

1202

Danilo Freire Duarte, **ANALGÉSICOS** E.A.*

As substâncias analgésicas são classificadas em dois grandes grupos: Hipnoanalgésicos e Antitérmicos-Analgésicos. É feita uma revisão do mecanismo de ação e da farmacodinâmica dessas drogas destacando-se os seus efeitos principais. A morfina e o ácido acetil-salicílico são considerados como os representantes típicos dos hipnoanalgésicos e dos antitérmicos-analgésicos, respectivamente. As diferentes quantitativas e eventuais diferenças qualitativas com fármacos similares são comentadas. São também revistos, de modo sumário, alguns aspectos das vias de administração, absorção, biotransformação, interação com outras drogas e toxicidade aguda.

Analgésicos são substâncias que promovem o alívio da dor e reduzem as alterações psíquicas associadas a essa sensação, sem interferência expressiva com o nível de consciência.²⁶

Podem ser classificados em dois grandes grupos:

I - Hipno-analgésicos (HA)

São representados pelos derivados naturais e semi-sintéticos do ópio e por drogas sintéticas de efeitos similares. Denominam-se também analgésicos narcóticos, analgésicos maiores, opiáceos e morfínomiméticos.¹⁰ Têm como denominador comum a capacidade de provocar dependência física.

II - Antitérmicos-analgésicos (AA)

São representados pelos derivados do ácido salicílico e similares. Denomina-se também de analgésicos não narcóticos e analgésicos menores.²⁰ Não provocam dependência física e, além do efeito antitérmico, apresentam, em sua grande maioria, atividade anti-inflamatória.

Um outro critério de classificação seria a potência analgésica.^{20,53} Obedecendo a este critério, alguns HA seria deslocados para o grupo dos analgésicos menores.

Hipno-analgésicos

Várias substâncias, com estruturas químicas diversas, reúnem características para serem qualificadas como HA. (Quadro I). Apesar das diferenças em suas fórmulas estruturais pode ser identificada uma seqüência química que lhes é comum e que parece essencial para a atividade farmacológica por elas desenvolvidas. Esta se-

qüência química é representada por um nitrogênio terciário ligado a um carbono quaternário por uma ponte de dois átomos de carbono e a um radical fenila ou grupo isostérico ao mesmo.^{10,32}

A morfina, descrita habitualmente como o HA padrão³⁹ é derivado natural do

Quadro I — Hipno-Analgésicos

Derivados do ópio

Naturais

Morfina
Codeína

Semissintéticos

Di-hidromorfinona (dilaudid)
Di-hidrocodeína (paracodina)
Metil-di-hidromorfinona (metopom)

Compostos sintéticos

Série do morfinao
1—3 hidroxi-N-metilmorfinao (levorfanol)

Série da piperidina

Petidina (meperidina)
Anileridina (leritina)
Alvodina (piminodina)
Fentanil

Série da metadona

Metadona (doloфина)
Pipadona (dipipanona)
Dextromoramida (palfium)
Propoxifeno (doloXene)

AP 1538

ANALGÉSICOS

Recebido em 7.12.79

Aceito para publicação em 10.01.80

* Professor titular da Disciplina de Anestesiologia da Universidade Federal de Santa Catarina. Responsável pelo CET-SBA do Hospital Governador Celso Ramos de Florianópolis - SC.

Série dos benzomorfanos

Fenazocina (prinadol)
Pentazocina (sossegom)
Ciclazocina
Metazocina

ópio pertencente ao grupo dos alcalóides fenantrênicos.²² Ao núcleo fenantrênico estão ligadas duas hidroxilas: uma alcoólica e uma fenólica. A hidroxila alcoólica parece estar vinculada à propriedade analgésica,¹⁰ pois quando é substituída como ocorre, por exemplo, na codeína, a intensidade da analgesia no produto resultante diminui.³²

A farmacodinâmica dos HA será descrita tomando-se como base a morfina. As diferenças entre esta substância e as demais são, principalmente, de ordem quantitativa e serão comentadas quando oportuno.

Sistema nervoso central (SNC)

No homem a morfina exerce, predominantemente, efeitos depressores destacando-se, pela sua importância, a analgesia que é obtida com doses que praticamente não alteram outras funções do SNC.⁵³ O alívio da dor é relativamente seletivo, já que outras formas de sensibilidade não são expressivamente afetadas.²² Estudos experimentais, que visam avaliar os efeitos da morfina sobre o limiar da sensibilidade dolorosa, não chegaram a resultados uniformes. Contudo, mesmo em doses moderadas, a morfina alivia a dor provocada por processo patológico e aumenta a tolerância à dor induzida experimentalmente.²² Em outras palavras, modifica a resposta emocional ao estímulo doloroso. A dose analgésica «ótima» da morfina é 10 mg para um indivíduo de 70kg.³³ Aumentando a dose pode ser obtido um acréscimo da analgesia, porém acima de 15 mg ocorre, paralelamente, um aumento significativo dos efeitos indesejáveis.³³ As doses equipotentes, do ponto de vista analgésico, dos principais HA, segundo dados colhidos em algumas publicações,^{10,33,52,53} são apresentadas no Quadro II. A codeína e o propoxifeno são empregados principalmente por via oral. Por via parenteral a potência do propoxifeno corresponde a um terço daquela da meperidina. O fentanil não é um analgésico habitualmente utilizado fora de sala de cirurgia e é cerca de 100 a 400 vezes mais potente que a morfina.¹⁰ Além da analgesia a morfina promove sedação e, em doses elevadas, hipnose.¹⁰ Provoca também modificações na esfera psíquica que se refletem em alterações do humor, menor capacidade de concentração e discriminação, e distúrbios de memória.⁵³ Essas alterações contribuem

Quadro II — Equipotência Analgésica

(Morfina 10 mg/70 Kg)

Codeína	60 mg
Di-hidromorfinona	1 a 4 mg
Metopom	5 mg
Levorfanol	2.5 mg
Petidina	70 mg
Metadona	10 mg
Dextromoramida	7.5 mg
Pentazocina	30 a 40 mg

para o aparecimento de um estado de euforia, embora, em casos excepcionais, despertem uma sensação de angústia.

