

OS ANTI-MORFÍNICOS EM ANESTESIA

Considerações sôbre um derivado do alil-morfinano (*)

DR. JOSÉ AFFONSO ZUGLIANI, E.A.S.B.A. **

DR. MODESTO R. FERNANDEZ

AP3120
O uso cada vez mais difundido dos barbitúricos, em anestesiologia, tem oferecido uma excelente oportunidade aos produtos que possam complementar-lhes na propriedade analgésica. Os opiáceos, que têm na morfina o seu principal representante, apresentam alguns para-efeitos, excepcionalmente desejados. Dentre êstes, destaca-se a ação depressora da morfina, especificamente, sôbre os centros respiratórios.

Esta depressão, variável na sua intensidade em função de causas várias, como idade, afecção, estado físico, sensibilidade e dose usada, constitui um dos principais motivos da limitação do seu emprego. Os produtos que possam, como os derivados do ALIL-MORFINANO, an-

tagonizar o mecanismo que conduz a êste estado indesejável, merecem a nossa atenção. Êste trabalho cuida do estudo de um dêstes produtos: o tartarato de levallorfan que será doravante referido como «levallorfan».

ASPECTOS QUÍMICOS E FÍSICOS

O tartarato de (—)-3-hidroxi-N-alil-morfinano, cuja fórmula está representada na figura 1 e cuja constituição lembra bem de perto a do analgésico Dromoran, que é o tartarato de (—)-3-hidroxi-N-metilmorfinano. A única diferença entre as duas drogas reside no radical metílico que se prende ao Nitrogênio, na N-metil-normorfina, em substituição ao grupo alílico

(*) O tartarato de (—)-3-hidroxi-N-alil-morfinano (LORFAN) usado neste trabalho foi gentilmente cedido por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S. A.

(**) Anestesiologista do Hospital Souza Aguiar e da Beneficência Portuguesa do Rio de Janeiro, D.F., Brasil.

do levalorfan. As propriedades que serão referidas se aplicam à forma levógira. O levalorfan (Ro 1 — 7700) é um pó de gosto amargo e com ponto de ebulição de 176/177° (1, 2, 3, 4).

FARMACOLOGIA

Trabalhos experimentais

mente nada produziu nestes animais. Infere-se, portanto, que o medicamento é perfeitamente tolerado pelo organismo (2, 4, 6, 7). Além disso, não apresenta ação analgésica e não altera as condições tensionais (2, 3, 4, 5, 7, 9, 10).

