

SUBSTÂNCIAS ANALÓGAS A MORFINA (*)

PROF. DR. J. W. DUNDEE (**)

AP2610

Estudo realizado sobre as ações dos compostos substitutos da morfina, com menor possibilidade de criação de vício e de toxicidade sistêmica. A Nalorfina, antagonista da depressão respiratória por narcóticos, apresenta grande incidência de efeitos psicotomiméticos; a pentazocina, em doses de 30-40 mg, só raramente apresenta essas reações, mas os outros efeitos comuns aos opiáceos, como náuseas, vômitos, também, estão presentes. Considerações são feitas em relação à Heroína, (que parece merecer maiores estudos principalmente nos casos de dor por infarto do miocárdio), Metadona, Petidina, comparadas com a Morfina.

Apesar de sua antiguidade a morfina, provavelmente, é ainda a droga mais amplamente usada para aliviar a dor intensa. Este efeito quer seja obtido pelo aumento do limiar da dor ou por alterar a resposta do paciente à dor, se acompanha frequentemente por efeitos colaterais intensos que podem em algumas ocasiões, superar sua ação analgésica. Muitos substitutos para a morfina têm aparecido podendo serem incluídos no grupo de opiáceos semi-sintéticos (dihidro-morfinona, oximorfona) ou nos analgésicos narcóticos sintéticos. Este último grupo compreende:

- Morfinanos e benzomorfinanos — racemorfan, levorfanol, fenazocina, pentazocina
- Derivados da difeniheptana — metadona, dipipano-na, dextromoramida.
- Derivados da piperidina — meperidina, anileridina, priminodina, alfaprodina, fencoperidina, fentanil.

(*) Apresentado na Discussão em Painel Sobre Dor. Realizado no XI Congresso Argentino de Anestesiologia, e IX Congresso Latino-Americano, Novembro de 1967, Buenos Ayres, Argentina.

(**) Professor de Anestesiologia da Queen's University, Belfast, Irlanda do Norte.

Nem tôdas as drogas acima mencionadas existem em todos os países e mais do que considerar as drogas individuais, propomo-nos a observar duas razões principais para a necessidade de substitutos da morfina e verificar quais foram os progressos que ocorreram neste setor. As vantagens propostas para o aparecimento de novos compostos podem ser consideradas sob dois aspectos:

- 1 — menor potencial de criar vício do que a morfina;
- 2 — menor toxicidade sistêmica.

A observação de que a nalorfina pode aliviar a dor no homem, ofereceu a possibilidade de se usar os derivados n-alil opiáceos como analgésicos. Sabe-se que muitas drogas dêste grupo, além de antagonizarem a depressão respiratória induzida por opiáceos, podem produzir sintomas de supressão em viciados e provavelmente tais drogas não produzem hábito. Embora a nalorfina por si, não seja apropriada para uso prolongado devido a efeitos subjetivos colaterais ⁽¹⁷⁾ os estudos realizados neste campo ^(2, 3) fizeram aparecer a pentazocina como droga promissora com uma boa ação analgésica ⁽¹⁵⁾ com potencial de vício mínimo ⁽¹⁰⁾. Sua ação analgésica, nas doses de 30-40 mg para adultos foi confirmada por muitos pesquisadores ^(5, 23, 7) e ao contrário da nalorfina e do levalorfan não antagoniza a ação analgésica de outros opiáceos ⁽¹²⁾.

Uma grande incidência de efeitos psicotcmiméticos — sensação de morte iminente, sufocação, palpitações, alucinações e delusões — foram as razões pelas quais a nalorfina não pôde ser usada clinicamente como analgésico. Tais efeitos são muito raros com 30-40 mg de pentazocina, embora Hamilton e al ⁽¹³⁾ relataram-nos após doses de 60 mg. Entretanto esta substância pode causar os outros efeitos colaterais comuns aos opiáceos. A seguir (Quadro I) são apresentadas as frequências de aparecimento de certas ações, num estudo controlado realizado em pacientes sadias do sexo feminino submetidas a uma operação pequena padronizada com uma técnica anestésica padrão.

