se tomam como parâmetros. Existe incompatibilidade medicamentosa com os antidepressivos IMAO, já que sua associação pode produzir uma intensificação dos efeitos centrais com possibilidade de aparecimento de delírios, hiperpirexia e tremores, quer dizer, um quadro semelhante ao da intoxicação por atropina (22).

Não está descrito hábito nem dependência. Mesmo depois de tratamento prolongado (até dois anos e meio em nossa casuística), a supressão da medicação não produz

nenhum sintoma de abstinência. Pelo contrário, nossa experiência mostrou-nos que nos pacientes que recebiam doses altas de morfinomiméticos (600 mg de pentazocina ou 1200 mg de meperidina e 10 ml de alcalóides totais de ópio diários) a supressão destes narcóticos não produziu síndrome de abstinência. Este fato permitiu-nos sugeri-los como medicação em pacientes que apesar de poder serem beneficiados por anestesia condutiva, por não ter dor, se mostram com disforia e deprimidos por estarem habituados aos hipnoanalgésicos. O primeiro caso de algia crônica tratado por nós foi pelo motivo anteriormente descrito. O efeito anticolinérgico (nicotínico) central, dos morfinomiméticos seria a causa pela qual se produziria a síndrome de abstinência. Segundo Fischer (18), a morfina tem dois efeitos. Um anticolinesterásico, que é duradouro e outro anticolinérgico que é menos prolongado que o anterior. A supressão da morfina ou de similares, produz um desequilíbrio entre o efeito colinérgico e o anticolinérgico que se expressa pela síndrome de abstinência. Quando o paciente é tratado com antidepressivos tricíclicos, seu efeito anticolinérgico (o da IMI ou DMI) não deixa por em evidência o desequilíbrio assinalado e dessa maneira não se manifesta a síndrome de abstinência.

Tanto a IMI como a DMI não inibem a sensação de sono; em alguns casos, pelo contrário, podem induzir um curto período de sonolência. Não inibem a sensação de fome mas a estimulam. Não tendem a aumentar a pressão arterial, podem descê-la.

Como se pode observar a IMI e a DMI têm alguns efeitos opostos aos que produzem os anfetamínicos e similares, já que esses últimos inibem o sono, são anorexigênicos e hipertensores.

Kauman e col. (31) observaram que a DMI é capaz de aumentar a frequência cardíaca. O mecanismo implicado seria a inibição da captação neuronal de NE. Por outro lado, a DMI é capaz de depletar NE, quer dizer que produziria sua liberação a partir dos diversos locais de armazenamento para a fenda sináptica.

Estes antidepressivos não produzem lesão hepática, nem icterícia apesar de casos que levaram a dúvida. São capazes de inibir o metabolismo de algumas drogas a nível hepático (36). A DMI é metabolizada no fígado e aproximadamente 70 por cento é eliminada pela urina. O efeito terapêutico da IMI é mais lento que o da DMI. Isto é compreensível levando-se em conta que seu efeito, ou parte dele, deve-se justamente a um de seus metabólicos: a DMI (Fig. 4). A IMI possui maior efeito timoléptico e ansiolítico que a DMI; a DMI é mais timerética que a IMI.

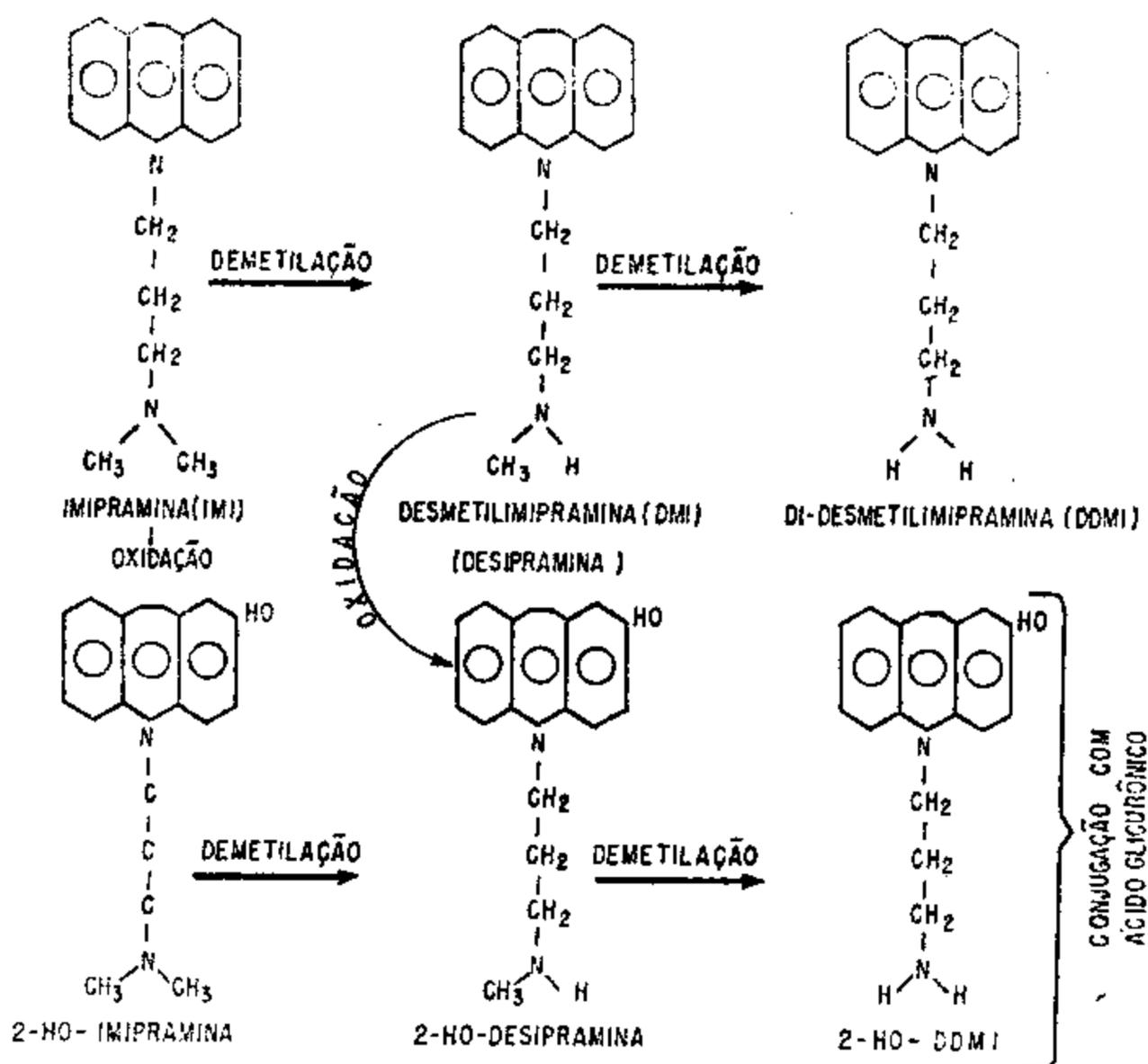


FIGURA 4

Os primeiros casos tratados mostraram a eficácia e utilidade da IMI, mas o período de latência era demasiado prolongado — 5 a 7 dias — para por em evidência seu efeito antialgico. É importante recordar que o paciente com dor é como o dependente de drogas: necessita gratificação imediata; o primeiro, exige que lhe acalmem a dor o quanto antes, o segundo exige a droga com rapidez.

