

EFEITOS RESPIRATÓRIOS E CIRCULATÓRIOS DA PIRITRAMIDA, UM NÔVO ANALGÉSICO POTENTE(*)

DR. H. B. HEITMANN

DR. U. DRESCHSEL

DR. M. ZINDLER

Os efeitos respiratórios (curvas de resposta ao CO₂) e circulatórios (reação à mudança de posição) são estudados em voluntários masculinos saudáveis, sendo a droga administrada em doses equianalgésicas a 10 mg de morfina, 70 kg de peso corporal.

Existe uma depressão definida da resposta respiratória ao CO₂ acumulado endôgenamente. Há algum efeito sobre a circulação periférica, evidenciado pela tendência à hipotensão e síncope após mudança de posição.

Êstes achados põem a Piratramida dentro de um grupo, junto à morfina e outros analgésicos potentes.

A diferença interessante, todavia, é a incidência muito reduzida de efeitos colaterais indesejáveis, quando comparado com morfina. Êstes achados deveriam encorajar experiências clínicas com a droga.

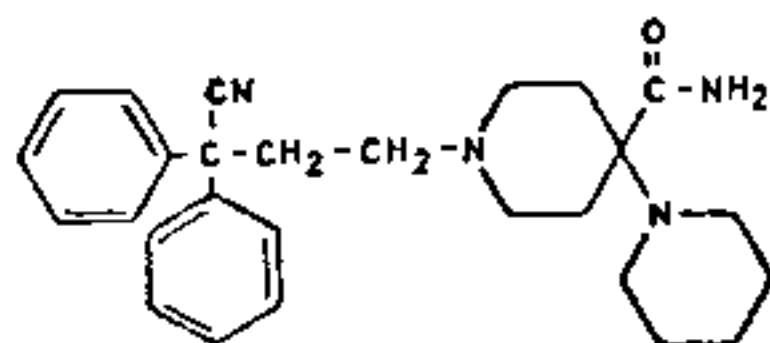
A pesquisa continua em busca do analgésico potente ideal que realmente combata a dor, com um mínimo de efeitos colaterais (depressão respiratória, hipnose, vício).

Em 1961, Janssen (1) descreveu a Piritramida (Dipidolor^(R)), um novo composto, dentro da definição de analgésico potente. É quimicamente diferente dos analgésicos conhecidos até então. Os análogos mais próximos da Piritramida são agentes sintéticos anti-diarréicos, inativos como analgésicos, relacionados ao difenóxilato, (Figura 1).

A Piritramida foi usada clinicamente no tratamento da dor pós-operatória por Lund e col. (2). Os resultados foram encorajadores. A incidência de efeitos colaterais foi bem pequena.

(*) Trabalho do Departamento de Anestesia da Clínica Universitária de Dusseldorf — Alemanha, Apresentado no II Congresso Luso-Brasileiro de Anestesiologia, Setembro de 1968, Lisboa, Portugal.

Até o presente momento não haviam relatos sôbre seus efeitos circulatórios e sôbre a dose relacionada ao seu efeito sôbre a sensibilidade do centro respiratório, no homem.



PIRITRAMIDE

1' - (3 cyano-3,3-diphenylpropyl)-[1,4'-bipiperidine]-4' -carboxamide.

FIGURA 1

MÉTODOS E RESULTADOS

Nossa investigação foi realizada em voluntários masculinos saudáveis, comparáveis em idade e altura.

Com relação à parte circulatória da investigação eles foram colocados sôbre uma mesa inclinável. Uma cânula plástica 18, foi inserida, por punção percutânea, na artéria radial sob anestesia local, após ter sido considerado adequado, o fluxo sanguíneo colateral. A pressão arterial foi medida por meio de um transductor Stathan. O pulso era contado por minuto.

Após a preparação, pelo menos 15 minutos foram permitidos para ajuste. Logo após, os voluntários eram inclinados 70.º com o segmento cefálico para cima dentro de 5 segundos e deixados assim por 15 minutos; então eles voltavam a posição anterior e a droga a ser testada era injetada por via venosa. Morfina e Piritramida foram administradas à base ponderal de 10 a 20 mg respectivamente por 70 kg de peso corporal. A manobra de inclinação foi repetida 30 e 45 minutos após a injeção. Os estudantes voluntários eram interrogados sôbre os efeitos colaterais subjetivos no dia do teste e 24 horas mais tarde.

Imediatamente após a injeção da droga houve pequena e transitória elevação de pressão arterial e do pulso, tanto após, Morfina e Piritramida, demorando de 30 a 60 segundos.

A agressão moderada que a elevação passiva faz sôbre a homeostasia circulatória, resultou em pequena e prevista redução da pressão arterial sistólica, aumento da pressão arterial diastólica e aumento mais nítido da frequência do pulso.