A pentazocina é ligeiramente menos suporifera do que a morfina e em tôdas as doses clínicas é menos capaz de minorar a apreensão do que a droga padrão. Se estas duas propriedades são desvantajosas para pacientes em estágio de dor terminal, resta ser visto. Em comum com a maioria dos opiáceos a sua incidência de efeitos eméticos tem uma relação com a dose.

QUADRO I

INCIDENCIA PORCENTUAL DE AÇÕES COLATERAIS DA MORFINA (10 mg)
E DA PENTAZOCINA (20 e 30 mg)

	PRÉ-OPERATÓRIO		PÓS-OPERATÓRIO	
	Tonteira	Apreensão	Vômito	Náusea
Sol. Salina	18	42	9	7
Morfina 10 mg	76	29	44	16
Pentazocina 20 mg	51	41	21	8
Pentazocina 30 mg	71	41	23	16

Em indivíduos normais os efeitos cardiovasculares de doses terapêuticas de substâncias análogas a morfina são mínimas e não apresentam problemas a não ser que sejam administradas por via venosa. Seu efeito principal é a hipotensão arterial que é maior quando a posição é com a cabeça elevada ⁽⁸⁾ e assim pode ser um problema para pacientes de ambulatório. ⁽⁶⁾.

Para o alívio da dor em pacientes com cc'usão coronária depende-se da administração parenteral de opiáceos. A resposta circulatória a uma injeção intravenosa de 10 mg de morfina é bastante variável em tais casos e a magnitude das alterações, frequentemente é pronunciada. Estudos detalhados de alguns pacientes ⁽²⁵⁾ mostraram a ocorrência ocasional de intensa bradicardia e hipotensão arterial, um achado que é muito mais raro com 5 mg de heroína ⁽²⁰⁾. Em contraste, a injeção intravenosa de 100 mg de petidina causa frequentemente taquicardia e aumento de pressão arterial, acompanhada de aumento da resistência periférica ⁽²²⁾, que são indesejáveis em pacientes com doença arterial coronária.

Assim sendo, estas parecem ser algumas indicações para o uso da diamorfina nestas circunstâncias ⁽¹⁾, em países onde o uso desta droga é permitido. Infelizmente, não existem relatos publicados de estudos similares com os novos opiáceos e até que apareçam não se pode recomendar seu uso em

tais circunstâncias e isto também se aplica à sua administração intravenosa em pacientes chocados.

A heroína é uma droga muito controvertida, banida atualmente em muitos países, mas ainda disponível na Grã-Bretanha e Irlanda e também incluída na Farmacopéia Nacional Argentina 3.^a edição, 1943 e na Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil, 3.^a edição, 1929 ⁽¹⁴⁾. Por muitos anos a heroína não apresentou problemas de hábito ou vício na Bretanha ⁽²¹⁾ mas atualmente a questão tem se tornado séria. O número de viciados em heroína conhecido em dados oficiais (Home Office) foi de 342 em 1964 e 899 em 1966 dos quais 40 e 317 respectivamente eram de idade inferior a 20 anos. Em geral é aceito que "os números oficiais" subestimam o problema ⁽¹¹⁾, contudo êste aumento não foi de origem terapêutica e existem muitos que afirmam que a droga deve ser disponível para médicos pois ela tem vantagem sobre outros preparados em pacientes com dor do estágio terminal de doenças malignas. ⁽²¹⁾ Também tem sido dito que a heroína causa menos náuseas e vômitos do que doses equivalentes de morfina.

Os dados seguintes (Quadro II) são uma comparação entre a toxicidade relativa da morfina, heroína, petidina e metadona, 60 minutos após uma injeção intramuscular e foram tomados de dados publicados, obtidos em condições padrões ⁽⁹⁾.

QUADRO II

COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DA MORFINA, HEROÍNA, PETIDINA E METADONA

Drogas (mg)	Morfina		Heroína		Sol. Salina	Petidina 100	Metadona 10
	10	15	5	7.5			
Pré-operatório							
Sedação (boa e Regular)	76	80	85	90	18	73	59
Ausência de preocupação	71	70	76	77	58	67	58
Pré e pós-operatório							
Vômito	46	65	36	48	9	34	35
Náuseas	15	15	15	23	7	12	22

Certamente a heroína não é menos tóxica do que doses equivalentes de morfina. Um estudo feito num período de

mais de quatro horas mostra um início de ação mais cedo que a morfina e uma duração de ação apreciavelmente menor. Isto também se aplica a petidina, que causa incidência muito grande de tonteira. A metadona merece mais atenção do que recebe atualmente, é menos soporífera do que a morfina e assim menos efetiva como sedativo, mas não é menos analgésica em comparação de mg por mg. Os estudos de quatro horas mostram um início mais lento de ação com uma duração tão longa quanto a morfina. A metadona tem a grande vantagem de ser bastante eficiente por via oral.