Porisso em princípios de 1972, ante a possibilidade de contar em nosso meio com DMI, decidimos empregar as vantagens que este fármaco poderia trazer para o tratamento antialgico. Pensamos que se a IMI exerce seu efeito ou parte dele através um dos seus metabólicos (a DMI), o emprego desta poderia abreviar o período de latência e além do mais pela possibilidade de que a DMI possa ser empregada por via venosa.

Nossa conjectura viu-se confirmada pelos fatos apontados e pelos achados clínicos.

O objetivo desse trabalho é trazer a consideração a utilidade que os antidepressivos tricíclicos podem prestar no tratamento da dor crônica.

A importância dos achados clínicos foram tão alentadores que pretendemos corroborá-los de forma experimental

em animais. Os resultados obtidos por esta experimentação animal são expostos a seguir deixando-se para a parte final nossa experiência clínica.

## B — EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL

### 1 — EFEITOS SOBRE O SISTEMA NERVOSO.

*a - atividade locomotora em cobaias (com IMI, com DMI, com cloropromazina e mais DMI).*

**Material e Método:** Empregaram-se camundongos albinos machos de 18 a 28 g de peso em grupos de 6 animais por dose. Todas receberam 2 injeções (droga ativa e/ou água destilada). As drogas foram dissolvidas em água destilada e administradas por via peritoneal.

A atividade locomotora foi quantificada no actofotometro de acôrdo com a técnica de Dews (15). Os animais foram individualmente colocados no aparelho e sua atividade foi registrada automaticamente durante 10 minutos. Todos os resultados foram analisados estatisticamente mediante o teste T do Student (5) (Tabela 1).

TABELA I

EFEITO DA DESMETILIMIPRAMINA E IMIPRAMINA SOBRE A ATIVIDADE LOCOMOTORA EM CAMONDONGOS

Grupo n.º	1.ª injeção (1)	Droga mg/kg 2.ª injeção (2)	Atividade X ± S	Significação estatística P 0.005, vs grupo n.º
1	Água destilada	Água destilada	82 ± 5	—
2	Água destilada	Desipramina 6	86 ± 6	7-8
3	Água destilada	Desipramina 12.5	67 ± 6	7-8
4	Água destilada	Desipramina 25	72 ± 7	7-8
5	Água destilada	Imipramina 12.5	102 ± 7	7-8
6	Água destilada	Imipramina 25	81 ± 5	7-8
7	Cloropromacina 2	Água destilada	20 ± 10	1-2-3-4-5-6-8
8	Cloropromacina 2	Desipramina 25	3 ± 2	1-2-3-4-5-6-7

(1) Injeção administrada 30 minutos antes da medida

(2) Injeção administrada 15 minutos antes da medida

**Resultados:** O DMI administrado em doses de 6 a 25 mg/kg não produz alterações significativas na atividade locomotora. A IMI (12.5 e mg/kg) também não determina

modificação em dita atividade. Em animais pré tratados com cloropromazina (2 mg/kg) 30 minutos antes de administrar a medicação, a DMI não foi capaz de antagonizar a depressão provocada por dito neuroléptico; pelo contrário, observou-se uma potencialização do estado depressivo.

Comentário: Em experimentação animal existem diferentes formas de estudar a depressão. Neste trabalho utilizamos o actofotômetro que facilita quantificar a atividade exploratória dos animais. Em estado normal os animais registram uma atividade aproximada de 80 voltas. Dita cifra é menor em animais tratados com drogas depressoras e maior quando se lhes administram drogas estimulantes (ergotóxicas).

Como vimos a DMI não evidencia efeito significativo nos animais eutímicos (não pré tratados). De forma diversa do que ocorre em clínica psiquiátrica, a DMI não é capaz de antagonizar o quadro depressivo produzido pela cloropromazina. Ao contrário a metilamfetamina, sim, tem capacidade de bloquear o quadro da cloropromazina (34). A DMI produz uma potencialização do efeito da fenotiazina. Isto se poderia explicar pela ação inibitória que a DMI exerce sobre o catabolismo de algumas drogas. (36). No momento, não podemos explicar cientificamente os efeitos estando sendo realizados mais experiências para aclarar este problema.

#### b - analgesia

Camundongos e estimulação pelo calor. — Observações realizadas em clínica (9) indicam que a DMI possui efeitos analgésicos significativos. Apresentou-se em consequência a necessidade de realizar um estudo em nível laboratorial, sobre as ações analgésicas desta droga. Com tal finalidade um dos métodos empregados foi o baseado na técnica de Janssen e col (28). Utilizaram-se camundongos albinos fêmeas de 18 a 28 g de peso. O estímulo doloroso consistiu em água quente ( $50 \pm 1^\circ\text{C}$ ) aplicado a cauda do animal.

As não tratadas, reagiram frente ao estímulo com um movimento rápido da cauda (tail withdrawal reflex) nos primeiros 3-5 segundos. Os mesmos animais foram a seguir tratados com as drogas e a resposta ao estímulo medida cada 15 minutos até ao desaparecimento do efeito analgésico. As drogas foram dissolvidas em água destilada e a administração realizou-se por via peritoneal. Para cada dose, utilizaram-se 6 animais.

Resultados: A morfina (4 mg/kg) mostra um potente efeito analgésico; a DMI, a adrenalina e a metilamfetamina

apresentam efeitos analgésicos significativos nesse teste. A DMI eleva o limiar, mas a dose mínima para obter efeito analgésico foi de 12.5 mg/kg. A atropina não modifica o tempo de reação. (Tabela II)

Comentário: Comprovamos experimentalmente que a DMI possui efeito analgésico que comparado com o da morfina, alcança uma potência de 73 sendo o da morfina de 100. O tempo de analgesia foi semelhante com ambas as drogas. Devido a que a DMI possui ações anticolinérgicas, parecemos de interesse comprovar se um anticolinérgico evidenciava algum efeito analgésico. Nossos resultados indicam que a atropina não os possui.

Como a DMI e a metilamfetamina possuem ações analgésicas devemos aclarar que dita ação não está relacionada com a antidepressiva ou a estimulante, respectivamente. A adrenalina, (droga depressora da atividade locomotora) também eleva o limiar da dor. Possivelmente estão em jogo mecanismos adrenérgicos nas vias a dor (24).

#### *c - Estimulação elétrica de um nervo*

Utilizaram-se ratos albinos machos de 150 a 250 grs. de peso. Para cada dose, ensaiaram-se em 6 animais. Por meio de uma intervenção cirúrgica asséptica colocou-se um eletrodo do tipo bipolar para estímulo elétrico no ramo perfurante médio do nervo musculocutâneo externo, ramo do crural. Posteriormente, efetuou-se o fechamento por planos. Os eletrodos foram conectados a um cabeçote que havia sido passado através do tecido subcutâneo até a região dorso-cervical do animal e ali foram fixados aos planos profundos. Uma vez recuperado da anestesia (pentobarbital sódico — 60 mg/kg) cada animal descansou pelo espaço de 7 dias ao término dos quais realizaram-se os estudos correspondentes. Empregou-se para tal efeito um gerador de pulso tipo 161, um gerador de estímulos tipo 162 e um monitor tipo 360 com suas respectivas fontes (Tecktronics).