Um outro efeito depressor que merece destaque é o exercido sobre os centros respiratórios situados no tronco encefálico, cuja sensibilidade ao CO₂ é reduzida.⁴³ O resultado clínico é uma diminuição da frequência respiratória, do volume corrente e, como corolário, do volume minuto. Predomina a bradipnéia podendo ser também observada respiração Chyner-Stokes.⁴⁴ O efeito sobre a frequência respiratória é mais intenso e mais duradouro que sobre o volume corrente.⁵³

Os diversos HA, quando administrados em doses equipotentes, do ponto de vista analgésico, geram um grau equivalente de depressão respiratória.¹³

A conseqüente elevação da Pa CO₂ causa aumento da pressão endocraneana. Este fenômeno não é observado quando, a par da administração da morfina, a Pa CO₂ é mantida na faixa da normalidade às custas de respiração assistida ou controlada.²²

A morfina e os demais HA provocam vômitos por estimulação da zona quimiorreceptora situada na área postrema 10 e promovem miose intensa atuando ao nível do núcleo de Edinger Westphal.²² Esses efeitos são, portanto, resultantes de uma ação do HA sobre o SNC.

Aparelho cardiovascular

Os efeitos da morfina sobre a função cardiovascular foram revistos no final da década de 60, em trabalho experimental, por Pur-Shahriari e col.⁴⁵ Utilizando, no cão, doses equivalentes às utilizadas no homem estes autores observaram diminuição da frequência cardíaca, do débito cardíaco e da pressão arterial. Não constatarem alterações significativas da resistência periférica. Lowenstein e col.³⁵ estudaram os efeitos de doses elevadas de morfina administradas por via venosa, no homem, chegando aos seguintes resultados: em indivíduos normais o índice cardíaco e a pressão arterial não se modificam significativamente sendo, contudo, observada uma elevação

do índice cardíaco num grupo de cardiopatas no qual foi também constatada diminuição da resistência periférica. Aumento do débito cardíaco foi igualmente observado quando do uso de doses elevadas de morfina em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.²⁸ Procurando um melhor esclarecimento sobre os efeitos da morfina nos vasos de capacitância e de resistência, Zelis e col.⁵⁸ sugerem que esta droga promove, no homem, dilatação venosa e arteriolar por redução do tono simpático através da atenuação dos impulsos eferentes, e não por exercerem atividade bloqueadora α adrenérgica. Em estudo mais recente foi confirmado que a morfina não bloqueia os receptores adrenérgicos α , enquanto o fentanil possui atividade α bloqueadora que não é anulada pelo naloxone e, portanto, é exercida independentemente da atividade analgésica.⁵⁵ De qualquer forma, há diferenças nas respostas hemodinâmicas, quando a morfina é administrada em cardiopatas, se comparadas às obtidas em indivíduos normais.

A meperidina, utilizada na dose de 1 mg/kg por via venosa, aumenta o fluxo sanguíneo para as extremidades e diminui a resistência vascular nessas áreas.⁴² Pode provocar também taquicardia. Contudo, quando administrada por via muscular, em doses terapêuticas, geralmente não modifica a frequência cardíaca.²²

O fentanil na dose de 0,0045 g/kg por via venosa provoca, a partir de 15 minutos, queda da frequência cardíaca, do débito cardíaco e do volume sistólico, cuja expressão máxima verifica-se entre 75 e 90 minutos após a sua injeção. Contudo, somente a bradicardia atinge um nível de significância estatística.²⁴ As alterações cardiovasculares são dose-dependentes, mas uma redução significativa do débito sistólico e da pressão arterial somente aparece, no cão, com doses de 0,1 a 0,25 mg/kg.³⁴

Musculatura lisa

A morfina e as drogas correlatas exercem um efeito contraturante sobre a musculatura lisa. Assim, os HA, incluindo a meperidina, podem promover constrição bronquiolar através de um mecanismo complexo que envolve a ativação de um centro broncomotor situado na medula oblonga e a liberação de substâncias que influenciam o tono da musculatura bronquiolar.³ Contudo, não é habitual que estes efeitos sejam observados clinicamente, quando se empregam doses terapêuticas.

Constata-se, também, hipertonia da musculatura gastrointestinal e espasmos dos esfíncteres, do que resulta diminuição do peristal-

tismo e constipação.³³ Provoca ainda contração da musculatura lisa biliar com aumento da pressão dentro do sistema.³³

Outros HA, inclusive o fentanil, podem, igualmente, promover espasmos do esfíncter de Oddi⁹ dificultando a interpretação de colangiogramas per-operatórios. Espasmo do esfíncter vesical é também observado.³³