Quando se buscam novos opiáceos deve ser apreciado que as falhas obtidas com analgésicos podem ser o resultado de seu uso inapropriado e pouco judicioso. Os princípios a serem seguidos são os seguintes:

- 1 — Terapêutica oral, sempre que possível.
- 2 — Tratamento com antidotos específicos dos efeitos colaterais e. g. antieméticos, estimulantes etc.
- 3 — Evitar as doses supra ótimas.
- 4 — Diminuir a tolerância pelo uso judicioso de drogas potencializadoras, e. g. fenotiazina, drogas colinérgicas.
- 5 — Evitar hábito e vício em casos não malignos.

Os achados de Lasagna e Beecher ⁽¹⁹⁾ de que acima de uma certa dose de morfina observa-se um aumento de efeitos colaterais sem aumento correspondente de analgesia tem sido confirmado por outros. Isto é uma observação relevante muito importante e pode explicar muitas falhas na terapêutica por analgésicos tanto quanto o aparecimento rápido de tolerância e mesmo de hábito ou vício.

SUMMARY

MORPHINE — LIKE DRUGS

New compounds are allegedly to have lower addiction potential and a lower systemic toxicity than morphine. Nalorphine can relieve pain but is unsuitable for prolonged use due to the high incidence of psychomimetic effects. Pentazocine (30-40 mg) does not have those effects, as minimal addiction potential but does cause the other common opiate side effects. Heroin would seem to be indicated in cases of coronary occlusion, where other opiates may produce pronounced cardiovascular effects. Equivalent doses of Pethidine, Heroin, Methadone when compared with Morphine presents the same toxic effects.

When looking for new opiates the following principles are useful: oral therapy where possible; treat side effects with specific antidotes; avoid supra-optimal dosage; minimize tolerance by judicious use of potentiating drugs and avoid addiction in non-malignant cases.