A frequência de pulso utilizada foi de 10/seg. com 10 m seg. de duração de onda e 5 seg de duração de estímulo. A voltagem empregada oscilou entre 5 e 50 volts

Cada animal em estudo foi colocado em caixas individuais (18 cm x 25 cm x 15 cm) e por meio de um conector unido ao cabeçote do animal enviaram-se os estímulos ao mesmo. Os animais sem tratamento reagiram ao estímulo elétrico com um movimento de defesa característico, com ou sem chido. O limiar para a resposta é de 5-8 volts. Considerando como estímulo limiar a voltagem mínima que produz resposta. Posteriormente a determinação dos limiares de

TABELA II  
ANALGESIA EM CAMONDONGOS SEGUNDO TÉCNICA DE JANSSEN E COL.

Droga	Doses mg/kg	Controle	Efeito máximo	% de aumento do tempo de reação	Duração do efeito	Significância estatística
Água destilada	—	3.3 ± 0.2	3.8 ± 0.8	15	—	—
DMI	12.5	4.1 ± 0.2	5.3 ± 0.2	30	60 min.	P 0.05, P 0.02
DMI	25	4.5 ± 0.3	9.5 ± 0.9	110	105 min.	P 0.02, P 0.001
Atropina	0.5	2.9 ± 0.2	3.2 ± 0.1	10	—	—
Morfina	4	3 ± 0.4	8 ± 1.2	160	105 min.	P 0.02, P 0.01
Adrenalina	0.5	4.1 ± 0.7	7.6 ± 0.6	85	120 min.	P 0.02, P 0.001
Metilamfetamina	2	5.2 ± 0.3	8 ± 0.8	54	105 min.	P 0.05, P 0.02

Os resultados representam o tempo que tardam os animais a reagir (withdrawal reflex) à submersão da cauda em água quente (50°C). Cada número expressa a média (X) de um grupo de seis animais; ± desvio padrão da média. A significância é referida aos valores controle. O aumento do tempo de reação está expressado em % de aumento (referido aos valores controles).

controle injetaram-se as drogas e mediram-se as novas voltagens. Entendemos por analgesia (efeito máximo) e ausência de resposta com estímulos de 50 volts. As porcentagens de efeito máximo obtiveram-se a partir da relação.  $V \times 100/50$ .

As drogas utilizadas foram: cloridrato de morfina e cloridrato de DMI, ambas administradas por via peritonial, diluídas em água destilada e num volume de 0.01 ml/g de peso do animal.

Resultados: (Tabela 3) Os animais tratados com DMI 50 mg/kg apresentaram analgesia (ausência de resposta com 50 v) aos 15 minutos para voltar ao limiar inicial aos 45 minutos aproximadamente. Doses menores não demonstraram efeito. A morfina em dose de 5 mg/kg não evidenciou efeito; com 10 mg/kg o estímulo necessário subiu a aproximadamente 30 volts, o que representa 60 por cento do efeito máximo (50 v). Com doses de 20 mg/kg então obtivemos 100 por cento de efeito máximo.

TABELA III

Droga	mg/kg	Controle (volts)	Voltagem máxima obtida como % Efeito máximo
Água destilada		6 ± 0.4	16% ± 1
Morfina	5	5.5 ± 0.6	15% ± 2
Morfina	10	6 ± 0.5	60% ± 10 (*)
Morfina	20	6 ± 0.4	100% (analgesia) (*)
D M I	25	7 ± 0.5	13% ± 1
D M I	35	6 ± 0.6	14% ± 1
D M I	50	6 ± 0.4	100% (analgesia) ( )

Efeito máximo: 50 volts com analgesia.

Efeitos da morfina e DMI sobre a estimulação elétrica (dor) em rato. Os resultados marcados (\*) foram estatisticamente significativos ( $P < 0.0$ ,  $> 0.001$ ) controle versus drogas. A tabela mostra só os resultados obtidos aos 60 minutos após a injeção de morfina e aos 15 minutos de DMI, por serem os tempos em que o efeito das drogas mencionadas foi maior.

Comentário: Nesta experiência a DMI mostra um grande efeito analgésico com apenas 2.5 vezes a dose de morfina. É importante destacar que se necessita uma dose alta de DMI para se obter efeito já que as doses pequenas não o obtem. Produz-se um efeito de "escape"; que é uma resposta similar a de "tudo ou nada".

A morfina ao contrário, tem um efeito gradual em relação com as doses, seguindo uma curva semi-logaritmica. A dose letal 50 (DL 50) encontrada por nós para do DMI nas ratas é de 67 mg/kg.

## 2 — EFEITO DA DMI SOBRE O APARELHO CARDIOVASCULAR.

### a - pressão arterial em ratos.

**Material e Método:** Os ratos albinas machos de 250-350 grs. foram anestesiados com pentobarbital sódico, 60 mg/kg e atropina 0.1 mg/kg. A artéria femural foi conectada por meio de um cateter a um manometro de mercúrio. A veia femural também foi canalizada e por ela foram injetadas as drogas (0.5 ml/kg) dissolvidas em solução fisiológica. Para evitar a trombose nas conexões os animais foram heparinizados com 10 ug/kg de peso.

