

Avaliação de um Novo Analgésico Antagonista do Ópio (Meptazinol) em Dor Pós - Operatória ‡

Alvaro Saviano, EA ¶, Desiré Carlos Calegari § & Renato Ricciardi Del Nero, EA †

Saviano A, Calegari D C, Del Nero R R: Avaliação de um novo analgésico antagonista do ópio (meptazinol) em dor pós-operatória. Rev Bras Anest 30:4:257 - 261, 1980

O presente estudo foi realizado com o objetivo de avaliar na dor pós-operatória um novo analgésico de ação central dotado de propriedades antagonistas da morfina e baixo potencial de dependência: o meptazinol.

Foram estudados 40 pacientes em pós-operatório de cirurgia geral que receberam o meptazinol sob a forma de injeção muscular única, sendo 20 pacientes com 100 mg e outros 20 com 150 mg. A intensidade da dor e o alívio foram medidos através de uma escala de valores. Com a injeção de 100 mg, observou-se efeito analgésico evidente porém limitado. Com 150 mg, o efeito analgésico foi satisfatório. Não foram observados clinicamente efeitos colaterais nem alterações significativas dos sinais vitais.

Unitermos: ANALGÉSICO; meptazinol, PÓS-OPERATÓRIO, dor

MMEPTAZINOL — m - (3 - etil - 1 - metil - hexa - hidro - 1H - azepin - 3 - il) - fenol, cloridrato é um analgésico pertencente à nova classe dos antagonistas do ópio, capaz de induzir crise de abstinência quando ministrado a animais morfina - dependentes, e reduzir os efeitos de uma alta dose de morfina (depressão do reflexo corneano e da respiração, inibição da locomoção e hipertonia muscular) ¹.

Seu perfil farmacológico caracteriza-se por potente ação analgésica central, baixo potencial de desenvolvimento de dependência, virtual ausência de ação depressora respiratória ou inibidora da motilidade intestinal e atividade antiarrítmica e inotrópica positiva potencialmente úteis em dor associada a lesão cardíaca ¹.

‡ Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP

¶ Professor Associado e Chefe do Serviço de Anestesiologia

§ Médico Estagiário voluntário do Serviço de Anestesiologia

† Professor Pleno

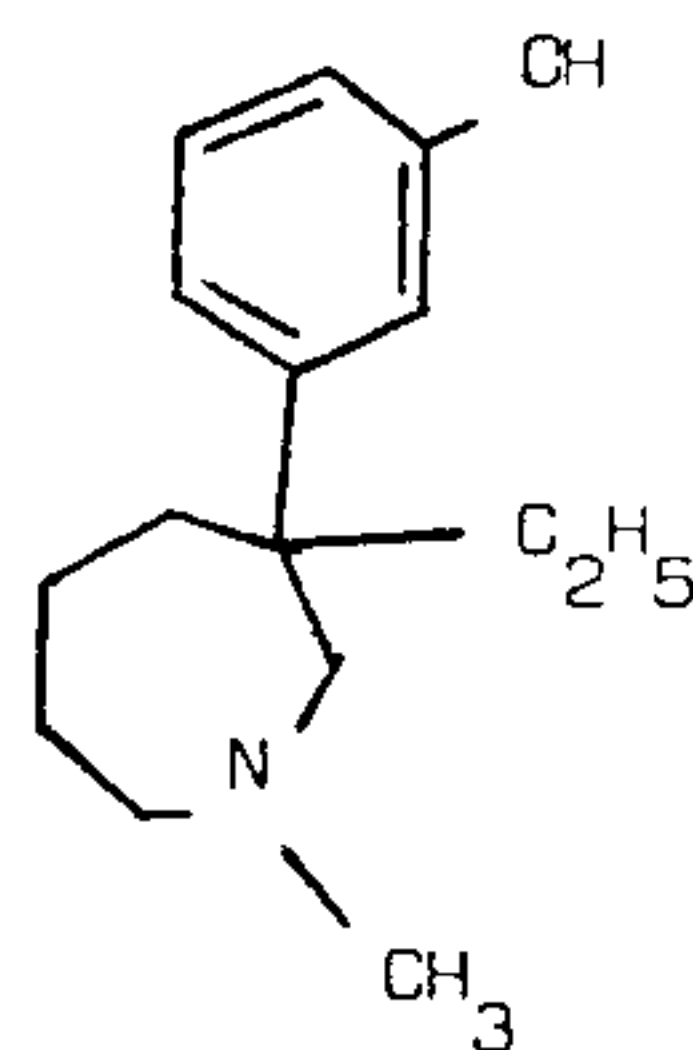
Correspondência para Alvaro Saviano,
Rua Apinagés, 910 - 05017 - São Paulo, SP