REFERÊNCIAS

1. Annotation — Heroin in myocardial infarction. *Lancet*, 1, 1093.
2. Archer, S., Albertson, N. F., Marris, L. S., Pierson, A. K., Bird, J. G., Keats, A. S., Telford, J., and Papadopoulos, C. N. — Narcotic antagonist as analgesics. *Science*, 137, 541, 1962.
3. Archer, S., Albertson, N. F., Harris, L. S., Pierson, A. K., and Bird, J. G. — Pentazocine. Strong analgesics and analgesic antagonists in the benzomorphan series. *J. Med. Chem.*, 7, 123, 1964.
4. Bewley, T. — Heroin and cocaine addiction. *Lancet*, 1, 808, 1964.
5. Cass, L. J., Frederik, S., and Teodoro, J. V. — Pentazocine as an analgesic. *J. Amer. med. Ass.*, 188, 112, 1964.
6. Comroe, J. H., and Dripps, R. D. — Reactions to morphine in ambulatory and bed patients. *Surg. Gynec. Obstet.*, 87, 221, 1948.
7. Conaghan, P. J., Jacobsen, M. M., Rae, L., and Ward-McQuaid, J. N. — Pentazocine and phenazocine. *Brit. J. Anesth.*, 38, 345, 1966.
8. Drew, J. H., Dripps, R. D., and Comroe, J. H. — Clinical studies on morphine. II: The effect of morphine upon the circulation of man and upon the circulatory and respiratory response to tilting. *Anesthesiology*, 7, 44, 1946.
9. Dundee, J. W., Clarke, R. S. J., and Loan, W. B. — A comparison of the sedative and toxic effects of morphine-pethidine. *Lancet*, 2, 1262, 1965.
10. Fraser, H. F., and Rosenberg, D. E. — Studies on the human addiction liability of 2-hydroxy-5,9-dimethyl-2-(3,3-dimethylallyl)-6,7-benzomorphan (WIN20,228) A weak narcotic antagonist. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 143, 149, 1964.
11. Glatt, M. M. — Heroin Addicts. *Brit. med. J.*, 1, 116, 1964.
12. Hamilton, R. C., Dundee, J. W., Clarke, R. S. J., W. B., and Morrison, J. D. — Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia. XVIII: Studies with some opiate antagonists. *Brit. J. Anaesth.*, 39, 490, 1967.
13. Hamilton, R. C., Dundee, J. W., Clarke, R. S. J., Loan, W. B., and Morrison, J. D. — Studies of drugs given before anaesthesia. XIII: Pentazocine and other opiate antagonists *Brit. J. Anaesth.*, 39, 647, 1967.
14. Heroin in the official Pharmacopoeia. — *Bull. Narcot.*, 5, 19, 1953.
15. Keats, A. S., and Telford, J. — Studies of analgesic drugs. VIII: A narcotic antagonist analgesic without psychotomimetic effects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 143, 157, 1964.
16. Keats, A. S., and Telford, J. — Nalorphine, a potent analgesic in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 117, 190, 1956.
17. Keats, A. S., and Telford, J. — Subjective effects of nalorphine in hospitalized patients. *J. Pharmacol.*, 119, 370, 1957.
18. Lasagna, L., and Beecher, H. K. — The analgesic effectiveness of Nalorphine and Nalorphine-morphine combinations in man. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 112, 356, 1954.
19. Lasagna, L., and Beecher, H. K. — The optimal dose of morphine. *J. Amer. med. Ass.*, 156, 230, 1954.
20. MacDonald, H. R., Rees, H., Muir, A. L., Lawrie, D. M., Burton, J. L., and Donald, K. W. — Circulatory effects of heroin in patients with myocardial infarction. *Lancet*, 1, 1070, 1967.
21. Ministry of Health and Department of Health for Scotland. — Report of the Interdepartmental Committee; Drug Addiction. H. M. Stationery Office. 1961.

22. Rees, H. A., Muir, A. L., McDonald, H. R., Lawrie, D. M., Burton, J. L., and Donald, K. W. — Circulatory effects of pethidine in patients with acute myocardial infarction. *Lancet*, 11, 863, 1967.
23. Sadove, M., Balagot, R. C., and Pecora, F. N. — Pentazocine — A new non-addicting analgesic. *J. Amer. med. Ass.*, 189, 199, 1964.
24. Saunders, C. — The treatment of intractable pain in terminal cancer. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 56, 195, 1963.
25. Thomas, M., Malmerona, R., Fillmore, S., and Shillingford, J. — Haemodynamic effects of morphine in patients with acute myocardial infarction. *Brit. Heart J.*, 27, 863, 1965.

PROF. J. W. DUNDEE
The Queen's University
Anaesthesia Dept.
Belfast — Northern Ireland



LIVROS NOVOS

ANAESTHETICS, RESUSCITATION AND INTENSIVE CARE — A Textbook for Students and Residents — by Walter Norris and Donald Campbell. Edited by E. & S. Livingstone Ltda, Edinburg and London, 1965. — 250 pags., 19 capítulos.

Obra prefaciada por John Dundee (o que é uma recomendação). Na própria capa é indicada a quem se destina: estudantes e residentes; É, no entanto, um livro de interesse geral, um verdadeiro resumo de texto básico sobre anestesia, ministrando conhecimentos elementares indispensáveis na formação de anestesistas e mesmo de cirurgiões, pois coloca êstes últimos mais familiarizados com os problemas enfrentados pelos primeiros, sabendo assim, quando há necessidade da presença de um anestesista, mesmo fora do centro cirúrgico (p. ex., tratamento da dor por soluções analgésicas, anestésicos locais, ou neurolíticos; tratamento da insuficiência respiratória, etc.). Assuntos que poderiam provocar perguntas ou dúvidas no residente ou no anestesista novo, são tratados sucinta e objetivamente, além de recordar aos mais antigos, determinados pontos da especialidade.

É, portanto, um livro agradável de ser lido e diríamos mesmo, merecedor de figurar em todo Centro de Treinamento de Anestesia.

Dr. Renaud Menezes