Segundo as investigações de Gray e Geckman (9) a

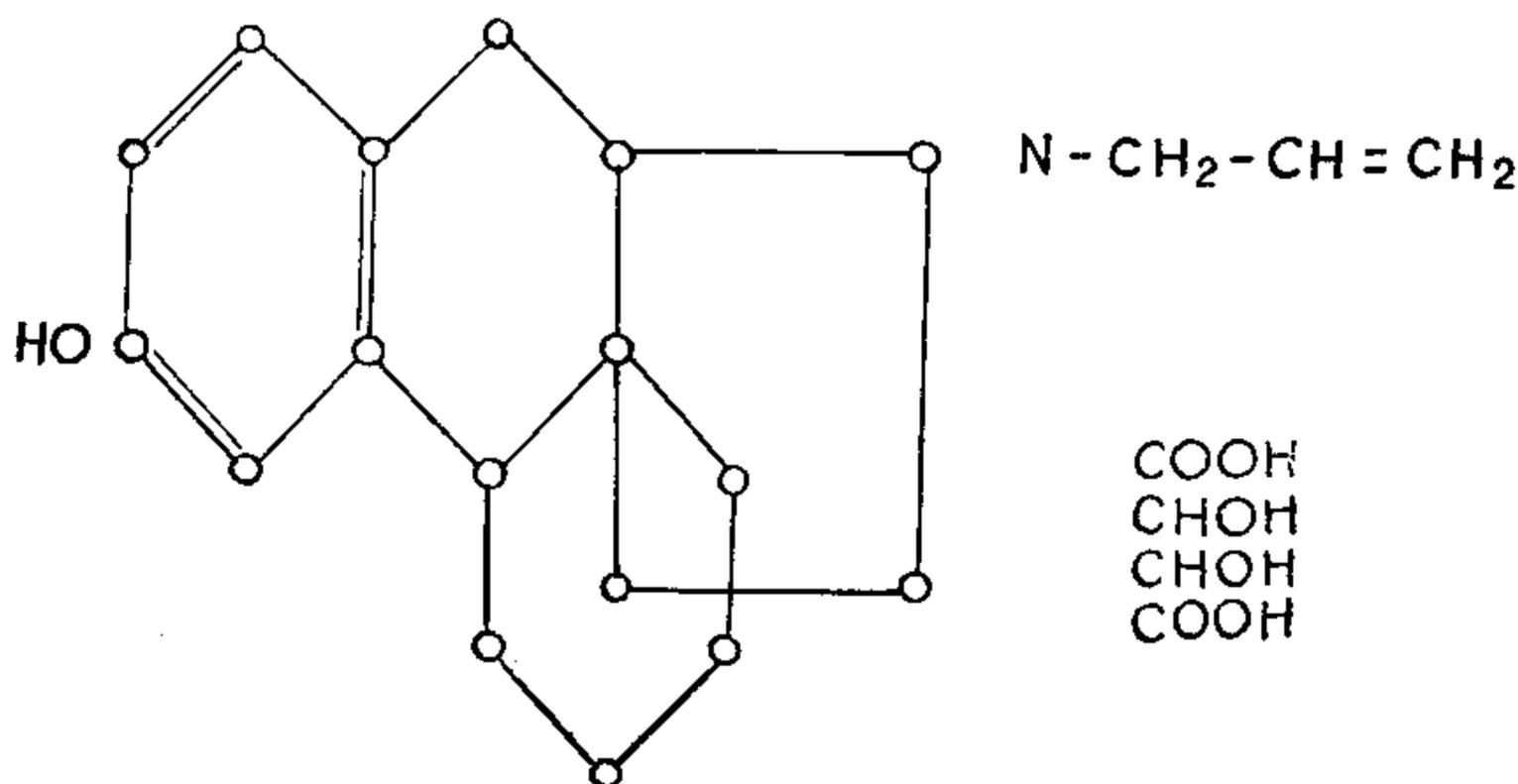


FIG. 1

realizados no sentido de investigar a ação tóxica do levalorfan evidenciaram que doses 500 a 1.000 vezes maiores às empregadas habitualmente em clínica, não provocaram em cães nenhum distúrbio respiratório (4). Da mesma forma, foi observado que a administração da droga, por via oral ou parenteral, a certos animais (cães e ratos), durante longo tempo (até 14 semanas) e em doses que chegaram a 8 e 10 miligramas por Kg/pêso, igual-

droga parece apresentar ação excitante sobre a motilidade intestinal e a musculatura lisa em geral. Não altera o ritmo cardíaco, nem modifica a diurese (4). Torna mais lento o traçado eletroencefalográfico quando administrado com a meperidina (15).

O aspecto farmacológico mais importante do levalorfan consiste na propriedade que apresenta de antagonizar cada uma das ações da morfina e dos analgésicos morfínicos. Há, contudo, certa

relação entre as ações morfínicas antagonizadas e as doses empregadas. Assim é que as doses elevadas podem suprimir todos os efeitos da morfina e dos analgésicos morfínicos. Contudo, a atividade mais singular e que justifica o interesse que vem despertando o levalorfan reside na sua capacidade de combater os efeitos depressores respiratórios consecutivos à ação morfínica e de outros analgésicos similares. As pequenas doses não antagonizam a generalidade dos efeitos dos referidos analgésicos, pois, nesta posologia, fica preservada a ação analgésica dos mesmos.

Dos trabalhos executados, sobre o uso clínico e experimental do levalorfan, foram estabelecidas doses aproximadas, para os efeitos antagonísticos, da depressão respiratória morfínica. Das observações clínicas de Hamilton e Cullen. (1) e de Markes Swerdlow (11) e de verificações experimentais em carneiros e gatos (4), com especial atenção às características respiratórias, sobretudo a frequência e o volume respiratório/minuto, pôde-se estabelecer a correlação das doses entre o levalorfan e vários produtos de ação analgésica, como a N-metil-normorfina* e a alfaprodina*•.

Para orientação clínica foram recomendadas as seguintes doses: levalorfan 1 mg

para 50 mg de morfina, 10 mg de N-metil-normorfina, 100 mg de meperidina, ou 50 mg de alfaprodine. Nos casos de intoxicação pelos morfínicos, doses de 1,5 mg a 2 mg podem ser usadas, já que existe a possibilidade de retôrno do estado depressivo, considerando-se que o levalorfan se elimina mais rapidamente. O medicamento, nestes casos, deve ser administrado por via venosa.