A hipótese de que os diversos efeitos dos HA resultassem da ativação de receptores específicos, vem sendo sugerida há vários anos. Simon⁴⁹ argumenta em favor deste ponto de vista apontando as características estruturais exigidas para a atividade destes fármacos. Em todos os produtos estudados até agora, somente a forma dextrógira é ativa, e pequena modificação na estrutura química da molécula pode induzir expressiva alteração nas ações por ela exercidas. Assim, a substituição, no nitrogênio terciário, do grupo metil por um grupo alil confere ao produto propriedades antagonistas. Os receptores, que são provavelmente de natureza proteica⁴⁹ não são encontrados fora do sistema nervoso. Eles se distribuem no SNC e nas fibras que inervam alguns músculos lisos como, por exemplo, o íleo de cobaia⁵⁰. Procurando analisar mais detalhadamente a distribuição desses receptores no SNC foi constatado que ela não é uniforme^{49,50}. Dois pontos merecem destaque: a alta concentração nas estruturas do sistema límbico, com exceção do hipocampo e a presença de receptores na medula espinhal, mais precisamente nas lâminas I e II do corno posterior. Sendo o sistema límbico responsável pelas respostas emocionais é compreensível que a morfina e drogassimilares modifiquem o comportamento do indivíduo frente ao estímulo doloroso. É discutível a existência de um único tipo ou de tipos diferentes de receptores para os HA sendo cada um deles, quando ativados, responsável pelos distintos efeitos dessas substâncias^{38,50}. Teleologicamente seria inaceitável a presença de receptores destinados a se combinarem específica e unicamente com substâncias exógenas⁵⁴. A descoberta, já nos anos 70, de que a estimulação elétrica de certas áreas do encéfalo promovia, muito provavelmente, a liberação de substâncias endógenas com atividade morfínomimética⁴⁰ contribuiu para firmar definitivamente a aceitação da existência e da distribuição dos receptores específicos. Estas substâncias são polipeptídeos que receberam, originalmente, o nome de encefalinas, sendo hoje denominadas, com mais frequência, de endorfinas. Em linhas gerais, estes polipeptídeos são encontrados nas mesmas estruturas em que foram identificados receptores para HA⁵⁴ e quando são injetados, em várias regiões do SNC, promovem analgesia, depressão respiratória e outros efeitos característicos da morfina e similares⁵⁰. Embora não esteja ainda delineado o papel fisiológico das endorfinas, não é improvável que elas venham a ser qualificadas como neuromediadoras⁵⁰.

Útero

O efeito dos HA sobre a dinâmica uterina, no trabalho de parto, é inexpressivo.⁷ Num estudo sobre analgesia em obstetrícia, Filler e col.¹⁷ demonstraram que a morfina e a pentazocina aumentam a contratilidade uterina, provavelmente por diminuírem a ansiedade, em consequência do alívio da dor. De Voe e col.¹¹ confirmaram estes resultados em relação à meperidina. Todos os HA atravessaram a placenta podendo, portanto, promover depressão respiratória fetal. A este propósito, a meperidina exerce efeitos mais intensos quando administrada mais de uma hora antes do parto, fato que sugere a influência de metabólitos. Baseados neste dado Stephen e col.⁵¹ estudaram o efeito da meperidina e do fentanil, em coelhos, no primeiro dia de vida. Concluíram que os metabólitos da meperidina intensificam a apnéia causada primariamente pela droga, e que o fentanil, embora cause uma depressão respiratória significativa, do ponto de vista estatístico, tem efeito menor que o da meperidina.

Vias de administração, absorção e biotransformações

Os HA são, habitualmente, administrados por via parenteral. A metadona é administrada por via oral por ser bem absorvida e por causar irritação se injetada por via subcutânea.²² A codeína mantém cerca de 50% de sua atividade quando administrada por via oral,³¹ e o dextropropoxifeno também é bem absorvido por essa via, principalmente sob a forma de cloridrato.²²

A meperidina, no homem, é inicialmente hidrolisada, sendo o ácido, resultante da hidrólise, parcialmente conjugado, enquanto a metadona sofre um processo de N-demetilação e ciclização.²²

Vale salientar, contudo, que o principal mecanismo de biotransformação dos HA é a conjugação com ácido glucurônico sendo este processo dificultado pela presença de um grupo metil na posição 3.³¹

Tolerância e dependência física

Todos os HA causam, com maior ou menor intensidade, tolerância e dependência física.³⁰ Quando se instala a tolerância ela não atinge todos os efeitos dos HA, persistindo a miose e a constipação intestinal.¹⁰ A dependência física pode ser definida como uma alteração fisiológica gerada pelo uso repetido da droga, de modo que somente a sua administração continuada impede o aparecimento de sinais e sintomas que qualificam o síndrome de abstinência.³⁰ Os HA que apresentam menor propensão para tornarem o indivíduo

dependente são os menos eficazes como analgésicos.³³ A supressão abrupta do uso desses fármacos ou a administração de antídotos de opiáceos gera «Síndrome de Abstinência», cujo estudo escapa aos objetivos desta revisão.

Interação com outras drogas

O efeito sedativo da morfina e similares pode ser intensificado por alguns fenotiazínicos, embora, devido à atividade anti-analgésica dessas substâncias, faça-se necessária uma dose maior do HA para ser alcançado o mesmo grau de analgesia.⁴¹ Interação entre inibidores da monoamino-oxidase e HA, destacando-se, entre estes, a meperidina, tem sido descrita.¹⁴ Experimentalmente foi demonstrado que esta interação não se deve a uma redução na biotransformação dos HA e sim à maior concentração cerebral de serotonina.⁴⁷ A sintomatologia inclui hipotensão, tremores musculares, depressão severa e coma.

Intoxicação aguda

A superdosagem de morfina determina alteração do nível de consciência que pode culminar em coma profundo.²² Dois sinais devem ser destacados: a depressão respiratória intensa, quase sempre acompanhada de cianose, e a pupila puntiforme. Observa-se, ainda, hipotermia, flacidez muscular, e oligúria.²² Tem-se, como medicação específica, para estes casos, os antagonistas dos opiáceos. Confirmada a existência de receptores específicos pode-se aceitar que algumas substâncias, quimicamente correlatas, atuando por mecanismos competitivo, anulem total ou parcialmente os efeitos das substâncias agonistas.^{37,38} A naloxone é um antagonista destituído de eficácia, ou seja, ao ocupar o receptor não desencadeia qualquer reação que venha a se traduzir em efeito.³⁸ Por isso, ao contrário da N-alil-morfina, a naloxone não causa depressão respiratória, mesmo quando administrada em doses elevadas.^{2,18} A N-alil-morfina possui uma atividade analgésica comparável à da morfina embora provoque distúrbios psicológicos na maioria dos indivíduos.³³ Sua potência para deprimir a respiração corresponde a 0,74, se a potência da morfina for considerada igual a 1. Este dado sugere, pelo menos em relação a esse efeito, o antagonismo se deve a uma menor atividade intrínseca da N-alil-morfina e não a uma menor afinidade para com o receptor.⁴ Na série dos benzomorfanos, a ciclazocina e a pentazocina são também agonistas parciais com elevada atividade intrínseca e por isso, na prática clínica, são empregados como analgésicos.

