



A terapêutica antidolorosa continua ainda hoje a apresentar sérias dificuldades, apesar dos enormes progressos da química e da farmacologia nos últimos anos.

Efectivamente, os analgésicos potentes de que dispomos, do tipo da morfina, à par do seu efeito terapêutico, exercem acções secundárias, mais ou menos desagradáveis, que limitam grandemente a sua aplicação: perturbações do aparelho digestivo, tais como anorexia, obstipação, náuseas e vômitos; perturbações do sistema nervoso central, tais como obnubilação, hipnose, vertigens, euforia, hiperestesia sensorial, etc.; habituação; apetência; mania; etc.

Isto justifica os incessantes esforços que se têm envidado para encontrar analgésicos que, exercendo um efeito terapêutico idêntico ao da morfina, sejam destituídos das acções secundárias desagradáveis daquele alcalóide. Pode dizer-se que tais esforços não têm sido muito bem sucedidos, dado que todos os sucedâneos da morfina até há pouco utilizáveis na clínica apresentam inconvenientes semelhantes, que diferem quase só no grau de tolerância individual para este ou aquele doente. Não se conseguiu eliminar os inconvenientes máximos, nomeadamente a habituação, a apetência, os efeitos sobre as funções cerebrais e as perturbações do aparelho digestivo.

Por isso foi recebida com alvoroço a notícia de que tinha sido descoberta uma nova droga de efeito analgésico superior ao da morfina e desprovida de acções secundárias, portanto utilizável, sem inconvenientes, em todas as situações, abundantes na clínica, em que os fenómenos dolorosos são um problema de importância.

Se é verdade que, posta nestes termos, a notícia correspondia a um exagero, não é menos certo que o produto sintetizado e estudado pelo investigador belga Paul Janssen e designado por R. 875 é um analgésico dum tipo novo, diferente em muitos aspectos da morfina e de todos os seus sucedâneos, com indiscutíveis vantagens sobre todos eles.

Pareceu-nos, por isso, útil dar uma breve resenha das propriedades deste novo analgésico, bem como dos ensaios clínicos com ele efectuados no estrangeiro e da nossa ainda escassa experiência pessoal.

ticolíticas, anti-histamínicas e de anestesia local. O R. 875, isómero dextrógiro da 2,2-difenil-3-metil-4-morfolino-butirilpirrolidina, mostrou, entre todas as substâncias estudadas, o mais elevado poder analgésico.

Os ensaios de laboratório foram efectuados com diversas espécies animais (murganhos, ratos, cobaias, gatos e cães), utilizando os métodos de Eddy, de Haffner, de d'Amour e Smith e de Winder, para estudo do efeito analgésico. As vias de administração foram a intravenosa, a intraperitoneal, a subcutânea e a peroral.

Nestes ensaios, o R. 875 foi comparado com os mais potentes e mais correntemente usados dos analgésicos de tipo central, nomeadamente a morfina, a petidina e a metadona, não só quanto à sua actividade analgésica como também quanto à sua toxicidade.

Em todos estes ensaios o novo produto mostrou ter uma acção analgésica mais potente e um índice terapêutico mais elevado, em comparação com as outras drogas experimentadas. O seu efeito começou a manifestar-se mais cedo do que o de qualquer dos outros analgésicos.

Não se verificaram fenómenos de habituação, durante toda a duração dos ensaios, que, em alguns casos, ultrapassou 2 meses.

Os animais habituados à morfina, necessitando portanto de doses elevadas deste alcalóide para se obter um efeito analgésico nítido, reagiram ao R. 875 como os animais não habituados.

Na experimentação animal o R. 875 mostrou um efeito sobre as funções vitais do organismo do mesmo tipo do dos outros analgésicos centrais. No entanto, na experimentação humana, verificou-se que o novo produto, em doses terapêuticas, tinha um efeito mínimo ou nulo sobre a respiração, a circulação, a diurese, a motilidade intestinal e as funções cerebrais.

Experiência clínica

O R. 875 vem sendo ensaiado desde há muitos meses, na Bélgica e em França, em serviços de oncologia, clínica médica, cirurgia, neurocirurgia, obstetrícia e ginecologia.

