

Comparação entre Meperidinas de Sínteses Diferentes. Estudo em Camundongos e no Ser Humano

Rita Mattei¹ & Elisaldo de Araújo Carlini²

Mattei R, Carlini E A - Comparison between meperidines of different origins: pharmacological properties in mice and humans.

The analgesic potency of two samples of meperidine, from different origins, was compared in mice using the hot plate technique. Both meperidines showed similar analgesic effects peaking at 30 minutes and subsiding at 60-120 minutes after the intraperitoneal injections. The blood concentrations of both meperidines after intramuscular injections of 100 mg in healthy volunteers were also similar. Finally, the volunteers reported nearly identical adverse effects, regardless of the samples injected, such as somnolence, dizziness, nausea, dry mouth and/or sensation of well being.

Key Words: NARCOTICS: meperidine; ANIMAL: mice; MEASUREMENTS TECHNIQUES: gas chromatography, hot plate

A meperidina ou petidina é um potente analgésico, tendo sido o primeiro a ser produzido de uma série de substâncias chamadas opióides. A sua síntese foi realizada na Alemanha, em 1939, quando os pesquisadores interessados procuravam novas moléculas que pudessem ter ação anti-colinérgica, tipo atropina¹. Possuindo a estrutura básica funcional das

drogas opiáceas naturais, ou seja, o anel gama-fenil-N-metil-piperidina, o seu marcante efeito analgésico foi logo descoberto. A partir de então a meperidina passou a ter amplo uso médico como analgésico para dores severas, sendo um dos mais utilizados.

O presente trabalho foi desenvolvido com a finalidade de testar a qualidade da meperidina sintetizada no Brasil, comparando-a com a similar internacional. Para atingir este objetivo, as duas amostras de meperidina foram estudadas com metodologia laboratorial em animais, para mensuração do efeito analgésico e no ser humano sadio para determinar as concentrações sanguíneas a intervalos de tempo após a administração intramuscular.

METODOLOGIA

Ampolas de meperidina na concentração de 50 mg.ml⁻¹ sintetizada pelo Laboratório Cristália (lote 8901160) (meperidina A) e Dolantina[®] do Laboratório Hoescht (lote U-012/220 - 118020230), na mesma concentração (meperidina B), foram utilizadas no estudo.

Para o teste de analgesia foram utilizados camundongos machos, de raça suíça, criados no biotério do

Trabalho realizado no Centro de Pesquisa em Psicobiologia Clínica do Departamento de Psicobiologia da Escola Paulista de Medicina, São Paulo.

Este Trabalho, na parte referente à pesquisa clínica, foi previamente aprovado pelo Comitê de Controle Ético de Pesquisas Clínicas "in Anima Nobili" da Escola Paulista de Medicina (processo nº 24/89).

1 Bióloga, Pesquisadora da Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia do Departamento de Psicobiologia da Escola Paulista de Medicina

2 Professor Titular da Escola Paulista de Medicina

*Correspondência para Elisaldo A. Carlini
Escola Paulista de Medicina
Rua Botucatu, 862, 1º andar
04023- São Paulo - SP*

*Recebido em 6 de agosto de 1990
Aceito para publicação em 27 de novembro de 1990
©1991, Sociedade Brasileira de Anestesiologia*

Departamento de Psicobiologia, de 5 meses de idade. No momento do experimento os animais pesavam de 40 a 46 gramas. Foram utilizados nove grupos de 10 animais cada, que receberam por via intraperitoneal doses de 5, 10, 20 e 40 mg.kg⁻¹ de meperidina. No grupo-controle os animais receberam quantidades equivalentes de solução salina.

O efeito analgésico foi medido através da técnica da placa quente², que consta de: colocar o animal sobre uma placa de cobre aquecida à temperatura constante (em torno de 55°C) e verificar o tempo decorrente antes que o animal apresente resposta característica ao estímulo térmico, que consiste em "sapatear" sobre a placa e em seguida lamber as patas anteriores. Os animais foram submetidos ao teste aos 0 (antes da injeção), 15, 30, 60 e 120 minutos após a administração da droga.