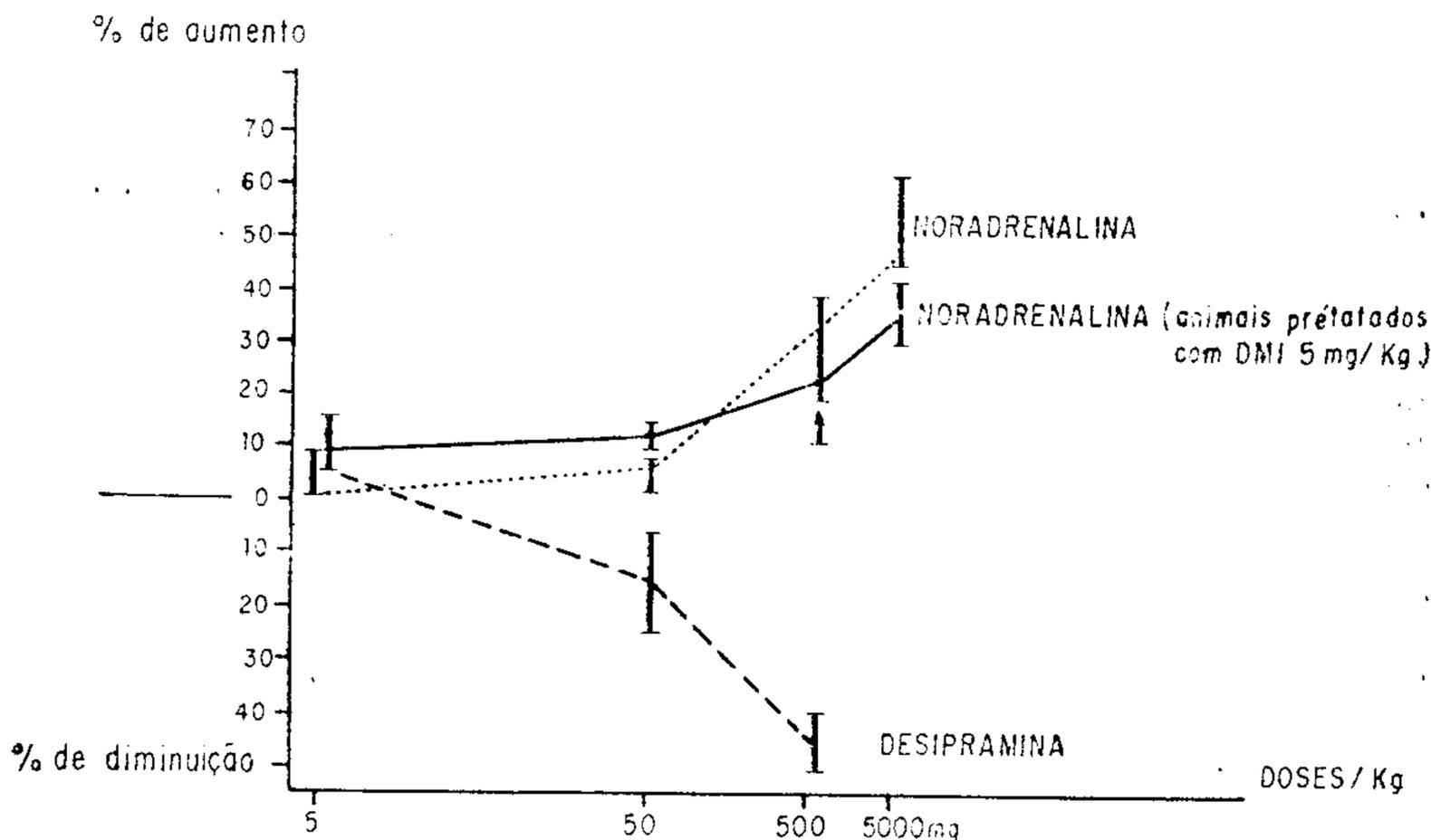


FIGURA 5

**Resultados:** Nesta técnica observou-se que a DMI determina um leve aumento da pressão com doses baixas ao contrário com doses altas produz diminuição da pressão arterial. Nos animais pré-tratados com DMI (15 minutos antes) a noradrenalina (5 gamas por kg.) apresentou 70 por cento do seu efeito máximo pois a DMI bloqueou a noradrenalina; no entanto por sua vez, a DMI potencializou a noradrenalina quando a dose desta última foi baixa (Fig. 5).

Comentários: Nos preparados de pressão arterial a DMI apresentou um efeito duplo em pequenas doses, ligeiramente pressor e em doses maiores um efeito hipotensor.

A primeira ação pode ser explicada por dois mecanismos:

a - um efeito inibitório que a DMI possui sobre a captação neuronal de noradrenalina.

b - pela capacidade que tem esse fármaco para liberar noradrenalina endógena. A explicação do efeito hipotensor seria: a) por um bloqueio adrenérgico alfa competitivo. b) e/ou bloqueio adrenérgico alfa não competitivo, atualmente em discussão (ver mais adiante).

*b - artéria isolada e perfundida*

Material e Método: Coelhos de 2-3 kg foram anestesiados com pentobarbital sódico em dose de 50 mg/kg. A artéria central do dorso da orelha foi exposta e cuidadosamente dissecada. Uma vez ligada proximalmente canulizou-se-a conectando a um sistema de perfusão disposto num banho de órgão isolado. Uma válvula redutora que permite um fluxo constante de 6 ml por minuto, divide o sistema em duas partes: um setor de alta pressão determinado pela coluna líquida e outro em que a pressão varia de acordo com a resistência oposta pela artéria. As variações de pressão foram registradas por intermédio de um manômetro de mercúrio. O líquido de perfusão empregado foi o de McEwen a temperatura de 37°C e a oxigenação foi mantida com uma mistura de 95 por cento de O<sub>2</sub> e 5 por cento de CO<sub>2</sub>.

As drogas foram administradas por um intermediário de borracha, a noradrenalina foi dissolvida em ácido clorídrico 0.02N e a DMI em solução fisiológica; o volume de injeção era de 0.2 ml.

Os resultados estão expressos na figura 6.

Comentário: nesta preparação isolada a DMI bloqueia o efeito vasoconstritor da noradrenalina (16,40). Este achado permite explicar alguns dos efeitos ao nível de órgãos com inervação tônica, como seja o leito vascular, nos quais seriam liberadas continuamente quantidades de noradrenalina para a fenda sináptica. O bloqueio do efeito vasoconstritor da noradrenalina por parte da DMI, seria o responsável pela hipotensão produzida ao se administrar esta droga em doses altas. Hardina e col. (25) afirmam que dito efeito se produziria através o cálcio, seja interferindo na passagem deste íon pela membrana ou competindo com ele ao nível de um hipotético receptor intracelular. Ao contrário um autor, Toda (40), expõe que não seria devido ao antagonismo do cálcio,