Temos conhecimento dos trabalhos de Charbonnier, de Soupault, Caroli e colaboradores, de Couvelaire, de David e Deligné, todos dos Hospitais Cívicos de Paris, bem como dos trabalhos de proveniência belga, de Maisin, Marin, Tixhon, Godart, Chapaux, Hustin e vários outros, e de proveniência suíça, de Heinzen e Michellon, partes dos quais estão ainda em publicação.

Estes ensaios abrangem muitas centenas de casos e muitos milhares de doses empregadas, nas mais variadas situações dolorosas: neoplasias de diferentes localizações; cólicas hepáticas e renais; pneumotórax espontâneo; fracturas, hematomos hemofílicos; intervenções de pequena cirurgia, de cirurgia geral, neurocirurgia e traumatologia; durante o trabalho de parto, etc.

Duma maneira geral, todos os clínicos que experimentaram o produto lhe reconhecem vantagens, desde a sua

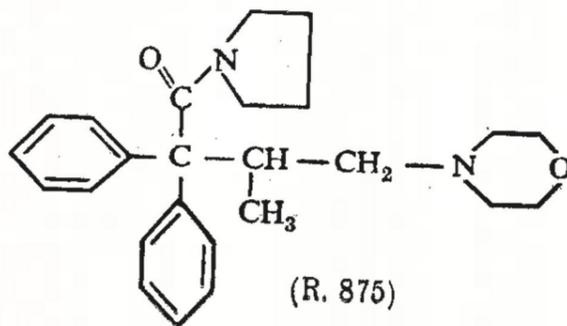
Um novo analgésico de síntese (R. 875)

ARTIGOS ORIGINAIS

JORNAL DO MEDICO - 757

Constituição química

O R. 875 é uma das muitas difenilpropilaminas sintetizadas e estudadas; durante cerca de 2 anos, pelo Dr. Paul Janssen, entre as quais aquele investigador encontrou substâncias dotadas de notáveis propriedades analgésicas, parassimpá-



(por medida)

0,2 g
g
0,8 g
0,028 g
0,007 g
0,02 g

nem exerce praticamente efeito hipnótico. No entanto, o R. 875 é de todas as drogas conhecidas a que exerce maior efeito potenciante sobre os barbitúricos.

David e Deligné consideram o R. 875 como excelente auxiliar na preparação pré-operatória, como um útil adjuvante da anestesia no intra-operatório e como um excelente sedante das dores pós-operatórias, segundo o que observaram nos seus casos do foro da neurocirurgia.

Hustin e Chapaux reconhecem a utilidade do R. 875 durante o trabalho de parto, salientando o primeiro que não observou qualquer efeito nocivo sobre o filho, o que se traduziu por uma mortalidade nula e por se tornar desnecessária a reanimação nos seus 59 casos. Verificaram que o R. 875 facilita e acelera o trabalho de parto e que a analgesia é satisfatória na maioria dos casos (80% na série de Hustin; 60% na série de Chapaux). Este último observou efeitos secundários em 20% dos casos; Hustin não refere efeitos secundários.

Efeitos secundários

Em todos os ensaios clínicos citados é referido como único efeito secundário frequente uma sensação de leve embriaguez, mantendo-se contudo íntegras as faculdades intelectuais do doente. Numa percentagem muito menor, e, em todo o caso, manifestamente inferior à que se observa com o emprego da morfina e sucedâneos, apontam-se efeitos secundários de maior importância, tais como náuseas, vômitos, sudação e tendências para a lipotímia.

Todos estes efeitos secundários cedem em regra rapidamente aos anticolinérgicos do tipo do brometo de metantelina e reduzem-se consideravelmente se se recomenda aos doentes que tomem as primeiras doses em decúbito.

Aliás, tais incómodos só costumam manifestar-se com a administração das primeiras doses, desaparecendo progressivamente no decurso do tratamento.

Manifestações mais importantes, tais como bradipneia e tendência para o colapso, só foram observadas em raros casos, entre os doentes que receberam doses extremamente elevadas (Caroli e Soupault chegaram a administrar 400 mg. diários!). Estas manifestações são rapidamente suprimidas pela nalorfina (N-alil-normorfina) em injeção de 5, 10 ou 20 mg., consoante as necessidades. Por isso se desaconselha o uso de doses elevadas, quando não se tem à mão este antagonista do produto.