CAMPOS DE APLICAÇÃO DA DROGA

A maior aplicabilidade do levalorfan reside na obstetria e em anestesiologia.

A sedação obstétrica, sempre teve nos opiáceos ou derivados seu ponto forte e seu inimigo implacável. A sedação da mãe pode custar o sacrifício do filho. E a verdade é que, realmente, ao se administrar morfina ou qualquer outro analgésico a uma parturiente, é preciso não esquecer da possibilidade da depressão respiratória se projetar sobre a vitalidade fetal. O advento dos derivados N-alil-morfínicos vêm descortinar uma nova era para a terapêutica obstétrica.

As observações clínicas têm demonstrado que injetada a mistura de 10 mg de morfina com 1 mg de levalorfan na parturiente, não interfere ela na atividade respiratória do recém-nasci-

(*) *Dromoran* — *Produtos Roche S.A.*

(**) *Nisentil* — *Produto Roche S.A.*

do. Em obstetrícia as doses podem ficar assim estabelecidas: 0,25 a 0,50 mg de levalorfan para 10 mg de morfina ou 2 mg de N-metil-normorfina, e 0,50 mg para 50 mg de meperidina. A mistura medicamentosa pode ser injetada por via venosa.

Para combater as condições asfíxicas, conseqüentes ao uso indiscriminado de opiáceos no decorrer do trabalho de parto, usa-se a veia umbilical como via de introdução do levalorfan, que poderá ser empregado na dose de 0,1 a 0,2 mg. Estas doses poderão ser repetidas se as condições de respiração espontânea não forem satisfatórias (4).

Em anestesiologia acreditamos já estar reservada para o futuro uma ampliação crescente do uso da droga. À medida que os conhecimentos teóricos se aprimoram e os técnicos se desenvolvem, evolui a especialidade. Como característica marcante desta evolução, assistimos, dentre muitas outras coisas, a penetração nos conhecimentos da fisiologia respiratória, alcançando o âmago desta função. Como corolário, é patente o encaminhamento das indicações da narcose para o regime da respiração controlada, manual ou mecanicamente. Mais na segunda, que na primeira, a depressão respiratória favorece, porque facilita o trabalho. Nesta mesma ordem de idéias, é oportuno lembrar, aqui, que

a pretensa limitação do uso dos tio-barbituratos, encontra base na reduzida ação analgésica dos mesmos. Estes dois elementos corroboram, portanto, na adoção do uso da morfina ou de outros analgésicos, pré e per-operatoriamente, sem que haja preocupação com a depressão pós-operatória imediata, frequentemente indesejável, graças ao uso dos anti-morfinicos. Assim, quando se pretende complementar a atividade analgésica do barbitúrico, recorreremos a doses de opiáceos ou derivados (morfina, de 10 a 30 mg; meperidina, de 50 a 200 mg etc.), dados isoladamente, sem nenhuma preocupação quanto à depressão respiratória.

Quando se pretende explorar, apenas, a ação analgésica dos opiáceos, podem eles ser utilizados, desde logo, na pré-medicação anestésica, de mistura com o levalorfan. Desejando-se complementar os agentes anestésicos no decurso da narcose, deve-se estar prevenido para combater ou compensar a redução da ventilação pulmonar, desde que não se tenha administrado, previamente, o anti-morfinico. Quando, porém, o uso do analgésico se impõe, e, a este se segue um «deficit» respiratório, podemos corrigi-lo com o levalorfan, aplicado por via venosa, nas proporções seguintes: 1 mg de levalorfan para 50 mg de morfina ou 1,5 mg do primeiro para 100 mg da última.

Em relação ao N-metil-nor-morfina, a proporção será de 1 mg para 10 mg. Para os casos em que o paciente esteja sob narcose e num regime de respiração espontânea, o uso do produto por via venosa cinco minutos antes nos permitirá lançar mão dos analgésicos acima referidos, nas mesmas proporções, sem que ocorra redução ventilatória. Os benefícios do antagonista se fazem sentir, com maior intensidade, sobre a ventilação alveolar, e o volume minuto, que sobre a frequência respiratória (14). Parece que o uso separado destes medicamentos oferece melhores resultados que a administração simultânea, razão por que é preferível antecipar de 3 a 6 minutos, o antagonista, ao opiáceo. A depressão morfínica, preconizada por Guedel, desde 1934 (13) como método auxiliar, de grande valia, na determinação da apnéia, pode ser projetada no período pós-anestésico. Nesta eventualidade, cumpre combatê-la com eficiência, desde o instante que se deseje suspender a respiração controlada. O uso do levalorfan, nas doses acima propostas, permitirá restabelecer a normalidade respiratória, ou em caso contrário, comprovar que a eventual depressão não corre por conta do analgésico usado. É útil lembrar que o levalorfan não antagoniza qualquer forma de depressão res-

piratória que não a causada pelos agentes morfínicos.