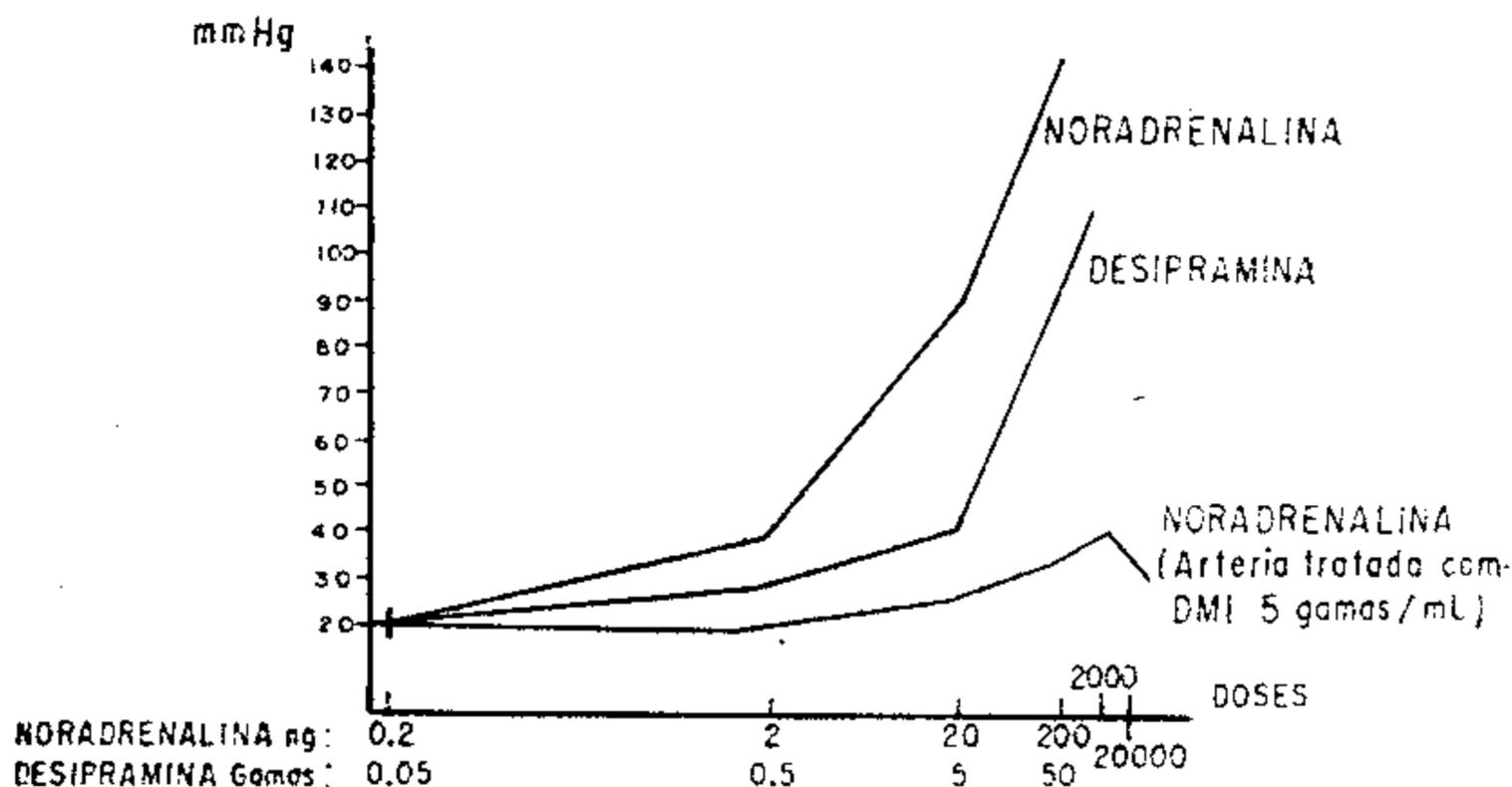


FIGURA 6

mas acrescenta que tão pouco pode explicar-se pelo efeito adrenolítico alfa.

### 3 — CONCLUSÕES GERAIS DA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL.

A DMI e a IMI não produzem alterações significativas na atividade locomotora das cobaias quando administradas isoladamente. Se se associa a clorpromazina, potenciam o efeito depressor desta; quer dizer, não revertem o efeito depressor da clorpromazina.

A atividade analgésica da DMI empregando a técnica de Janssen (28), 25 mg/kg alcança aproximadamente 70 por cento do efeito da morfina na base de 4 mg/kg. A adrenalina (0.5 mg/kg) e a metilamfetamina (2 mg/kg) tem também um efeito analgésico enquanto que a atropina (0,5 mg/kg) não evidencia efeito antialgico. O tempo de duração da analgesia com DMI (105 minutos) é similar ao da morfina.

Na técnica de estimulação elétrica de nervo em ratos, com 50 mg/kg de DMI o efeito se equipara ao obtido com morfina 20 mg/kg. Contudo com doses menores (25 e 35 mg/kg) para esta técnica não houve efeito analgésico.

A DMI em doses de 5 mg/kg em ratos manifesta um grande efeito hipotensor. Na artéria isolada da orelha do coelho, a DMI é capaz de bloquear o efeito vasoconstritor da noradrenalina.

Portanto a DMI apresenta-se nessas preparações como uma droga que não modifica a atividade locomotora, que tem efeito analgésico importante e que é capaz de baixar a pressão arterial.

### C — EXPERIÊNCIA CLÍNICA

#### 1 — *Material*

Os pacientes tratados foram num total de 52 e os que padeciam de algias não neoplásicas foram 9 (Tabela IV); o resto, ou seja 43 (Tabela V) tinham dores por afecções neoplásicas inversas.

TABELA IV

#### ALGIAS POR AFECÇÕES NÃO NEOPLÁSICAS

N.º dos casos	N.º de pacientes	Sexo
1 — Nevralgia do trigêmio (2 anos e 1/2 de evolução) ..	1	M
2 — Neurite pós herpes zoster (2 anos de evolução) ..	1	F
3 — Rectite actínica (morfinômana-primeiro caso tratado) .....	1	F
4 — Aracnoidite .....	1	F
5 — Neurite degenerativa (sem diagnóstico etiológico), 6 meses sem deambular — depois de 3 meses de tratamento reinicia a mobilização .....	1	F
6 — Artrite reumatoide severa (com marcadíssima insônia) diabética .....	1	F
7 — Artrose generalizada de coluna (deambula ao 15.º dia — depois de 8 meses de imobilização) .....	1	F
8 — Hernia do 5.º disco lombar (duas intervenções cirúrgicas em um ano — aracnoidite) .....	1	F
9 — Neurite luética .....	1	M
	7F + 2M	
	Total .....	9

#### 2 — *Esquema Terapêutico*

Se bem que a dosificação dependa da resposta individual, exporemos 3 esquemas que podem servir de base.

a) Emprego da desipramina. — Começa-se com 50 mg de DMI dissolvidos em 250 ou 500 ml de glicose a 5 por cento, ou Ringer, ou Ringer com Lactato. O gotejamento venoso deve ser efetuado entre 45 e 120 minutos. Diariamente deve-se incrementar 25 mg até chegar no 3.º dia na dose total de 100 mg. Continua-se com 100 mg até o 10.º dia, quando então se prossegue com 150 mg diários por via intramuscular, em duas injeções diárias (manhã e tarde) de 75 mg cada, até completar 3 semanas. Depois da 3.ª semana,

TABELA V

## ALGIAS POR AFECÇÕES NEOPLÁSICAS

	N.º de Pacientes	Sexo
Neoplasias de mama com metástases múltiplas .....	18 (Casos 10 ao 27)	F
Neoplasia de pulmão com metástases .....	10 (Casos 20 ao 37)	M
Miosarcoma .....	2 (Casos 38 e 39)	M
Metástases por neoplasias não diagnosticadas .....	2 (Casos 40 e 41)	FM
Neoplasia da boca .....	3 (Casos 42, 43, 44)	M
Câncer de esôfago .....	1 (Caso 45)	M
Tumor de Wilms .....	1 (Caso 46)	M
Neoplasia de pâncreas .....	1 (Caso 47)	M
Câncer de estômago .....	1 (Caso 48)	M
Tumor primitivo de vértebra .....	1 (Caso 49)	F
Câncer de próstata com metástase .....	1 (Caso 50)	M
Câncer de sigmoide e de vulva e radionecrose .....	1 (Caso 51)	F
Neoplasia de bexiga com metástase no reto .....	1 (Caso 52)	F
	22F + 21M	
Total .....	43	

deve-se administrar 150 mg diários por via oral, em doses fracionadas, como terapêutica de manutenção.

b) Emprego da imipramina. — Começar com 50 mg por dia distribuídos em 2 injeções diárias (manhã e tarde) de 25 mg cada uma por via intramuscular. No 3.º e 4.º dias, 100 mg diários distribuídos em 2 injeções de 50 mg cada. Desde o 5.º dia até que se completem 3 semanas, administrar 150 mg diários em 2 injeções de 75 mg cada uma. A seguir, continua-se com 150 mg diários por via oral distribuídas em intervalos espaçados no dia.

c) Emprego da DMI e IMI associadas. — Nos primeiros 5 dias DMI por via venosa. Desde o 5.º dia alternar DMI por via venosa com IMI por via intramuscular. Ao 10.º dia, suspender a DMI venosa e continuar somente com imipramina por via muscular até completar 3 semanas, seguindo-se então com IMI ou DMI por via oral.

Esse esquema pareceu-nos o mais eficiente. Esta observação clínica é confirmada experimentalmente (29) já que se encontrou que a concentração cerebral de IMI aumentou quando os ratos foram pré-tratados com DMI. Além disso a concentração de DMI no cérebro e no plasma foi mais alta que a soma das concentrações obtidas depois das administrações de DMI ou IMI em separado.