Os agonistas parciais podem induzir tolerância para os efeitos agonistas que resultam da ativação de receptores, não ocorrendo o mesmo

em relação aos efeitos antagonistas. Faz exceção a naloxone que não induz nem tolerância nem dependência física.³⁷ Não é objetivo deste trabalho rever os estudos sobre dependência física e síndrome de abstinência.

Antitérmicos-analgésicos

Os antitérmicos analgésicos são representados pelos salicilatos, os derivados da anilina, e os compostos da pirazolona.²³ (Quadro III). Entre os salicilatos encontra-se a aspirina que é o mais usado de todos estes fármacos. Pode ser considerada como a droga padrão de todo o grupo.

Quadro III — Antitérmicos - Analgésicos

Salicilatos

Ácido Acetil Salicílico
Salicilato de Sódio
Salicilamida

Derivados da anilina

Acetanilide
Acetofenetidina (fenacetina)
Acetaminofem

Compostos da pirazolona

Aminopirina (piramido)
Dipirona

Efeito analgésico

O ácido acetil salicílico (aspirina) e drogas similares podem ser qualificados como analgésicos pouco potentes. Contudo, são eficazes contra dores de intensidade moderada e que não tenham origem visceral.²² Este efeito é obtido, de modo indubitável, com a administração de doses superiores a 300 mg.²⁰ Observa-se que entre 600 mg e 1 g há um aumento de intensidade e da duração da analgesia sem que seja constatado um acréscimo paralelo dos efeitos indesejáveis.²⁷ Um derivado fluorado da aspirina, denominado flufenisal, testado em 100 pacientes que apresentavam dor moderada ou severa, pós-episiotomia, produziu analgesia com duração duas vezes maior que a da aspirina na dose de 600 a 1200 mg.⁵ A fenacetina tem uma potência analgésica comparável à da

aspirina, embora seja menos potente como antipirético²⁷ e como anti-inflamatório.

Até data relativamente recente admitia-se que os AA exerciam sua atividade analgésica atuando no SNC.²¹ No decorrer dos anos 60 firmou-se a idéia de que aminas e polipeptídeos endógenos tinham a propriedade de ativar receptores específicos da dor destacando-se, a este propósito, a bradicinina.²⁵ Esses achados levaram à suspeita de que algumas substâncias pudessem ocupar os receptores agindo como antagonistas. A demonstração experimental do bloqueio da ação da bradicinina, sobre os receptores da dor, obtido com aspirina, salicilato de sódio, acetaminofem, aminopirina e fenilbutazona deslocou o sítio de ação dos AA para a periferia.²⁶ Uma recente revisão sobre o mecanismo de ação dos AA foi publicada por Ferreira e col. Em baixas concentrações, as prostaglandinas sensibilizam os receptores da dor a diversos mediadores, entre eles a bradicinina, a 5-hidroxitriptamina (5HT), e o «slow reacting substance» (SRS). Assim, uma substância capaz de inibir a síntese das prostaglandinas reduziria, obviamente, a atividade destes mediadores. Como a aspirina, inibindo a prostaglandina sintetase, reduz a síntese das prostaglandinas, pode exercer seu efeito analgésico por esse mecanismo. Vale acrescentar que os AA não afetam a hiperalgesia provocada pela ação direta de prostaglandinas e são ineficazes contra a dor gerada em estruturas onde não ocorre a síntese dessas substâncias.

Efeito antitérmico

Diminuição da temperatura não é constatada nos indivíduos normotérmicos e somente é observada no paciente com febre.²² Nessa situação é sabido que o balanço entre a termogênese e a termólise persiste sendo, no entanto, o ponto de equilíbrio mantido em nível mais alto. Os AA reajustam o ponto de equilíbrio. Este efeito é exercido em estruturas hipotalâmicas. A aspirina e similares não abolem a formação de pirogênios endógenos pelos leucócitos, nem a ação das prostaglandinas injetadas diretamente no hipotálamo ou nos ventrículos cerebrais.¹⁶ Entretanto, também inibem a síntese de prostaglandinas no SNC.¹⁶

Desta forma, a inibição da síntese de prostaglandinas pode ser convocada para justificar o mecanismo de ação dos AA no que concerne aos seus dois efeitos principais.

Efeito anti-reumático e anti-inflamatório

Há cerca de um século os salicilatos têm um lugar proeminente no tratamento da doença reumática. Embora os sintomas clínicos me-

lhorem sensivelmente o envolvimento visceral, incluindo as lesões cardíacas, não é afetado ²².

Efeitos respiratórios

Os salicilatos estimulam diretamente o centro respiratório na medula oblonga e, aumentando a produção de CO₂, o que pode ocorrer mesmo com dose apenas moderadamente elevada, estimulam a respiração levando a um aumento significativo do volume minuto com conseqüente alcalose respiratória ²². Em doses excessivas os salicilatos deprimem o centro respiratório e, como a produção de CO₂ continua elevada, a alcalose é substituída por acidose ²².

Outros efeitos

Ingestão da aspirina, mesmo em doses de 300 mg, prolonga o tempo de sangramento, fato não explicável pela hipoprotrombinemia que somente é constatada quando a ingestão diária é superior a 6g. ^{22,56} «In vitro» a aspirina reduz a adesividade plaquetária ao colágeno, a liberação de ADP pelas plaquetas e a agregação secundária provocada pelo próprio ADP e pela adrenalina, não sendo esses fenômenos observados com o salicilato de sódio ⁵⁶.