Para a verificação da concentração sanguínea em voluntários sadios foi afixado um anúncio solicitando a colaboração entre o pessoal que trabalha no Departamento de Psicobiologia: seis pessoas apresentaram-se como voluntárias, sendo a elas explicado o protocolo experimental a fim de que dessem consentimento de participação. O protocolo experimental consistia em cada voluntário receber as duas meperidinas, tendo para isso que comparecer por duas manhãs em jejum ao laboratório, com intervalo de uma semana, recebendo cada vez uma injeção intramuscular. A meperidina injetada era previamente sorteada na primeira vez, e, na semana seguinte, era administrada a outra amostra. Seguiu-se esquema duplamente encoberto: voluntário e pesquisadores não sabiam qual amostra estava sendo aplicada. Antes e aos 15, 30, 60, 75, 90 e 120 minutos eram coletadas amostras de 3,0 ml de sangue através de punção na veia antecubital do braço. As amostras eram colocadas em frascos contendo algumas gotas de citrato trissódico 3,8% como anticoagulante estocadas a -20° C até a dosagem. Durante cada experimento os voluntários responderam a um questionário sobre sintomas e sinais para detecção de efeitos colaterais.

Para a dosagem sanguínea a técnica de extração tomou como base o método de Morgan e col. (1978)³, modificado pelo Laboratório de Toxicologia da Universidade de São Paulo,

Em tubos de ensaio foram adicionados 0,5 ml de cloridrato de lidocaína na concentração de 6,25 µg.ml⁻¹ em solução aquosa; 400 µl de NaOH 1,0 M; 1,0 ml de sangue e 5,0 ml de diclorometano. A mistura foi então homogeneizada em agitador Vortex durante 2 minutos, centrifugada a 3000 rpm durante 7 minutos em centrífuga refrigerada e mantida durante 15 minu-

tos em gelo seco. As fases eram então separadas e a fase orgânica era filtrada e evaporada até *secura* em banho-maria a 37° C sob fluxo de N₂. O resíduo foi reconstituído com 25 µl de acetonitrila, sendo 2 µl injetados no cromatógrafo.

Para a cromatografia em fase gasosa foi utilizado aparelho CG-37 com detector de ionização de chama e temperaturas de operação respectivamente de: coluna 193°C; vaporizador 250°C; detector 300°C. Os fluxos dos gases foram: N₂: 40 ml.min⁻¹; O₂: 300 ml.min⁻¹; H₂: 50 ml.min⁻¹. Sensibilidade: 32 x 10 A. Coluna de vidro Chromosorb W-HP 80-100 Mesh, OV 17-3%. A meperidina foi identificada em relação ao tempo de retenção relativo à lidocaína utilizada como padrão interno. As concentrações foram determinadas considerando-se para cada amostra analisada a razão de área (RA) entre os picos referentes à meperidina/lidocaína, pelo fator (F); (RA x F). O fator F é o resultado da relação entre concentrações crescentes de meperidina (0,25; 0,44 e 0,89 µl.ml⁻¹) e a razão de área correspondente aos picos relativos a estas concentrações.

Os resultados referentes à comparação do efeito analgésico em camundongos foram inicialmente avaliados através de análise de variância entre os grupos-controle e experimentais. Para os valores estatisticamente significantes a comparação entre cada dois grupos foi feita pelo teste "t" de Student.

Os dados referentes à concentração plasmática em voluntários sadios para as duas amostras de meperidina foram apresentados como média e erro-padrão (e.p.) e também isoladamente para cada voluntário, pois dada a variação intra-individual, possivelmente devida as diferenças de idade e sexo, não seria conveniente a apresentação apenas através de medidas de tendência central.

RESULTADOS

A Figura 1 mostra a comparação do efeito analgésico em camundongos pelo método da placa quente, entre as amostras de meperidinas A e B. Os resultados indicam que na concentração de 5,0 mg.kg⁻¹ ambos os analgésicos não apresentaram efeito, dado que os valores não diferiram do grupo-controle. Nas concentrações de 10,0 e 20,0 mg.kg⁻¹, 15 e 30 minutos após as injeções, houve diferenças estatisticamente significantes em relação ao grupo-controle, mas ambas as amostras não diferiram entre si. Para a concentração de 40,0 mg.kg⁻¹ o efeito analgésico das duas meperidinas prolongou-se até 60 minutos, de modo semelhante.