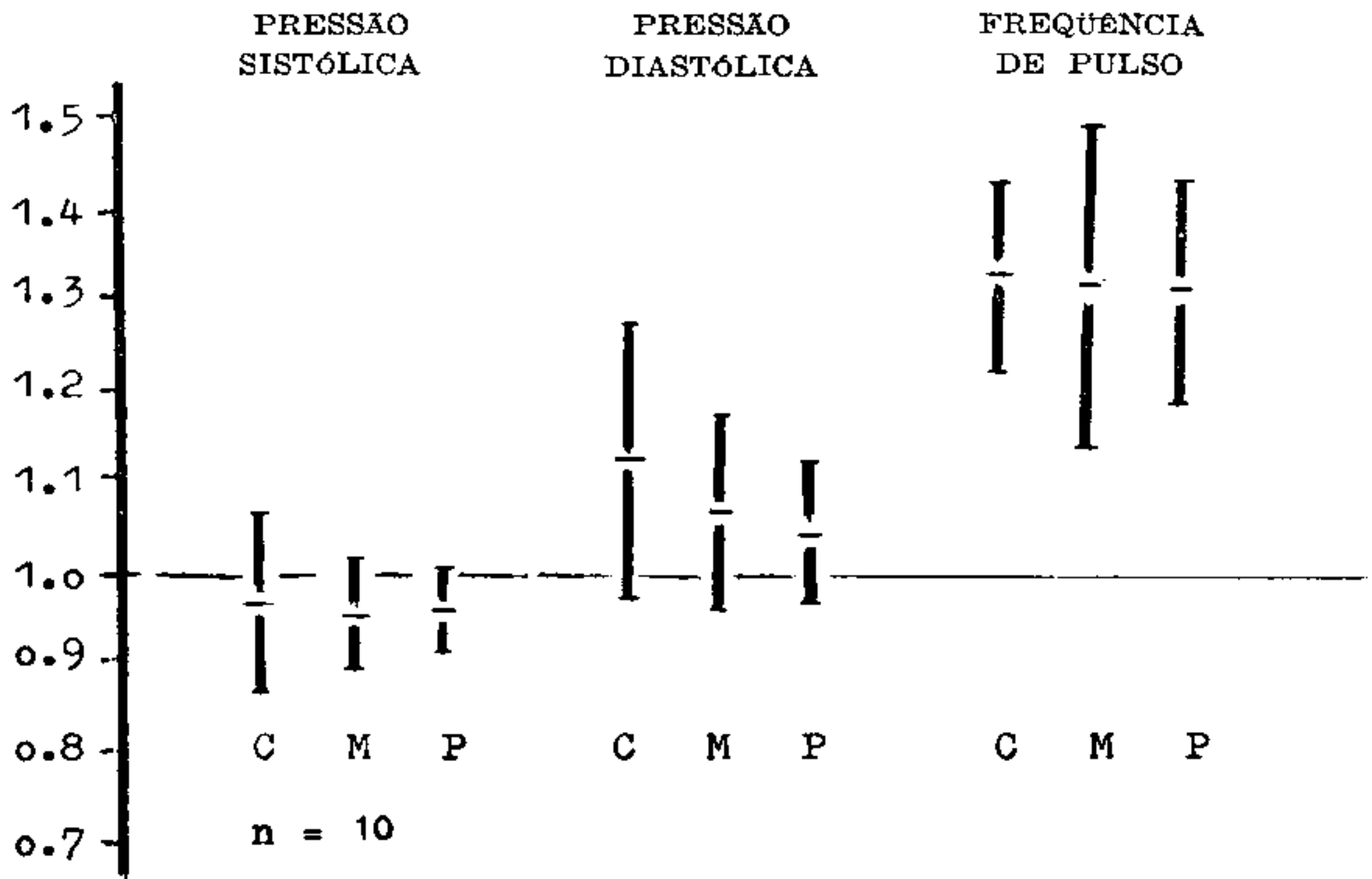


FIGURA 2

Efeito da inclinação, sobre as pressões sistólica e diastólica e a frequência de pulso: média e desvio padrão. C — controle; M — Após 10 mg/70 kg de Morfina; P — Após 20 mg/70 kg de Piritramida.

A resposta circulatória à inclinação não foi significativamente alterada pela injeção de Morfina ou Piritramida. Os resultados estão resumidos na figura 2. Alterações dos parâmetros circulatórios são expressas como a razão de seus valores numéricos medidos na posição inclinada e horizontal. É evidente que a resposta à inclinação é quase a mesma com e sem medicação analgésica. A diminuição média da pressão sistólica é cerca de 5% para os casos de controle e para Morfina e Piritramida; o aumento médio da pressão diastólica é cerca de 10% para o controle, 5% para Morfina e 3% para Piritramida. A frequência do pulso elevou-se cerca de 30% para cada um dos três grupos. Em nenhum dos 10 indivíduos houve qualquer sintoma de síncope.