No envenenamento intencional ou acidental (superdose) está também indicado o levalorfan, tendo-se o cuidado de repetir as doses do antagonista se o agente causal tenha sido o N-metil-nor-morfina, em virtude deste produto se eliminar mais lentamente que a morfina. As náuseas e vômitos conseqüentes ao uso de opiáceos constituem outra indicação do levalorfan.

Em nossa experiência parece uma excelente indicação para o tratamento das dores do pós-operatório. O uso do levalorfan na proporção de 1 mg para 10 mg de N-metil-normorfina dá excelentes resultados (4, 14). O paciente torna-se mais colaborador, sem o habitual estado de torpor, freqüentemente observado com o uso dos opiáceos.

Não encontramos na bibliografia nenhuma referência a contra-indicações do levalorfan, exceto para os morfinomanos, nos quais poderá desencadear sintomas de abstinência.

EXPERIÊNCIA PESSOAL

Ainda que reduzida a um total de 30 casos (Quadro anexo), nossa experiência com a droga permite tecer algumas considerações sobre o seu emprêgo.

Como visássemos colher apenas impressões clínicas,

não usamos nenhum instrumento (ventilômetro, carbôvisor, oxímetro etc.), em nossas observações. Desta forma, só nos foi possível tirar as seguintes conclusões:

Em pacientes adultos de peso e porte médios e de ambos os sexos, sob narcose barbitúrica, para intervenções de curta duração, o uso de 10 mg de morfina ou 100 mg de meperidina, aplicados 5 a 10 minutos antes da operação, por via venosa, reduziu, de muito pouco, a quantidade de barbitúrico gasto. Apenas em 1 caso desta série, tivemos necessidade de recorrer ao levalorfan para corrigir a depressão respiratória.

As doses de 20 mg de morfina, aplicadas no decorrer do ato cirúrgico, reduziram, sensivelmente, a dose de tiopental, mas a depressão respiratória foi a regra. Esta última, porém, foi facilmente corrigida pelo uso de 0,5 mg a 1 mg de levalorfan.

A redução das doses dos Tiobarbitúricos, na fase final da operação, permitiu eliminar a interferência mais pronunciada, do mesmo, sobre a respiração, comprovando-se, pelo uso do levalorfan, que a depressão corria a conta dos analgésicos (morfina ou meperidina) usados.

Quando o levalorfan foi usado ao tempo da premedicação, 40 minutos antes da operação, ou de 5 a 10 minutos, antes da indução, praticamente não nos foi possível

constatar, clinicamente, depressão respiratória.

Verificações freqüentes (a intervalos de 5 minutos) do pulso radial e da pressão arterial não acusaram qualquer transtorno digno de menção.

Dentre os casos em que usamos o levalorfan, previamente, salientamos 12, nos quais, a administração de oxigênio foi desnecessária, a respeito dos analgésicos empregados. Nestes casos, igualmente, não usamos relaxantes musculares, a fim de evitar equívocos interpretativos.

A respiração controlada mecanicamente pelo respirador de Takaoka ficou facilitada. A superficialização da narcose, seguida de ligeiros movimentos do paciente, não interferiram na regulação automática do aparelho. Em nenhum caso houve depressão respiratória subsequente.

Em conclusão, dos 14 pacientes que usaram o opiáceo e tiveram depressão respiratória, o emprêgo do levalorfan foi satisfatório em 13 e duvidoso em 1. Nos 16 enfermos que usaram opiáceo e aos quais levalorfan fôra previamente administrado não houve depressão respiratória atribuível ao opiáceo.

Como nestes casos o uso de levalorfan foi por assim dizer profilático, é impossível saber em quantos casos teria ocorrido depressão respiratória não fôsse êle empregado.