Qualquer dos esquemas descritos podem ser completados. Nos primeiros dias (3 ou 4) de tratamento é conveniente ainda que não imprescindível administrar um neuroléptico. Nós, usamos a clorpromazina (12.5 mg) ou a levomepromazina (2 a 5 mg), por via oral e a noite. Sua fina-

lidade é evitar o possível aparecimento de sintomas de excitação e também facilitar a restauração do sono. Embora preferimos a levomepromazina por seu maior efeito antiálgico, esta é capaz de produzir mais tonteiras que a clorpromazina. Apesar das doses aconselhadas serem pequenas, mesmo assim tivemos que diminuir-las em muitas oportunidades. Tendo-se em conta sempre o quadro clínico, não há inconvenientes em substituir-se os neurolépticos antes mencionadas por um tranquilizante do tipo benzodiazepínico.

### 3 — *Resultados*

Em 85 por cento dos casos os resultados foram excelentes, sendo assim considerados quando a melhoria do sintoma dor foi evidente. Esta evidência se manifestou também na eliminação total ou na notória diminuição dos analgésicos.

O que foi dito, é exemplificado por 2 casos. O caso n.º 28 em que se reduziu de 600 mg diários de pentazocina, ao iniciar o tratamento, para 30 mg diários. Esclarecemos que para chegar a essa dose, foram necessários 2 meses de tratamento (paciente vivo ainda). O caso n.º 30, de 1200 mg de meperidina e 8 a 10 ml de alcalóides totais do ópio (pantopon) diários, quer dizer entre 20 a 25 "ampolas" cada 24 horas ao começar o tratamento, chegou-se a suspensão total da referida medicação. Depois de 30 dias sem dor, e sem hipno-analgésicos, foi necessário administrar 1 ml de pantopon diário devido a dor intensa do hipocôndrio direito pelo aparecimento brusco de volumosas metástases hepáticas nos últimos 8 dias de vida. Note-se que se houvesse sido seguido o tratamento inicial o paciente haveria de receber mais ou menos 36.000 mg de meperidina e 300 ml de pantopon além de alguns fenotiazínicos (clorpromazina e promazina) que se administravam para a sinergia dos agentes anteriores. Com o nosso esquema terapêutico consegue-se a suspensão imediata de todos os analgésicos.

Os melhores resultados foram obtidos em mulheres sendo que as algias por metástases devidas a neoplasias de mama, foram as que melhor responderam. Nos casos em que o tratamento fracassou, tratavam-se de pacientes do sexo masculino. As algias por metástase ósseas (câncer do pulmão) em geral foram as mais rebeldes.

Em 5 por cento os resultados foram parcialmente eficientes. A analgesia perdurou por algumas horas após a administração venosa de DMI. Em alguns casos obtivemos 9 horas de analgesia após 100 mg de DMI por via venosa.

Em 10 por cento o fracasso foi evidente. Não pudemos assegurar, embora suspeitar, que alguns desses casos possam ter sido devidos a doses insuficientes. Já foi demonstrado por Alexanderson <sup>(1)</sup> que o que importa é o nível plasmático constante que se obtem, que embora esteja em relação com a dose, as características individuais fazem com que em pacientes semelhantes, doses iguais não significam a obtenção de um nível sanguíneo útil.

#### 4 — *Comentários*

Observamos nos casos tratados os seguintes elementos.

a - Dor. — Nos casos tratados com IMI por via muscular, a dor foi subestimada ou diminuiu de forma evidente entre o 3.<sup>o</sup> e 4.<sup>o</sup> dia. Em 80 por cento dos casos, desapareceu ou tornou-se tolerável do 5.<sup>o</sup> dia em diante. Com o emprego da DMI por via venosa, em 50 por cento dos casos, o efeito analgésico foi evidente de imediato e perdurou entre 1 hora e meia e 9 horas. Este efeito analgésico imediato observa-se também na experimental animal. O tempo de analgesia vai se prolongando com a reinteração da administração. Na primeira aplicação pode durar 1 hora e na quarta 9 horas.

É oportuno assinalar que a manifestação mais evidente de analgesia imediata, observamos num caso tratado por nevralgia do trigêmio. O paciente depois que se administrava a infusão, assinalava: "parece impossível que esteja sem sentir dor, é como se uma mão me houvesse retirado a dor. Esta sensação durava no começo do tratamento, 1 e meia a 2 horas, até que veio a se estabelecer a analgesia duradoura. Isto nos permite asseverar que a DMI possui ação analgésica, embora porisso não possamos descartar a importância do fator psicológico. Neste caso em especial a DMI permitiu-nos obter a confiança de um paciente que há 2 anos e meio vivia permanentemente com dor. Esta confiança que nasceu da melhoria obtida, facilitou-nos a realização de um exaustivo estudo buco-dental (as crises haviam aparecido após a extração do 3.<sup>o</sup> molar inferior direito). Uma tomografia do conduto dentário evidenciou pequenos sequestros que atuavam como "espinha irritativa". Sua melhora foi tão notável que após 3 meses de iniciar o tratamento medicamentoso o paciente se convenceu que era conveniente realizar uma intervenção cirúrgica para extrair os sequestros. A intervenção foi feita com êxito e a evolução do paciente excelente.

Em 4 casos observamos que, uma vez suprimido o tratamento após tempo prolongado, (6 meses a 2 anos), perdurou

a analgesia. A duração desta analgesia pós tratamento, chegou a 3 meses num caso até que houve o óbito e outro que tem mais de 5 meses sem medicação. Em outros 2 casos o período foi menos de 2 meses, pois os pacientes faleceram neste lapso. Não encontramos, explicação satisfatória para esta analgesia prolongada.

Não podemos comparar nossos resultados com os obtidos por outros autores. Araujo (4) obteve bons resultados empregando doses diferentes das usadas por nós. Os fracassos notados por Delorme e col. (12) escapam a nossa consideração por tratar-se de pacientes com características especiais e desconhecimento de nossa parte do esquema terapêutico usado. Nossa experiência indica que após a administração de DMI e IMI houve sempre diminuição na necessidade de qualquer tipo de analgésico.

b - Sono. — O sono regulariza-se de maneira ótima entre o 4.º e o 6.º dias. Neste sintoma torna-se manifesto mais do que noutros, os fatores pessoais e ambientais. O paciente com insônia geralmente tem medo, o que tem dor frequentemente tem medo, o que se torna mais notório a noite. Por isso, a insônia deve ser corrigida, já que ao desaparecer ou mitigar a dor renasce o otimismo, some o medo e se restabelece o sono. Para facilitá-lo, nos primeiros dias de tratamento administramos a noite por via oral, pequenas doses de um neuroléptico ou então um benzodiazepínico que podem ser suprimidos após o 5.º dia, ainda que não sejam inconveniente em prosseguir na sua administração. Se bem que consideremos mais efetiva a levomepromazina, por seu maior efeito antiálgico também observamos uma incidência maior de tonteiras do que quando se administra a clorpromazina.

Com o restabelecimento do sono, no ambiente familiar diminui a ansiedade, e todos dormem melhor, evidenciando que compartilham com a melhoria. Deve-se notar, que existe evidência de que a DMI e a IMI aumentam a potência dos barbituratos (36), fato que pensamos ser válido até que se mostre o contrário, para qualquer outra droga que se associe com estes antidepressivos. Em nenhum caso a atividade onírica foi modificada.

c - Appetite. — os casos em que existe anorexia o apetite reaparece francamente ao 5.º dia. Pacientes que tomavam apenas líquidos começam a incorporar sólidos a sua alimentação. Outros, aumentam o número de refeições de 2 a 4 ou 5 diárias. Em todos os pacientes constata-se que começam a pensar em sua alimentação, fato que suplanta a reiterada recusa da mesma e que constituía a regra.