Ao contrário do que acontece com a morfina e derivados, a acção hipnótica do R. 875 é escassa ou nula, a inteligência e a vontade conservam-se intactas, não há obstipação, nem foram até agora assinalados fenómenos de evidente habituação ou apetência. Também não se observaram efeitos apreciáveis sobre a circulação e a diurese, nem depressão do centro respiratório, com as doses terapêuticas habituais.

Posologia

Dada a fraca toxicidade da droga, a amplitude da dosagem é muito larga e pode adaptar-se praticamente, à vontade, às necessidades da analgesia, como observaram Caroli e Soupault.

Convém naturalmente começar por doses fracas, em regra 5 mg., que muitas vezes são suficientes, e repetir essas doses com a frequência conveniente para manter os doentes sem dores. A dose média parcial empregada foi de 10 mg., mas esta dose foi aumentada em vários casos até 20 mg., ou mais, consoante a intensidade da dor e a susceptibilidade do doente.

Conclusões gerais da experiência alheia

1—O R. 875 parece ser um analgésico mais potente e de mais elevado índice terapêutico do que todos os outros analgésicos actualmente disponíveis. A sua actuação é rápida (dentro de 10 a 20 minutos) e às vezes imediata.

2—A incidência de efeitos secundários parece ser menor do que com a morfina ou qualquer dos seus sucedâneos. Nomeadamente, não se notam os desagradáveis efeitos daquelas drogas sobre as faculdades intelectuais, o ritmo do sono, o trânsito intestinal, a circulação, a respiração e a diurese, nem se observam fenómenos de habituação e de apetência.

3—Não se estabeleceram quaisquer contra-indicações para o produto.

Casos pessoais

Tendo chegado a estas conclusões das leituras que fizemos, resolvemos experimentar o produto naqueles dos nossos doentes em que os fenómenos dolorosos dominavam a sintomatologia.

Os resultados, a seguir expostos, estão de acordo com os dos autores citados, nas suas linhas gerais.

CASO 1—D. F., 54 anos. Sexo M. S₂ S₁ do Hospital dos Capuchos.

Diagnóstico—Neuro-radiculite tóxica (intoxicação aguda pelo tálio). Dores lancinantes dos membros inferiores.

Coexiste um neurinoma do mediastino, assintomático, revelado pela radiografia do tórax, de rotina.

Posologia—Inicialmente uma só injeção de 10 mg. depois do jantar, visto que as dores só surgiam durante a noite. Ulteriormente, além desta injeção de 10 mg., duas ou três injeções de 5 mg. durante o dia, porque se agravaram as queixas dolorosas com a progressão da doença. Finalmente, foi necessário administrar 10 mg. de 4 em 4 horas, dia e noite, porque se agravaram progressivamente as queixas dolorosas.

Nos últimos dias a dose parcial foi reduzida a metade; sem que o efeito terapêutico se modificasse.

Efeito terapêutico—Desaparecimento total da dor, 15 a 30 minutos após cada injeção. Com a administração regular de 4 em 4 horas, mantém-se o doente continuamente sem dores.

Efeitos secundários—Nenhuns.

CASO 2—J. C. C., 56 anos. Sexo M. S₂ S₁ do Hospital dos Capuchos.

Diagnóstico—Gastrectomizado por cancro do antro pilórico. Síndrome polinevrítico com dissociação albuminocitológica. Dores intensas dos membros inferiores.

Guillain-Barré? Metástases da coluna? O doente teve alta antes de completado o seu estudo.

Posologia—1 supositório de 10 mg. de 12 em 12 horas.

Efeito terapêutico—Cessação total das dores, durante todo o tratamento. O efeito analgésico manifestou-se 1/2 hora depois do primeiro supositório.

Efeitos secundários—Náuseas e vômitos a partir do 4.º dia de tratamento.

Ao contrário do que habitualmente sucede, os efeitos secundários foram de aparecimento tardio.

Soubemos depois que o doente tinha recomeçado o tratamento em sua casa, sem efeitos secundários.

CASO 3—M. A. J., 63 anos. Sexo F. S₂ S₂ do Hospital dos Capuchos.



Extensos ensaios clínicos pusera psicogénicas, um dos problem duração, permite suprir uma ne uma acção ininterrupta mesmo

- Não

O E
M E T I L P E N T I N

PREPARADO SOB LICENÇA NOS

LABORATÓR