A hipótese de que a agregação plaquetária desempenha um papel importante na gênese do infarto de miocárdio, tem levado ao emprego da aspirina na profilaxia dessa entidade, embora ainda não se disponha de uma experiência clínica suficiente ³⁶.

Também partindo do princípio de que a adesividade e a agregação plaquetária estão aumentadas no choque hemorrágico, esta droga foi testada, em condições experimentais, com resultados satisfatórios ¹⁵.

Rendu demonstrou que «in vitro» a aspirina bloqueia a captação de 5 HT pelas plaquetas e promove depleção de cerca de 50% do 5 HT previamente incorporada a essas células. Estes resultados não foram confirmados por Drummond e col., ¹² quando empregada em concentrações similares às doses terapêuticas. Sabendo-se que a agregação plaquetária pode ser prostaglandina-dependente, ³⁶ enquanto a captação de 5 HT não o é, firma-se em outro setor, que não o anti-térmico-analgésico, o envolvimento de prostaglandinas no mecanismo de ação da aspirina.

Efeitos indesejáveis

Em doses analgésicas, poucos são os efeitos colaterais relacionados ao uso da aspirina, exceção feita ao aparecimento de sangue oculto nas fezes em cerca de 50% dos pacientes ²⁰. O

sangramento ocorre no estômago, onde são identificadas áreas de erosão. Estes fatos podem levar à hipótese de que a aspirina seja, eventualmente, responsável por hemorragia gastrointestinal maciça. Contudo, não há evidências conclusivas a este respeito ²⁹.

Em pequenas doses a aspirina raramente causa reações alérgicas. Estas são mais freqüentes em pacientes com história prévia de asma, acima de 30 anos, e com história de sinusite crônica e/ou portadores de polipo nasal. ¹⁹ Os sintomas prevalentes são broncospasmo, urticária e rinite ⁸. Púrpura e choque anafilático são manifestações mais raras ²⁰.

Os derivados da anilina produzem meta-hemoglobinemia, sendo esta reação pouco freqüente com a fenacetina e o acetoaminofem ²⁰. Anemia hemolítica grave pode ocorrer, embora raramente, após uma única dose de fenacetina ²⁷. Este fato não tem sido constatado com o acetoaminofem que tampouco causa sangramento gastrointestinal ²³.

A aminopirina (piramido), em que pese a excelente atividade antitérmica-analgésica, promove agranulocitose num número significativo de pacientes ^{20,23}. Trata-se de uma reação de hipersensibilidade manifestada pela presença de anti-corpos para granulócitos que acarreta uma rápida depleção destas células na circulação periférica ²⁰. A dipirona tornou-se popular por ser um dos poucos AA disponíveis sob a forma injetável ²³. Tendo uma estrutura química muito similar à da aminopirina, é natural que suas propriedades farmacológicas sejam também muito semelhantes ²⁰. Assim, promove agranulocitose, pelo mesmo mecanismo, tornando-se perigoso o seu emprego clínico por tempo prolongado ²³.

Tem sido apontada uma nefropatia causada por analgésicos, em especial pela fenacetina, caracterizada por necrose papilar. Em duas excelentes revisões sobre o assunto ^{1,48} os autores não encontraram elementos conclusivos a este propósito. Shelley ⁴⁸ comenta, inclusive, o desacordo entre os estudiosos do assunto sobre a existência de uma lesão renal atribuível especificamente aos analgésicos.

Vias de administração, absorção e biotransformações

Os salicilatos são rapidamente absorvidos no estômago e intestino delgado e a meia-vida dessas substâncias situa-se em torno de 6 horas ²³. A biotransformação tem lugar principalmente nos microsomos hepáticos ²², resultando produtos conjugados e ácido gentísico que, juntamente com uma pequena parcela do produto «in natura», são eliminados pelo rim ²³.

Interação com outras drogas

A aspirina intensifica o efeito de anti-coagulantes orais e de sulfonilurêias, deslocando essas substâncias de proteínas plasmáticas.²³ Não deve ser esquecido que, em doses elevadas, interfere com a vitamina K na síntese da protrombina. Os derivados da anilina são indutores enzimáticos e podem também intensificar os efeitos dos anti-coagulantes.²²

Intoxicação aguda

Os salicilatos, em doses moderadamente elevadas, podem provocar zumbido, cefaléia, distúrbios gastrintestinais, taquicardia e taquipnéia. Com doses maiores desenvolve-se hiperventilação, hipertermia, distúrbios do equilíbrio ácido-básico, alterações do nível de consciência, culminando com insuficiência cardíaco-circulatória, insuficiência respiratória e morte.²⁷ Superdosagem de derivados da anilina pode causar necrose hepática, necrose tubular e hipoglicemia. A hepatotoxicidade desse grupo deve ser destacada, já que 200 a 250 mg/kg de acetaminofem, ingeridas de uma só vez, têm potencial para determinar uma necrose hepática fatal.²² Recentemente, têm sido pesquisadas várias substâncias com propriedades analgésicas menores, que não se enquadram entre os produtos assinalados no Quadro III. Merece destaque o ácido mefenâmico (ponstam), cuja dose de 250 mg equivale a 600 mg de aspirina.²⁰ Tem como principal para-efeito diarreia, por vezes grave, podendo também ser constatado sangramento gastrintestinal afora outros efeitos indesejáveis que aparecem mais raramente.²²

Associação de analgésicos

Associação de AA incluindo principalmente aspirina, fenacetina e acetaminofem, ou ainda a associação de aspirina com HA de menor potência, ativos por via oral, não é infrequente. A associação busca uma maior atividade analgésica sem o crescimento paralelo dos efeitos indesejáveis. No que concerne ao emprego de associação de antitérmicos analgésicos, não há comprovação de que a analgesia seja mais intensa que a obtida com a administração de substâncias isoladas.²⁷ Os HA que mais frequentemente têm sido associados à aspirina são: codeína, dextropropoxifeno e pentazocina. A associação de 25 mg de pentazocina a 650 mg de aspirina parece ser mais eficiente do que cada uma dessas drogas administradas isoladamente, nas mesmas doses.²⁷