Quando se faz a medicação por via oral, a tolerância gástrica da mesma foi excelente.

d - Deambulação. — O efeito timerético dos antidepressivos é dos primeiros que se manifestam. Os pacientes com possibilidades de deambular fazem-no a partir do 5.º dia e geralmente de forma espontânea. Conseguimos deambulações depois de 6 meses de acamados. Em alguns, ela se manteve até 2 dias antes da morte. N outros obteve-se a mobilização de forma intermitente. Esta limitação da deambulação foi pelas complicações da patologia de base e não pela dor (ex: dispnéia, derrame pleural, edemas, lesão vertebral grave, etc.).

e - Comportamento. — O comportamento do paciente muda de forma substancial; é outra atitude, outra conduta. Algumas vezes é fácil de comprovar e outras se expressa num comportamento diferente que nem mesmo a família pode descrever, mas que o percebe como mudança benéfica. O paciente se torna mais otimista, e seu temor fica atenuado ou desaparece. Há mais disposição para tratamentos complementares; renascem esperanças, elaboram-se projetos; toma participação ativa no meio ambiente. Todas essas mudanças de atitudes, são favorecidas pelo efeito ansiolítico que possuem as drogas.

## 5 — *Efeitos Indesejáveis*

Os efeitos indesejáveis, embora existentes, nunca foram motivo que obrigassem a suspender o tratamento. Efetuamos em poucos casos (2) um reajuste na dose que como se compreenderá consistiu em sua diminuição. Os efeitos indesejáveis observados por nós e consignados por ordem de frequência foram os seguintes: sequeira de boca, constipação, sudorese, taquicardia, ondas de calor, rigidez muscular, contrações isoladas de grupos musculares, hipotensão arterial. Os dois primeiros evidenciaram-se sempre, enquanto que os outros manifestaram-se com menor frequência.

## 6 — *Indicações*

a - *Algias crônicas neoplásicas* (com ou sem metástases).

- que não possam ser tratadas por anestesia condutiva.
- que só respondem aos hipnoanalgésicos.
- que o paciente tenha dependência aos hipnoanalgésicos.
- que a afecção deva ser tratada com rádio e/ou cobaltoterapia.

- que se necessite tratar com citostáticos.
- que não tolere ou resulte ineficaz o tratamento com citostáticos.

b - *Algias crônicas não neoplásicas.*

- que não possam ser tratadas por anestesia condutiva.
- que só respondam aos hipnoanalgésicos.
- que não respondam a tratamentos convencionais. (diatermia-ultrassom — imobilização da zona infectada, etc.).
- que a afecção não tenha solução cirúrgica.
- que tendo solução cirúrgica não possa ser feita a operação (artrose de quadril, hérnia de disco, etc.).

c - Dos grupos a e b que possam ser beneficiados por anestesia condutiva mas o paciente:

- está recebendo morfina ou similares.
- apresenta modificações do comportamento.
- tem a mobilização comprometida.

## 7 — *Contraindicações*

Quando se empregam a DMI e a IMI para o tratamento de algias provocadas por neoplasias, não há contra-indicações absolutas. Estas, são relativas e ditadas pelo prognóstico da lesão e a consequente avaliação entre o dano potencial e os benefícios que o tratamento pode ocasionar. Para a eventual circunstância em que se devem administrar DMI e IMI como tratamento antiálgico em afecções não neoplásicas, deve-se ter em conta o efeito anticolinérgico de ambas as drogas nas seguintes afecções e/ou circunstâncias: glaucoma; síndrome pilórica; insuficiência cardíaca com arritmia importante; hipovolemia; período de recuperação de infarto do miocárdio; pacientes que estão tomando IMAO (esperar pelo menos duas semanas após suspensão desta medicação); prostatismo, hipertrofia de próstata.

## 8 — *Conclusões*

a- A DMI e a IMI (antidepressivos tricíclicos) são dois agentes farmacológicos a mais a serem incorporados na terapêutica da dor.

b - Solucionam-se problemas que não tinham resposta tão adequada até o momento como as apresentadas. Apesar disso devem seguir sendo investigadas.

c - Permitem-nos empregar uma concepção distinta ao enfoque antiálgico tradicional. A agripnialgesia substitui a hipnoanalgesia. A vigília (com sedação) é o que predomina.

d - Não podemos assegurar que seu efeito se deva a modificação do comportamento em relação com a dor ou a uma ação analgésica central e/ou periférica. O mais provável é que seja a associação de todos os fatores. O que asseguramos é que o fator psíquico não é um fator único. Que há analgesia ficou demonstrado nas observações clínicas e na experiência animal.

e - Quanto mais precoce é o início do tratamento mais eficiente é o resultado. Também é evidente que a espetacularidade é maior quanto mais deambulou o paciente e quanto mais tempo padeceu.

f - O tratamento deve ser iniciado por via parenteral, não sendo eficiente ou fracassa se iniciado por via oral.

g - O tratamento fracassa se for interrompido ou se for retomado com o mesmo esquema que se empregava no momento de sua interrupção. Deve-se reiniciá-lo como se nada houvesse sido feito.

h - A necessidade de se empregar a via parenteral pode parecer um inconveniente, mas isso é de pouca valia.

i - Em todos os pacientes com algia crônica, são úteis os efeitos timoléptico, ansiolítico e timerético.

j - Os efeitos indesejáveis mais freqüentes, mas de pouca importância, são: boca seca, constipação, sudorese, tonteadas.

k - Não é um tratamento caro; fato que é importante já que esses pacientes geralmente estão economicamente "fundidos".

l - Na maioria das circunstâncias evita-nos empregar morfínicos. O pior dos casos, retarda o seu emprego e diminui as doses efetivas necessárias de qualquer tipo de analgésico.

m - No tratamento das algias crônicas não deve ser esquecida a pluricasualidade pelo que o paciente deve ser tratado de modo multifacetário, quer dizer, com um enfoque bio-psico-sócio-cultural.

#### AGRADECIMENTO

Agradecemos a Produtos Marxer, Laboratórios BAGO SASIFA M.S. por ter-nos fornecido o material medicamentoso (Dezipramina-Nebril(R)).

## SUMMARY

## AGRIPNIALGESIA IN THE TREATMENT OF PAIN

Antidepressive drugs imipramine and/or desipramine were used in 52 patients with intractable pain (43 with malignancies and 9 non malignant) in a special treatment scheme that was called agripnialgesia (analgesia without sleepness).

A review of the physiology of central nervous system synapses was done as well as the pharmacological aspects of the antidepressive tricyclic drugs imipramine and desipramine compared with phenothiazine drugs.

Three groups of animal experiments were done in mice, rats and guinea-pigs to evaluate the antidepressive and analgetic effects. The influence of these drugs on blood pressure was compared with phenothiazine derivatives.

The best approach was the combined use of intravenous desipramine in increasing doses (25 to 100 mg in 500 ml of 5% glucose) until the 5.<sup>o</sup> day, then daily 75 mg in two injections of imipramine by intramuscular route and 100 mg of intravenous desipramine. Following the 10.<sup>o</sup> day the maintenance is with oral use of the drugs.