Recebido em 07 de dezembro de 1979

Aceito para publicação em 15 de maio de 1980

Direitos Reservados à Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Figura 1 - Fórmula estrutural do meptazinol



M E P T A Z I N O L

m - (3 - etil - 1 - metil - hexa - hidro - 1H - azepin - 3 - il) - fenol, cloridrato

Ensaio clínico foram publicados com o meptazinol em pacientes com dor originária de cólica nefrética ², doenças malignas ³ e dor pós-operatória ^{4, 9}. Na dor pós-operatória, a potência analgésica do meptazinol mostrou-se equivalente à da meperidina ⁹.

Em estudo duplo - cego cruzado em voluntários, Jordan e col ¹⁰ compararam o meptazinol (100 mg/70 kg), pentazocina (60 mg/70 kg), morfina (10 mg/70 kg) e placebo, todos por via muscular com o objetivo de avaliar uma eventual depressão respiratória. Somente a morfina e a pentazocina deprimiram a resposta ventilatória à hipercapnia. O meptazinol produziu leve aumento na PE' CO₂ ("end-tidal" PCO₂), porém significativamente menos que a morfina e a pentazocina, concluindo os autores que a nova droga apresenta vantagens sobre os demais analgésicos testados sob o ponto de vista de segurança respiratória.

Em virtude da nova droga apresentar características importantes para uso pós-operatório, foi proposta a realização deste estudo em pacientes submetidos a processos cirúrgicos diversos.

METODOLOGIA

Quarenta pacientes foram submetidos a este estudo com meptazinol por via muscular em dor pós-operatória. Os primeiros 20 pacientes receberam uma dose única de 100 mg na presença de dor intensa, ou muito intensa, após terem sido encorajados a suportá-la por 15 minutos sem medicação. Em vista dos resultados modestos obtidos com esta dose, e da completa ausência de efeitos

colaterais, os 20 pacientes seguintes foram tratados com dose única de 150 mg, observando-se os mesmos critérios para a sua administração. O intervalo entre o fim da anestesia e a sua aplicação variou de 30 a 90 minutos em 90% dos pacientes de cada grupo. A Tabela I mostra as características dos pacientes tratados com cada dose. Ocorreu uma predominância de pacientes do sexo feminino no grupo de dose mais alta (75% contra 50%) e cirurgias abdominais altas no grupo de dose menor (85% contra 60%). Também se observa no grupo de 150 mg que os pacientes apresentam maior peso médio o que equivale a 137 mg no outro grupo.

TABELA I - Dados demográficos

	100 mg	150 mg
SEXO		
masculino	10	5
feminino	10	15
Total	20	20
PESO (kg)		
40 - 49	7	2
50 - 59	6	8
60 - 69	4	5
70 - 79	3	1
80 - 89	-	4
Média (variação)	56,7 (41 - 75)	62,1 (42 - 87)
TIPO DE CIRURGIA		
abdominal alta*	17	12
ortopédica	3	1
facial/cervical	-	3
mama	-	2
histerectomia	-	2

* principalmente gastrectomias e colecistectomias

A intensidade da dor era subjetivamente avaliada pelo próprio paciente e classificada em muito intensa, intensa, moderada, leve ou ausente (atribuindo-se respectivamente valores 4, 3, 2, 1, 0) após 30 minutos, 1, 2, 3, 4 e 6 horas da injeção. A avaliação antes da injeção só incluía as categorias muito intensa e intensa (valores 4 e 3), que constituíam critério de admissão.