Na escolha do analgésico é básico levar em conta pelo menos dois fatores:

1) A origem e a intensidade da dor. Os AA não são, em tese, eficientes nas dores de origem visceral e sua potência analgésica é inferior à dos opiáceos. Um melhor conhecimento do mecanismo de ação destas drogas permite admitir que a aspirina e similares sejam eficientes nas dores de intensidade moderada e que sejam prostaglandinas-dependentes.⁶

2) A provável duração da dor. Em se tratando de dor crônica com perspectiva de intensidade crescente é válido tentar, inicialmente, o seu controle com substâncias que não tenham a capacidade de promover dependência física a curto prazo e cujos efeitos colaterais não sejam expressivos.

Em suma, o domínio da farmacodinâmica dos diversos analgésicos e o conhecimento de outras condutas utilizáveis, quer pelo anestesiológico, quer pelo neurocirurgião, no controle da dor são indispensáveis para planejar a seqüência do tratamento mais adequado.

SUMMARY

Analgesics

The analgesic drugs are divided into two major groups: Narcotic Analgesics and Non-Narcotic Analgesics. A pharmacological review on mechanism of action, on major effects, and on the most important side-effects of these drugs is made. Morphine and Aspirin are considered the prototypes for each group, respectively. The differences between several drugs of each group, from the quantitative and qualitative point of view, are referred. A brief summary about administration route, absorption, biotransformation, interaction with other drugs, and toxic reactions is also made.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abel JA. Analgesic Nephropathy - A Review of the Literature, 1967-1970. Clin Pharmacol Ther 12: 583, 1970.