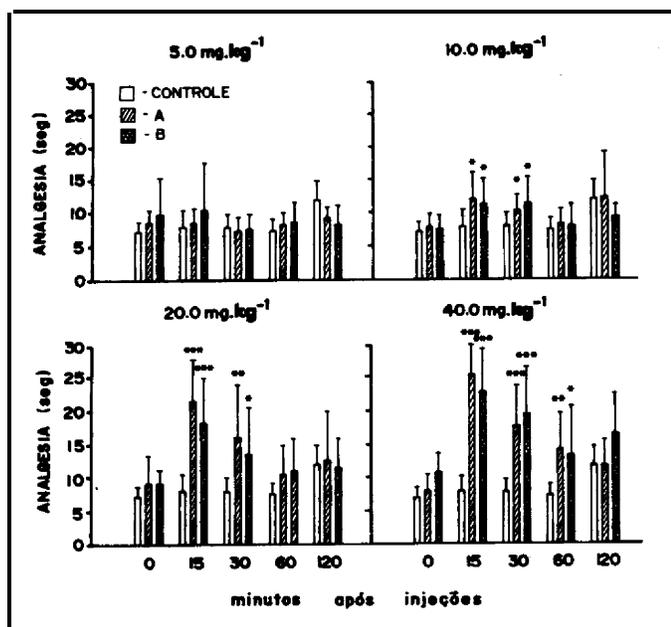


Fig. 1 Comparação do efeito analgésico em camundongos (método da placa quente) entre as amostras de meperidina A (hatched) e B (checkered). O grupo-controle recebeu solução salina (white). Os asteriscos representam os resultados estatisticamente diferentes dos controles (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$).

A Figura 2 mostra as curvas referentes à concentração plasmática em $\mu\text{l.ml}^{-1}$ com relação às duas amostras de meperidina. Dos seis voluntários inicialmente selecionados, um (do sexo feminino) sentiu grande desconforto na primeira injeção (meperidina B) e não fez a coleta de sangue. Uma segunda voluntária (Gráfico 5) completou a primeira experiência com meperidina A e também apresentou desconforto com hipotensão e sintomas secundários, como: tontura, náusea e boca seca, não participando da segunda fase.

Os resultados indicam que as duas sínteses da droga se comportam de modo semelhante, atingindo concentrações mais elevadas durante os 15 minutos iniciais e decaindo ao longo dos 120 minutos. Uma possível redistribuição das meperidinas pode ser observada respectivamente nas curvas 2, 4 e 5.

A Figura 3 apresenta os efeitos colaterais relatados pelos voluntários nos vários intervalos de tempo após receberem as meperidinas, expressos em porcentagem relativa ao número de indivíduos analisados. Sonolência, boca seca, tontura, náusea, sensação de "flutuação" e/ou bem-estar foram relatadas de maneira semelhante para as duas amostras de meperidinas.

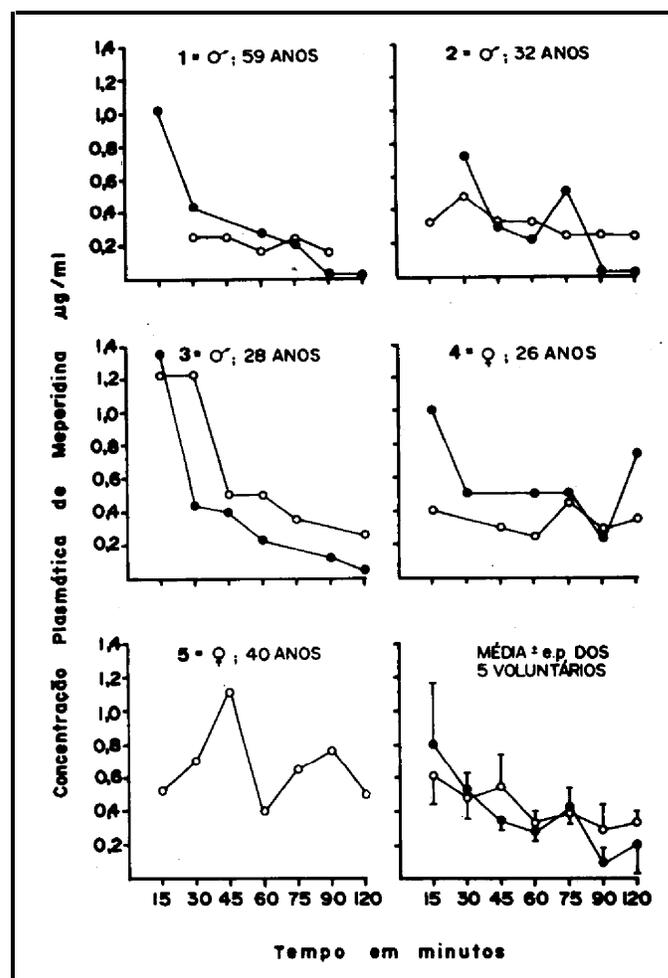


Fig. 2 Curvas individuais das concentrações plasmáticas das meperidinas A (—○—) e B (---□---) de cinco voluntários (1 a 5) e gráfico com os valores médios (\pm e.p.) dos resultados referentes aos cinco voluntários.