Nos mesmos períodos de seguimento, o paciente qualificava o grau de alívio obtido com relação ao pré-tratamento em completo, acentuado, moderado, discreto, nenhum alívio ou piora (respectivamente, valores 5, 4, 3, 2, 1 e 0). A sedação era classificada pelo médico em intensa, moderada, discreta ou ausente (valores 3, 2, 1, 0).

Esse método de avaliação de analgésicos foi proposto por Houde e col¹¹ e posteriormente utilizado no Brasil por Pereira e col¹².

Antes da injeção e a cada intervalo eram também controlados os sinais vitais (pressão arterial, pulso e frequência respiratória). No grupo que recebeu 150 mg, mediu-se ainda antes da injeção e a cada intervalo o volume corrente e a capacidade vital, com o objetivo de controle clínico mais completo e observar uma eventual correlação entre dor ou alívio e essas variáveis.

Persistindo dor intensa ou muito intensa aos 30 minutos depois da injeção ou alívio apenas discreto 2 horas após, o paciente recebia um analgésico convencional e o caso era considerado encerrado.

O teste de Friedman foi empregado para análise estatística dos valores de intensidade da dor, alívio e sedação. Para aplicação do teste, bem como para elaboração dos gráficos, o último valor era repetido para os casos encerrados antes da 6.^a hora, evitando-se assim reportar somente os casos de evolução favorável. Para análise estatística dos dados vitais, volume minuto e volume corrente, empregou-se a análise de variância. A pesquisa de uma eventual correlação entre intensidade da dor ou alívio e volume corrente ou volume minuto foi feita através do coeficiente de correlação de Spearman. Em todos os testes, se a probabilidade associada foi menor ou igual a 5%, foi declarada significância estatística.

RESULTADOS

A Tabela II mostra os valores médios para intensidade da dor e sedação antes da injeção do meptazinol, e dor, alívio e sedação a cada intervalo de seguimento. Nota-se que um número considerável de pacientes (mais que 5 em cada grupo) encerrou o estudo na 2.^a hora no grupo de 100 mg e na 4.^a hora no grupo de 150 mg, devido à necessidade de medicação analgésica adicional. A intensidade média da dor foi sempre significativamente menor nos períodos considerados na Tabela II que antes da injeção ($p < 0,001$ para 150 mg, e com 100 mg $p < 0,001$ aos 30 minutos e $0,025 < p < 0,04$ aos 60 minutos). Observa-se ainda que o alívio médio obtido situa-se entre discreto e moderado 1 hora após 100 mg de meptazinol e entre moderado e acentuado 3 horas após 150 mg. A sedação não aumentou após a injeção.

Tanto os valores médios de intensidade da dor como de alívio mostram que existe um efeito analgésico evidente com ambas as doses da droga estudada, alcançando um pico em 30 minutos (entre os períodos observados, pois na realidade o pico situa-se em tempo indeterminado entre 0 e 60 minutos). Entretanto, analgesia satisfatória em termos de valor médio de alívio somente foi obtida com 150 mg e a analgesia adequada deixou de persistir por 4 horas em 7 dos 20 pacientes que receberam essa dose.

As figuras 2, 3 e 4 mostram graficamente a evolução da intensidade da dor, alívio e sedação com ambas as doses.