Durante a parte respiratória de investigação o efeito de um placebo, de Morfina 10 mg/70kg de peso corporal e de Dipidolor 15 e 20 mg/kg de peso corporal, sobre a sensibilidade do centro respiratório foi determinado, medindo-se a resposta ventilatória a PaCO₂ aumentada. Esta parte do estudo foi feita de forma encoberta, (double-blind).

Antes e após a injeção da droga os estudantes aumentaram seu pCO₂ arterial, respirando, em um sistema circular

fechado, de uma bolsa de Douglas parcialmente cheia com 20 litros de O_2 . Assim a tensão do oxigênio arterial foi bem mantida durante o período de reinalação.

Amstras de sangue arterial foram retiradas por uma agulha de Tuohy 22, colocada na artéria radial. Simultaneamente, a ventilação foi medida com um ventilômetro Dräger. Os gases sanguíneos foram medidos com os respectivos electrodos. A ventilação-minuto e a PCO_2 arterial correspondente foram correlacionados sobre um diagrama volume/ $PaCO_2$. A curva de resposta ao CO_2 foi construída de pelo menos quatro pontos. A depressão respiratória foi expressa como o desvio da curva de resposta ao CO_2 para a direita em mm Hg pCO_2 para uma ventilação-minuto de 30 litros.

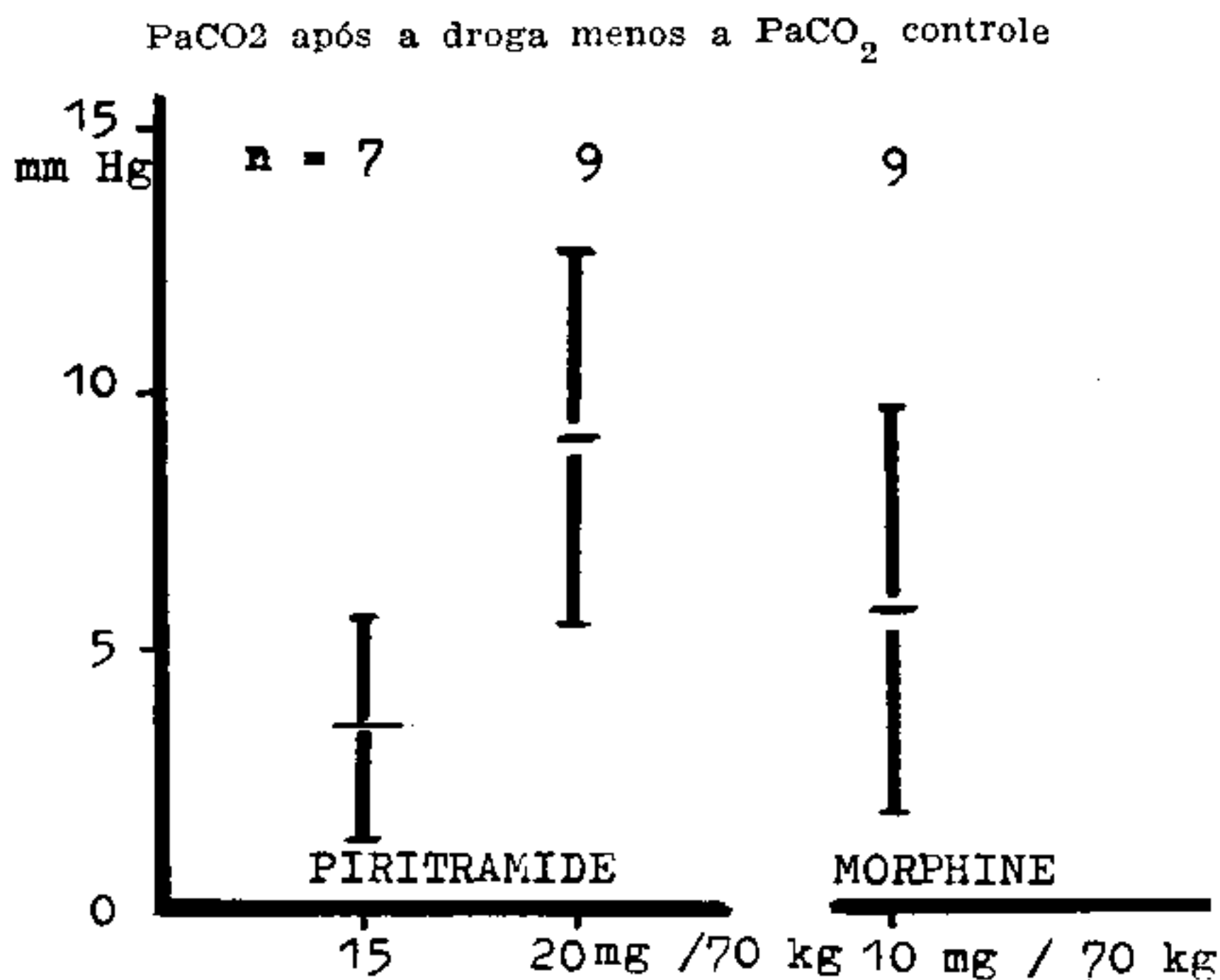


FIGURA 3

Desvio da curva de resposta ao CO_2 para a direita após Piriramide e Morfina. $V = 30$ L/Min.