DISCUSSÃO

O método da placa quente utilizado no presente trabalho tem sido amplamente empregado para a descoberta e comparação de potência de agentes analgésicos e foi mesmo o responsável por muitos avanços na área de analgesia. Conforme demonstrado com esta metodologia, a meperidina A revelou ter a mesma potência analgesia que a meperidina B. Este efeito foi detectado a partir da dose de 10 mg.kg^{-1} e perdurou por cerca de 60 minutos, mesmo com a dose maior das duas amostras. O curto tempo de ação observado vem comprovar também que, no camundongo, ambas as meperidinas têm ação relativamente curta e foram metabolizada de maneira semelhante. E fato já conhecido na literatura

que a meperidina age por um período de tempo menor quando comparada, por exemplo, à morfina⁵.

No ser humano, a concentração plasmática necessária de meperidina para produzir analgesia varia largamente, indo de 0,1 a 0,8 mg.ml⁻¹, em média 0,5 mg.ml⁻¹; tais concentrações são atingidas 15 a 30 minutos após a injeção intramuscular de 100 mg⁶. Os nossos dados mostraram que as concentrações sanguíneas de ambas as meperidinas, após injeção intramuscular em cinco voluntários, foram semelhantes; isto indica que as meperidinas A e B tiveram comportamento semelhante, mesmo levando em conta as variações individuais grandes que normalmente ocorrem. No presente trabalho a diferença de idade, peso e sexo dos voluntários também contribuiu para essa variação.

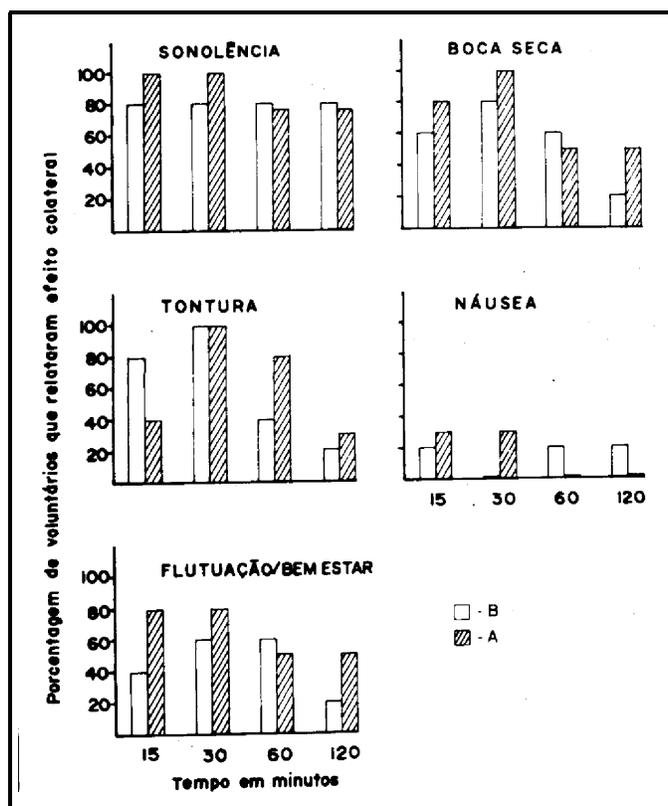


Fig. 3 Efeitos colaterais expressos em porcentagem relativa ao número de indivíduos analisados para as duas amostras de meperidina A (hachurado) e B (branco).

É interessante notar, ainda, que ambas as meperidinas produziram os mesmos efeitos secundários, não sendo, portanto, possível detectar diferenças entre elas. Assim, tanto sonolência, tonturas, náusea, sensação de bem-estar/"flutuação" e boca seca fo-

ram relatadas em número semelhante de vezes (Figura 3). Estes efeitos secundários da meperidina são de se esperar, pois, como a morfina, ela é uma droga agonista dos receptores μ^7 . De fato, os agonistas destes receptores produzem, como pode ser observado na Figura 3, euforia (bem-estar/"flutuação"), sedação (tontura e sonolência), náusea; possuem, além disso, um alto potencial de induzir dependência por suas propriedades reforçadoras, provocam depressão respiratória e estão sujeitos ao fenômeno de tolerância⁸. Por outro lado, a meperidina, ao contrário da morfina e outros agonistas dos receptores μ , é possuidora de uma ação anticolinérgica digna de atenção. Esta ação pode explicar o relato de boca seca pela maioria dos voluntários e, ainda, em casos de uso contínuo e altas doses, o aparecimento de quadro de *delirium*. Seria este também o mecanismo pelo qual ocasionalmente os pacientes apresentam midríase com a meperidina, enquanto que os opiáceos agonistas dos receptores μ induzem à miose. Diferencia ainda a meperidina dos outros opiáceos o fato de que um seu metabólito, a normeperidina, raramente pode provocar, 15-20 horas após a administração da substância-mãe, sintomas de excitação, podendo chegar até a estados convulsivos¹⁰.