2. Aronski A, Kübler A, Majda A & Al. Comparative Study of the Action of Naloxone (Narcan) and Nalorfine in Man.

- Anesth. Resus Inten Therap 3: 3, 1975.
3. Aviado DM. Regulation of Bronchomotor Tone During Anesthesia. *Anesthesiology* 42: 68, 1975.
 4. Bellville JW & Fleischli G. The Interaction of Morphine and Nalorphine on Respiration. *Clin Pharmacol Ther* 9: 152, 1968.
 5. Bloomfield SS, Barden TP & Hille R. Clinical Evaluation of Flufenisal, a long Acting Analgesic. *Clin Pharmacol Ther* 11: 747, 1970.
 6. Bloomfield SS, Barden TP & Mitchell J. Aspirin and Codeine in Two Post-Partum Pain Models. *Clin Pharmacol Ther*. 20: 499, 1976
 7. Bosomworth PP. The Effect of Anesthetics and Analgesics on Uterine Contractility. *Am J Med Sci* 248: 728, 1964.
 8. Chafee FH & Settignano GA. Aspirin Intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 53: 193, 1974.
 9. Chessick KC, Black S & Hoyer SJ. Spasm and Operative Cholangiography. *Arch Surg* 110: 53, 1975.
 10. Cremonesi E & Bairo GS. Hipnoanalgesicos. *Rev Bras Anest* 15: 309, 1965.
 11. De Voe SJ, De Voe K, Rigsky WC, & Al. Effect of Meperidine on Uterine Contractility. *Am J Obst and Gynec* 105: 1004, 1969.
 12. Drummond AH, MacIntyre DE & Olverman HJ. Aspirin at Therapeutic Concentrations does not Affect 5 Hydroxytryptamine Uptake by Platelets. *Br J Pharmacol* 59: 661, 1977.
 13. Eckenhoff JE & Oech SR. The Effects of Narcotics and Antagonists upon Respiration and Circulation in Man. *Clin Pharmacol Ther* 1: 483, 1960.
 14. Evans Prosser CDG. The Use of Pethidine and Morphine in the Presence of Monamine Oxidase Inhibitors. *Brit J Anaesth* 40: 279, 1968.
 15. Famewo C, Noble WH & Garvey B. Use of Aspirin in Haemorrhagic Shock. *Canad Anaesth Soc J* 22: 50, 1975.
 16. Ferreira SH & Vane JR. New Aspects of the Mode of Action of Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs. *Ann Rev Pharmacol* 14: 57, 1974.
 17. Filler WW, Hall WC & Filler NW. Analgesia in Obstetrics. *Am J Obst and Gynec* 98: 832, 1967.
 18. Foldes FF & Duncalf D. The Respiratory, Circulatory and Narcotic Antagonist Effect of Nalorphine, Levallorphan and Naloxone in Anaesthetized Subjects. *Canad Anaesth Soc J* 16: 151, 1969.
 19. Giraldo B, Blumenthal MN & Spink WW. Aspirin Intolerance and Asthma. *Ann Intern Med* 71: 479, 1969.
 20. Gold H & Cattell NK. Mild Analgesic- A Review of their Clinical Pharmacology (Part I). *Am J Med Sci* 250: 577, 1965.
 21. Goodman LS & Gilman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 2nd Ed., NY, MacMillan, 1955
 22. Goodman LS & Gilman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th Ed., MacMillan, NY, 1975, 283
 23. Goth A. *Farmacologia Médica*, 6ª ed., Guanabara-Kogan, Rio de Janeiro, 1975, 327
 24. Grave, GL, Downs NH & Browne AB. Cardiovascular Effects of Minimal Analgesic Quantities of Innovar, Fentanyl and Droperidol in Man. *Anesth Analg* 54: 15, 1975.
 25. Guzman F, Brown G & Lim RKS. Visceral Pain and the Pseudoaffective Response to Intra-arterial Injection of Bradykinin and Other Analgesic Agents. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 136: 353, 1962.
 26. Guzman F & Lim RKS. The Mechanism of Action of the Non-narcotic Analgesic. *Med Clin North America* 52: 3, 1968.
 27. Halpern LM. Analgesic Drugs in the Management of Pain. *Arch Surg* 112: 861, 1977.
 28. Hasbrouck JD. Morphine Anesthesia for Open Heart Surgery. *Ann Thoracic Surg* 10: 364, 1970.
 29. Inglefinger FJ. The Side Effects of Aspirin. *New Eng J* 290: 1196, 1974.
 30. Isbell H. Clinical Aspects of the Various Forms of Non-medical Clinical Uses of Drugs (Part I). *Anesth Analg* 50: 886, 1971.
 31. Jaffe JH. Narcotic in the Treatment of Pain. *Med Clin North America* 52: 33, 1968.
 32. Kuschinsky G & Lüllmann H. *Manual de Farmacologia*, Editorial Marin SA, Barcelona, 1969, 132
 33. Lasagna L. The Clinical Evaluation of Morphine and its Substitutes as Analgesics. *Pharmacological Reviews* 16: 47, 1964.
 34. Liu W, Bidnai AV, Stanley TH & al. Cardiovascular Dynamics after Large Dose of Fentanyl and Fentanyl plus N20 in the Dog. *Anesth. Analg* 55: 168, 1976.
 35. Lowenstein E, Hallowell P, Livine FH & al. Cardiovascular Responses to Large Doses of Intravenous Morphine in Man. *New England J Med* 281: 1389, 1969.
 36. Majerus PW. Why Aspirin? (Editorial). *Circulation* 54: 357, 1976.
 37. Martin WR. Opioid Antagonists. *Pharmacol Review* 19: 463, 1967.
 38. Martin WR. Naloxone. *Ann Int Med* 85: 765, 1976.
 39. Masson AHB. The Role of Analgesic Drugs in the Treatment of Postoperative Pain. *Br J Anaesth* 39: 713, 1967.
 40. Mayer DJ & Price DD. Central Nervous System Mechanisms of Analgesia. *Pain* 2: 379, 1976.
 41. Moore J & Dundee WJ. Alteration in Response to Somatic Pain Associated with Anaesthesia; VII. The Effect of Nine Phenothiazine Derivatives. *Br J Anaesth* 32: 422, 1961.
 42. Nadasdi M & Zsoter TT. The Effect of Meperidine on the Peripheral Circulation. *Clin Pharmacol Ther* 10: 239, 1969.
 43. Ngay SH. Effects of Morphine and Meperidine on the Central Respiratory Mechanisms in the Cat. *J. Pharmacol. Exp Ther.* 131: 91, 1961.
 44. Orkin LR, Egge RK & Rovensteine EA. Effect of Nisentil, Meperidine and Morphine on Respiration. *Anesthesiology* 16: 699, 1955.
 45. Pur-Shahriari AA, Mills RA, Roppin FG & al. Comparison of Chronic and Acute Effects of Morphine Sulphate on Cardiovascular Function. *Am J Cardiol* 20: 654, 1967.
 46. Rendu F. The Effect of Aspirin on 5-Hydroxytryptamine Uptake and Release by Human platelets. *Br J Pharmacol* 57: 149, 1976.
 47. Rogers KJ & Thornton JA. The Interaction between Monoamine Oxidase Inhibitors and Narcotic Analgesics in Mice. *Br J Pharmacol* 36: 470, 1969.
 48. Shelley JH. Phenacetin Through the Looking Glass. *Clin Pharmacol. Ther* 8: 427, 1967.
 49. Simon EJ. The Opiate Receptors. *Neurochemical Res* 1: 3, 1976.
 50. Simon EJ & Hilaler JM. The Opiate Receptors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 18: 371, 1978.
 51. Stephen GW & Cooper LV. The Role of Analgesics in Respiratory Depression: a Rabbit Model. *Anaesthesia* 32: 324, 1977.
 52. Stoelting VK. Analgesic Action of Pentazocine Compared with Morphine in Postoperative Pain. *Anesth Analg* 44: 769, 1965.

53. Swerdleow M. General Analgesics Used in Pain Relief. *Pharmacology Br J Anaesth* 39: 669, 1967.
54. Terenius L. Endogenous Peptides and Analgesia. *Ann Rev Pharmacol. Toxicol* 18: 189, 1978.
55. Toda N & Hatano Y. Alpha-Adrenergic Blocking Action of Fentanyl on the Isolated Aorta of the Rabbit. *Anesthesiology* 46: 411, 1977.
56. Weiss HJ, Alderort LM & Kochwa S. The Effect of Salicylates on the Haemostatic Properties of Platelets in Man. *J Clin Invest* 47: 2169, 1968.
57. Yong RES. The Addictive Analgesic Action of a Combination of Pentazocine and Aspirin (Talwin Compound) for Postoperative Pain. *Pharmatherapeutica* 1: 147, 1976.
58. Zelis R, Mansour EJ, Capone RJ et al. Cardiovascular Effects of Morphine: Peripheral Capacitance and Resistance Vessels in Human Subjects. *J Clin Invest* 54: 1247, 1974.

Resumo de Literatura

MEDIDA DO VOLUME SANGUÍNEO MULTIRREGIONAL FENÔMENO DE AUTORREGULAÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL

Anai D, Pertuiset B, Lienhart A, Basset JY & Longchamp MF. Rev Neurol (Paris), 135 (4): 365 - 374, 1979 (36 referências)

Os autores analisaram, em 14 pacientes portadores de aneurismas, maningeomas e malformação artério-venosa, as variações do volume sanguíneo cerebral (VSC), em regiões normais e patológicas, durante uma hipotensão arterial profunda, controlada, pelo nitroprusiato de sódio (NPS).