O uso de Placebo não altera a sensibilidade do centro respiratório; ambos a Morfina e Piriramide o fazem. Sobre o eixo vertical vê-se o aumento do $PaCO_2$ acima do controle necessário para ultrapassar uma ventilação minuto de 30 litros. Esta diferença de $PaCO_2$ está sobre o eixo horizontal tabelado por 15 a 20 mg de Piriramide/70 kg de peso corporal, bem como para 10 mg de Morfina. É claro que estas drogas deprimem a respiração quando o desvio da curva de resposta ao CO_2 é tomado como um critério. (Figura 3).

Pode ser visto que em nossa investigação, a depressão respiratória tornou-se mais baixa e mais alta para 15 e 20 mg de Piritramida, com o efeito de 10 mg de Morfina no meio.

DISCUSSÃO

Em nossos experimentos a Piritramida — como a Morfina — mostrou não ter efeito depressor significativo sobre a circulação de jovens voluntários com volume intravascular presumivelmente normal. Mesmo imediatamente após injeção intravenosa não houve queda de pressão arterial ou de frequência de pulso. Entretanto, deve ser repetido que estes resultados foram obtidos em indivíduos saudáveis e jovens. Em pacientes idosos com volume intravascular reduzido, pelo menos a Morfina é provável que desmascare uma hipolemia e conduza à instabilidade circulatória, como demonstraram Drew e Dripps. (3)

Não há dúvida que o novo analgésico causa depressão respiratória. Esta depressão não deve ser óbvia em pacientes hígidos, nem ela é realmente detectável usando critérios clínicos como cianose, ventilação minuto reduzida e frequência respiratória lenta. Mesmo os gases sanguíneos atuais podem ser mal interpretados. A fim de objetivamente documentar o efeito de uma nova droga sobre o controle da ventilação deve-se comparar as curvas de resposta ao CO₂ e pH antes e após a droga.

Pode ser deduzido de nossos dados que a depressão respiratória causado por 17,5 mg de Piritramida/70 kg de peso corporal é equivalente à depressão respiratória causada pela dose habitual de 10 mg de Morfina. Se alguém concorda com a teoria de que o efeito analgésico e depressão respiratória vão estreitamente paralelos para todos analgésicos potentes, nossos achados são amparados pelos resultados de Lund (2). Ele verificou que 15 de Piritramida são algo menos analgésicos do que 10 mg de Morfina.

Em vista do relato favorável de Lund um compreensivo experimento clínico parece indicado para estabelecer conclusivamente a dose equianalgésica e a incidência de efeitos colaterais menores, porém, desagradáveis, como náuseas e vômitos. A Piritramida pode muito bem ser pelo menos uma alternativa apropriada para outros analgésicos potentes. Até então somos incapazes de dizer se poderá ser significativamente superior.

SUMMARY**RESPIRATORY AND CIRCULATORY EFFECTS OF PIRITRAMIDE
(DIPIDOLOR(R)), A NEW POTENT ANALGESIC**

Respiratory (CO₂ — response curves) and circulatory effects (reaction to tilting) are studied in healthy male volunteers. The drug is administered in doses equianalgesic to 10 mg morphine per 70 kg body weight.

There is a definite depression of the respiratory response to endogeneously accumulated carbon dioxide. There is some effect on the peripheral circulation as evidenced by a tendency to hypotension and syncope after tilting.

These findings put Piritramide into a group with morphine and other potent analgesics.

The interesting difference, however, is the greatly reduced incidence of undesirable side effects when compared with morphine.

These findings should encourage clinical trial of the drug.

REFERÊNCIAS

1. Janssen, P.A.J. — Piritramide (R 3365), a potent analgesic with unusual chemical structure. *J. Pharm.* 13:513, 1961.
2. Lund, I., Ericson, H., Molnar, I., and Nordahl, T. — Piritramide, R 3365 og forfin. En sammenlikning av analgetisk og respirasjonsdeprimerende virkning *Nordisk Medicin* 74:887, 1965.
3. Drew, J. H., Dripps, R. D., Comroe, J. H. — The effect of morphine upon the circulation of man and upon the circulatory and respiratory responses to tilting. *Anesthesiologie* 7:44, 1946.