Finalizando, o presente trabalho demonstra que a meperidina fabricada no nosso país possui o mesmo efeito analgésico, atinge as mesmas concentrações sanguíneas e provoca os mesmos efeitos secundários no ser humano, quando comparada a um similar importado.

Agradecimentos: Os autores são gratos as Dras. Yara A. C. Cretella e Rosemary C. Pedroso, do Laboratório de Toxicologia da Universidade de São Paulo, pelo auxílio técnico inicial; à Dra. Silvia Regina C. J. Santos, do Laboratório de Metabologia do Instituto do Coração (INCOR), pela contribuição na simplificação da metodologia, padronização final da técnica e uso do Laboratório onde foram realizadas as dosagens sanguíneas; à Dra. Solange Nappo pelo seu apoio, críticas e sugestões no decorrer dos experimentos e à enfermeira Eliana Machado pela eficiente contribuição na coleta das amostras sanguíneas.

Mattei R, Carlini E A - Comparação entre meperidinas de sínteses diferentes. Estudo em camundongos e no ser humano.

Duas amostras de meperidina, de diferentes origens, foram testadas quanto ao efeito analgésico, em ca-

mundongos, pelo método da placa quente. Ambas as amostras mostraram a mesma potência analgésica, com pico de efeito aos 30 minutos e desaparecendo aos 60-120 minutos. As concentrações sanguíneas das meperidinas, determinadas pela técnica de cromatografia gasosa, em voluntários sadios, após injeção intramuscular, foram semelhantes, mostrando o mesmo tipo de comportamento entre as duas amostras. Os efeitos secundários (sonolência, boca seca, tonturas, náusea, sensação de "flutuação" e/ou bem-estar) foram relatados pelos voluntários de forma semelhante quando receberam uma ou outra amostra.

Unitermos: HIPNOANALGÉSICOS: meperidina;
ANIMAL: camundongo; TÉCNICAS DE MEDIÇÃO: cromatografia gasosa, placa quente

Mattei R, Carlini E A - Comparación entre meperidinas

de síntesis diferentes. Estudio en ratones y en el ser humano.

Dos muestras de meperidina de diferentes orígenes fueron probadas cuanto al efecto anestésico, en ratones, por el método de la placa caliente. Ambas muestras tuvieron la misma potencia analgésica, con pico de efecto a los 30 minutos y desapareciendo a los 60-120 minutos. Las concentraciones sanguíneas de las meperidinas, determinadas por la técnica de cromatografía gaseosa, en voluntarios sanos, después de la inyección intra-muscular, fueron semejantes, mostrando el mismo tipo de comportamiento entre las dos muestras. Los efectos secundarios (somnolencia, boca seca, mareos, náuseas, sensación de "fluctuación" y/o bienestar) fueron relatados por los voluntarios de forma semejante cuando recibieron una u otra muestra.

REFERÊNCIAS

1. Jaffe J H, Martin W R - Opioid analgesics and antagonism. *In: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ed. Goodman A F, Goodman LS, Rall T Wand Murad F. 7th Edition, New York MacMillan Publishing Company 1985:491-531.
2. Woolfe G, MacDonald A D- Evaluation of analgesic action of pethidine hydrochloride (demerol). *J Pharmacol Exp Therap* 1944; 80: 300-307.
3. Morgan D, Moore G, Thomas J, Triggs E - Disposition of meperidine in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23:288-295.
4. Eddy N B, Leimbach D - Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl - and Dithienylbutylamines. *J Pharmacol Exp Ther* 1953; 107: 385-393.
5. Osol A, Pratt R - Meperidine. *In: The United States Dispensatory*, 27th Edition. Philadelphia: J B Lippincott Company 1973:698-700.
6. Glynn C J, Mather L E - Clinical pharmacokinetics applied to patients with intractable pain: studies with pethidine, *Pain* 1982; 13:237-246.
7. Viguera M G - Narcotics - The latest chapter in a long story. A review. *J Med* 1986; 17:121-134.
8. Millan M J - Kappa- opioid receptor and analgesia. *Trends in Pharmac Sci* 1990; 11: 70-76.
9. Eisendrath S J, Goldman B, Douglas J et al - Meperidine - induced delirium. *Am J Psychiat* 1987; 144:1062-1065.
10. Kaiko R F, Foley K M, Grabinsky PY et al - Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann Neurol* 1983; 13: 180-185.