Analgesia begins to appear in the 4.<sup>o</sup> day of treatment permitting to withdraw narcotics. Sleep and tranquility was improved and maintained with the addition of small doses of clorpromazine (12.5 mg) or levomepromazine (2 to 5 mg) at night.

Indications and relative contra-indications of the procedure are analysed as well as side effects.

This new approach of pain therapy seems promising and needs more investigation.

## REFERÊNCIAS

1. Alexanderson B, Sjoqvist F — Individual differences in the pharmacokinetics of monomethylated tricyclic antidepressants: role of genetic clinical importance. *Drug metabolism in man*. Ann New York Acad Sci 179:740, 1971.
2. Axelrod J — Noradrenaline: fate and control of its biosynthesis. *Sci* 173:598, 1971.
3. Axelrod J, Wenshilboum R — Catecholamines. *New Engl J Med* 287:237, 1972.
4. Araujo C A — La sedación del dolor del cáncer del pulmón. *Día Méd* 37: 1306, 1965.
5. Bancroft H — Introduction to biostatistics. Ed Hoeber Harper, New York, 1957.
6. Bowman W C, Rand M J, West G B — Farmacología. Ed española Jims, Barcelona, 1970.
7. Cajal S R — Les preuves objectives de l'unité anatomique des cellules nerveuses. *Trab Inst Cajal Invest Biol Madrid* 24:1, 1934.
8. Carisson A, Corrodi H, Hokfelt T — *Europ J Pharmacol* 5:357, 1969.
9. Ceraso O L — Tratamiento con desipramina de las algias incoercibles. *Comunicación N.º 20, Primeras Jornadas Argentinas sobre Desipramina*. S C de Bariloche, 1-4 de noviembre, 1972.
10. Cossa P — Tratamiento del dolor con Trofanil Documenta Geigy. *El problema del dolor*. 8, 1965.
11. Delay J P, Deniker P — *Methodes Chimiotherapiques en psychiatrie*. Masson et Cie., París, 1961.
12. Delorme J C, Delorme R J — Tratamiento de las algias cancerosas. *Rev Arg Anest* 28:46, 1970.
13. De Robertis E, Bennet H S — Some features of the submicroscopic morphology of synapses in frog and earthworm. *Fed Proc* 13:47, 1954. *J Biophys Biochem Cytol* 1:47, 1955.

14. De Robertis E — Aspectos histofisiológicos de la transmisión de estímulos en el sistema nervioso. Función de las vesículas sinápticas. Triángulo 5:76, 1961.
15. Dews P B — Measurement of influence of drugs on voluntary activity in mice. *Brit J Pharmacol Chemother* 8:46, 1953.
16. Fernández Pardal M M, Fernández Pardal J — López C — Primeras Jornadas Argentinas sobre Desipramina. Comunicación N.º 2. S C de Bariloche, 1-4 de Noviembre, 1972.
17. Fischer E — Monoamine Oxidase Inhibitors. *Lancet*, 2:245, 1965.
18. Fischer E — Comunicação pessoal.
19. Fischer E, Ludmer R I, Sabelli H — The antagonism of phenylethylamine to catecholamines on mouse motor activity. *Acta Physiol. Lat Amer* 17:15, 1967.
20. Fischer E, Saavedra J M, Heller B — Effects of catecholamines, adrenergic substances and their blocking agents on the searching behaviour of mice. *Arzneim Frosch (Drug Res)* 18:780, 1968.
21. Fischer E, Spatz H, Heller B, Reggiani, H — Phenethylamine content of human urine and rat brain, its alterations in pathological condition and after drug administration. *Experientia* 28:307, 1972.
22. García Vadecases F — *Farmacología Experimental y Terapéutica General*. Salvat 5.ª ed Barcelona, 1970.
23. Glowinski J — New aspects of storage and release mechanisms of catecholamines. Ed Shümann, H J Kroneberg, G Springer, 1970.
24. Heller B, Saavedra J M, Fischer E — Influence of adrenergic blocking agents upon morphine and catecholamine analgesic effect. *Experientia* 24:804, 1968.
25. Hrdina P D, Ling G M — Studies on the mechanism of the inhibitory effect of desipramine on vascular smooth muscle contraction. *J Pharmacol Exp Therapeutics* 173:407, 1970.
26. Iversen L L — Catecholamine uptake processes. *Brit Med Bull* 29:130, 1973.
27. Jaime Etcheverry G, Zieher L M — Ultrastructural cytochemistry and pharmacology of 5-hydroxytryptamine in adrenergic nervous endings. III: Selective increase of nor-epinephrine in the rat pineal gland consecutive to depletion of neuronal 5-hydroxytryptamine. *V Pharmacol Exp Ther* 178:42, 1971.
28. Janssen P J, Niemegeers C J E, Dony J G H — The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesic on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats. *Arzneim Frosch (Drug Res)* 13:502, 1963.
29. Jori A, Bernardi D, Muscettola G, Garattini S — Brain levels of imipramine and desipramine after combined treatment with these drugs in rats. *Europ J Pharmacol* 15:85, 1971.
30. Juri E — La terapéutica del dolor en cancerología. *Día Méd* 36:812, 1964.
31. Kaumann A, Basso N, Aramendia P — The cardiovascular effects of desmethyl-imipramine and guanethidine. *J Pharm Exp Therap* 147:54, 1965.
32. Saavedra J M, Fischer E — Antagonism of  $\beta$ -phenylethylamine derivatives and serotonin blocking drugs upon serotonin, tryptamine and reserpine behavioral depression in mice. *Arzneim Frosch (Drug Res)* 20:952, 1970.
33. Saavedra J M, Heller B, Fischer E — Antagonistic effects of tryptamine and  $\beta$ -phenylethylamine on the behaviour of rodents. *Nature* 226:868, 1970.
34. Saavedra J M, Fernández Pardal J — Efectos estimulantes de la beta-feniletilamina. *Soc Arg Biol* 46:9, 1970.
35. Schildkraut J J, Schanberg S M, Breese G R, Kopin I J — Norepinephrine metabolism and drugs used in the affective disorders: a possible mechanism of action. *Amer J Psychiat* 134:600, 1967.
36. Shah H C, Lal H — The potentiation of barbiturates by desipramine in the mouse: mechanism of action. *Amer J Psychiat* 179:404, 1971.
37. Sherrington G S — The central nervous system, in Sir Michael Foster. «A Textbook of Physiology». 7.ª ed Macmillan, London, 1897.

38. Silberstein S D, Shein H M, Brev K R — Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase activity in cultures rodent astrocytoma cells Res 41:245, 1972.
39. Spatz J G, Spatz N G de — Efecto de la desipramina sobre el contenido de feniletilamina en cerebros de ratas. Comunicación N.º 4, Primeras Jornadas Argentinas sobre Desipramina. S C de Bariloche, 1-4 Noviembre de 1972.
40. Toda N — Influence of cocaine and desipramine on the contractile response of isolated rabbit pulmonary arteries and aortae transmural stimulation. J Pharmacol Exp Ther 179:198, 1971.



## **XV CONGRESSO ARGENTINO DE ANESTESIOLOGIA**

**Buenos Ayres 31 de Agosto à 3 de Setembro de 1975**

**Informações: Dr. Jaime Wikiwski — *Presidente***

**Terrero, 411**

**Buenos Ayres — Rep. Argentina**