Os doentes eram anestesiados com droperidol/fenoperidina e ventilados artificialmente (PaCO₂ 4,6 kPa (35 mm Hg)). O NPS foi mantido com infusão de 1 mg/kg/h. O VSC foi medido a partir de hemácias marcadas com ⁹⁹mTc, de acordo com uma técnica especial.

Com o NPS a pressão arterial média (PAM) variou de 10,5 kPa (79 mm Hg) para 4,2 kPa (32 mm Hg) (variação de 59,5%).

Os resultados mostraram que, nas regiões normais, à medida que a PAM baixava, o VSC variava no sentido inverso à da mesma, enquanto que nas regiões patológicas a variação se fazia no mesmo sentido. No entanto, em níveis inferiores 5,8 kPa a (44 mm Hg) de PAM, o VSC variava no mesmo sentido tanto nas regiões patológicas como nas normais. Quando o NPS é suspenso e a PAM começa a se elevar, o sentido da variação do VSC se inverte novamente.

Esses fatos mostram que durante a fase de variação inversa do VSC, persiste a autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, nas áreas normais, o que não ocorre em regiões patológicas. Quando o PAM cai muito, o fluxo sanguíneo cerebral perde sua autonomia e não é mais capaz de regular o seu débito. Esse fato já foi demonstrado, em animais e no homem, com níveis de PAM inferiores a 60 mm Hg. Ele depende do tono vasomotor que está, nessas condições, abolido.

(Cremonesi, E)

REPERCUSSÕES METABÓLICAS DA HIPOTENSÃO INDUZIDA COM NITROPRUSSIATO DE SÓDIO E TRIMETAFAANO

Wildsmith JAW, Drummond GB & MacRae WR. Metabolic effects of induced hypotension with trimectaphan and sodium nitropruside. *Br J Anaesth* 51: 875 - 879, 1979.

Foram determinadas as concentrações sanguíneas de lactato, piruvato e bicarbonato padrão em dois grupos de pacientes submetidos a hipotensão arterial induzida com trimetafano ou nitroprussiato de sódio, sob anestesia com tiopental, óxido nitroso, oxigênio, halotano e ventilação controlada.

Nos pacientes que receberam trimetafano houve queda progressiva, porém não significativa, da concentração de lactato, provavelmente associada a melhor perfusão periférica secundária à vasodilatação. O nitroprussiato de sódio em pequenas doses produziu discreta queda da concentração de lactato no sangue. Em doses maiores, esta concentração aumentou, provavelmente porque o efeito benéfico sobre a microcirculação foi suplantado pelos seus efeitos tóxicos (liberação de cianeto). A maior elevação da concentração de lactato ocorreu em paciente resistente ao nitroprussiato, que recebeu 1,6 mg/kg. Os autores concluíram que o nitroprussiato de sódio pode ser usado, com segurança, na hipotensão induzida, em doses inferiores a 1,5 mg/kg. Consideraram que a gasometria do sangue arterial é segura para a avaliação dos efeitos tóxicos da droga, quando são administrados doses mais altas.

C.A.: Os resultados do trabalho indicam que, basicamente, ocorre melhoria da perfusão tecidual provocada por vasodilatação, seja com o nitroprussiato de sódio ou com trimetafano. Somente quando doses elevadas (acima de 1,5 mg/kg) de nitroprussiato são administradas, é que aparecem sinais de acidose metabólica, secundária ao efeito do cianeto liberado. A melhoria da perfusão tecidual observada é um argumento favorável ao seu emprego em hipotensão induzida, quando a técnica está bem indicada.

(Nocite, JR)

Isto porque, ao lado da grande popularidade que vem alcançando estas novas rotas de administração, cuidados devem existir vez que «the inadvertent use of preparations containing preservatives for epidural and intrathecal injections have been reported to cause paralysis»³.

Mais importante ainda, o desaparecimento da morfina, quando a mesma continua sendo amplamente utilizada nos Centros Médicos mais adiantados em todo o mundo, levanta graves interrogações quanto às reais causas de tal acontecimento.

Desta forma, Sr. Editor, solicitamos encarecidamente se digne V.Sa. veicular nossa preocupação pelo desaparecimento da morfina, ao passo em que muito nos agradaria saber a exata composição do produto antes distribuído pelo referido laboratório.

A morfina, há anos prestando servi-

ços à prática da medicina em geral há milênios, merece um destino melhor.

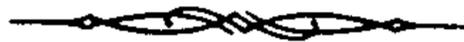
Antecipadamente grato,

Francisco Carlos Alves do Carmo Ramos
-Anestesiologista do HDP-FHDF
Sobradinho DF.

Referências:

1. Behar M e col - Epidural morphine in treatment of pain. Lancet march 10: 527, 1979.
2. Wang JK e col - Pain relief by intrathecally applied morphine in man. Anesthesiology 50: 149, 1979.
3. Mathews E - Epidural morphine. Lancet, march 24: 673, 1979.

Estamos publicando sua carta na íntegra, para que outros tomem conhecimento desta sua preocupação.



ERRATA

Neurofisiologia para o Anestesiologista - Rev Bras Anest 30:1: 23-37, 1980.

1) pg. 28, (item 2.8 Potencial de Ação), 10ª linha:

Onde se lê:.. Na⁺ que ao K⁺ consegue sair;

Leia-se: ... Na⁺ que ao K⁺, aquele entra mais rapidamente na célula que o K⁺ consegue sair.

2) pg. 30, (item 2.9 Iniciação e Propagação do P.A.)

a) 2º parágrafo, 3ª linha:

onde se lê: (e se reduz)

leia-se: (E se reduz)

b) 2º parágrafo, 8ª linha:

onde se lê: enquanto gNa⁺ > gK⁺, cessando...

leia-se: enquanto gNa⁺ < gK⁺, cessado...

c) 2º parágrafo, 19ª linha:

onde se lê: despolarização tudo-ou-nada que caracteriza o potencial ...

leia-se: despolarização tudo ou nada. O potencial que...