SUMARIO

Nossa pequena experiência, (30 casos) com o levalorfan confirma as observações consignadas nos trabalhos por nós compulsados, segundo os quais a droga possui nítido efeito antagonista da ação depressora dos opiáceos, sobre a respiração.

Insistimos, entretanto, no fato de que em alguns casos a ação da droga se esgota antes do efeito do opiáceo, o que pode levar a uma depressão respiratória tardia. Nestes casos a dose do levalorfan pode ser repetida.

Apesar de podermos contar com mais este precioso recurso, não é aconselhável fazer uso abusivo dos opiáceos, confiantes neste antagonismo.

Os derivados do alil-morfinano parecem oferecer uma oportunidade razoável ao uso dos analgésicos no decurso das anestésias e na sedação pós-operatória. O emprêgo judicioso do produto será particularmente útil aos anestesiológicos que, militando em centros cirúrgicos de menos recursos, não contam com suprimento regular de agentes anestésicos gasosos.

ANTI-MORPHINE DRUGS IN ANESTHESIA
SUMMARY

The author reviews an extensive literature on antagonistic drugs to the depressor effects of morphine, with emphasis on the experimental and clinical studies on N-allyl-normorphine (LORFAN).

Upon careful observations on 30 patients, on whom the drug was used during anesthesia (barbiturates and opiates) or in the immediate post-operative period, the author concludes:

- a) the marked antagonistic effect on morphine depression is useful in anesthesiology;
- b) the use of the drug in obstetrics has an extensive and open future;
- c) its post-operative use in combination with opiates affords a smoother recovery course, without undue respiratory depression;
- d) a word of warning against the abuse of depressant drugs (barbiturates and opiates) relied upon the administration of this antagonistic drug.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Hamilton, W.K., and Cullen S.C. — 1953 — 550 — Anesthesiology vol. 14.
- 2 — Landmesser, Cobb and Converse J.G. — 1953 — Anesthesiology, vol. 14, nº 6.
- 3 — Benson, W.M., O'Hara, Elaine and Winkle S. 1952 — J. Pharmacol. 106 — 373.
- 4 — Hoffmann La Roche P.S. P. 224 — 1957.
- 5 — Cullen S. and Santos C. Arch. Surg. 1954 — 69. 410.
- 6 — Eckenhoff J.E. and Col. 1955 — 133 — 332.
- 7 — Miller, J.W. and al. J. Pharmacol. 1955 — 450.
- 8 — Taddei C. and Noceti, D. Minerva Anest. 1956 — 22 — 135.
- 9 — Gray, G. and Beckman, H. Journ. Pharmacol. 1956 — 116 — 24.
- 10 — Auebach, J. and Coakley, C.S. 1956 — Current. Res. Anesth. 1 — 35 — 460.
- 11 — Swrdlow, M. Anesthesia, v. 12 nº 2 — 174 — 181.
- 12 — Hamilton, W.K. and Cullen, S.C. 1955 — Anesthesiology 16.
- 13 — Collins V.J. Principles and Practice of Anesthesiology 1952 by Lea e Febiger, Philadelphia.
- 14 — Cullen, S.C. and Santos C.C. 1955 — Anesthesiology, vol. 16, nº 5.
- 15 — Percy, W. Curtis and Knott, J.R. — Bjurstrom, R.O. — 1957 — Anesthesiology, vol. 18, nº 2, pg. 310.



GASES MEDICINAIS

65 anos de experiência no negócio de gases comprimidos representam uma garantia de

PUREZA

UNIFORMIDADE

SEGURANÇA

**SERVIÇO COMPLETO DE ENCHIMENTO
E MANUTENÇÃO DE CILINDROS**

PROTÓXIDO DE AZOTO, U. S. P.

Cilindros tipo D com 2 kg de gás
Cilindros tipo E com 3 kg de gás
Cilindros tipo G com 22,7 kg de gás

CICLOPROPANO, U. S. P.

Cilindros tipo B com 100 galões de gás
Cilindros tipo D com 230 galões de gás

LIQUID CARBONIC INDÚSTRIAS S. A.

Avenida Rio Branco, 57 - 13.^o andar - - Tel. 23-1750 — RIO DE JANEIRO

FILIAIS:

São Paulo, Bauru, Recife, Belo Horizonte, Curitiba, Londrina, Pôrto Alegre

FÁBRICAS:

R. de Janeiro, D. F.; Guarulhos, S. P.; Recife, Pe.; P. Alegre (Em construção)