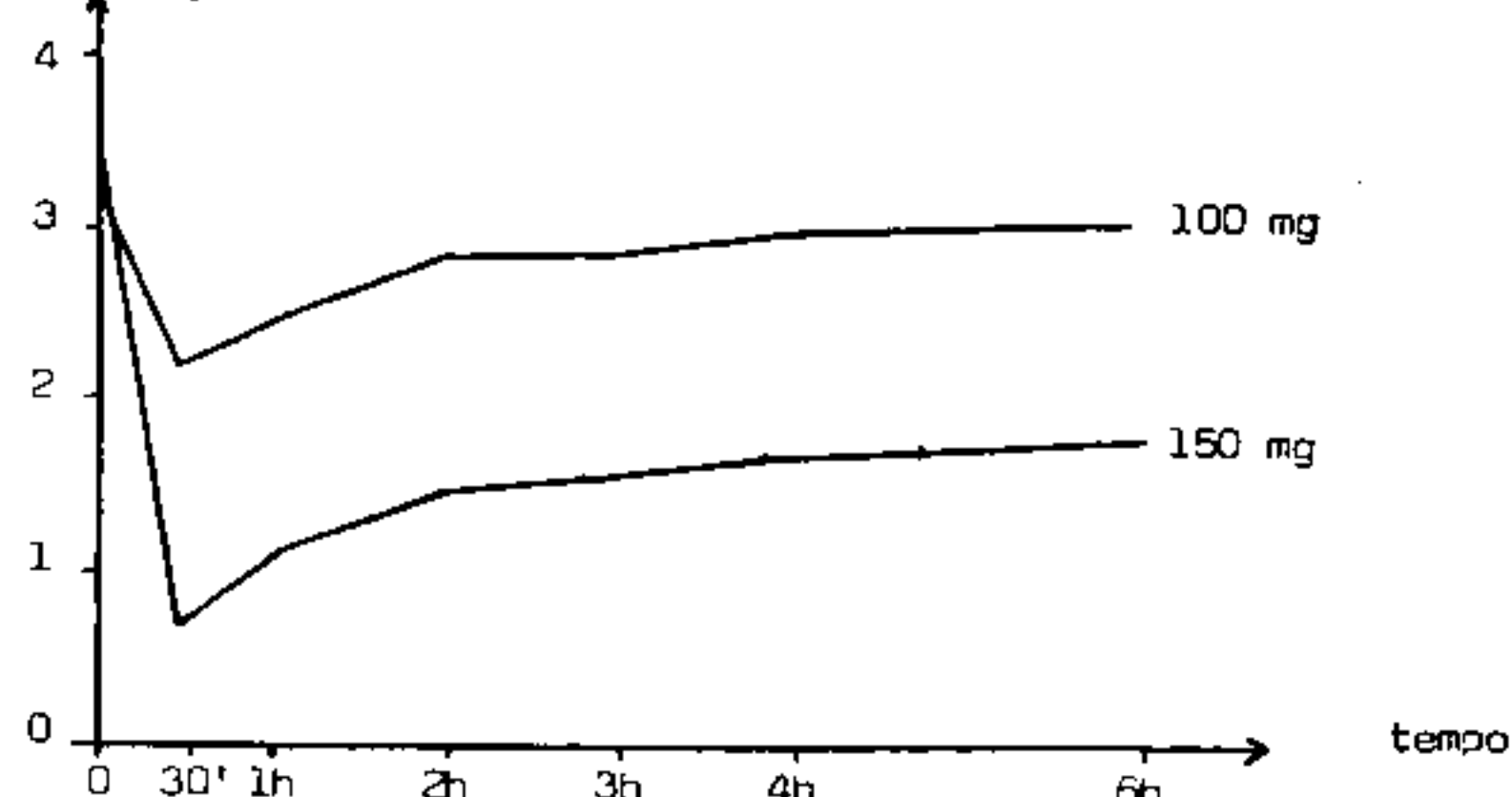
O início do efeito analgésico manifestou-se menos de 5 minutos após a injeção em 95% dos pacientes do grupo que recebeu 150 mg por via muscular (média: 3 minutos). No grupo que recebeu 100 mg, a latência foi menor que 10 minutos em 90% dos pacientes (média: 6,21 minutos).

AVALIAÇÃO DE UM NOVO ANALGÉSICO ANTAGONISTA

Figura 2 – Efeito do meptazinol muscular sobre a intensidade da dor

	100 mg		150 mg	
	valor médio	Friedman	valor médio	Friedman
Antes da injeção	3,20	—	3,30	—
30'	2,15	$p < 0,001$	0,75	$p < 0,001$
1 h	2,45 *	$0,025 < p < 0,04$	1,05	$p < 0,001$
2 h	2,90 *	N.S.	1,50 *	$p < 0,001$
3 h	2,90 *	N.S.	1,55 *	$p < 0,001$
4 h	3,00 *	N.S.	1,70 *	$p < 0,001$
6 h	3,00 *	N.S.	1,85 *	$p < 0,001$
Friedman global	$p < 0,001$		$p < 0,001$	

Valor médio de intensidade da dor (ajustado*)



Valores de intensidade da dor: 4 = muito intensa
 3 = intensa
 2 = moderada
 1 = leve
 0 = ausente

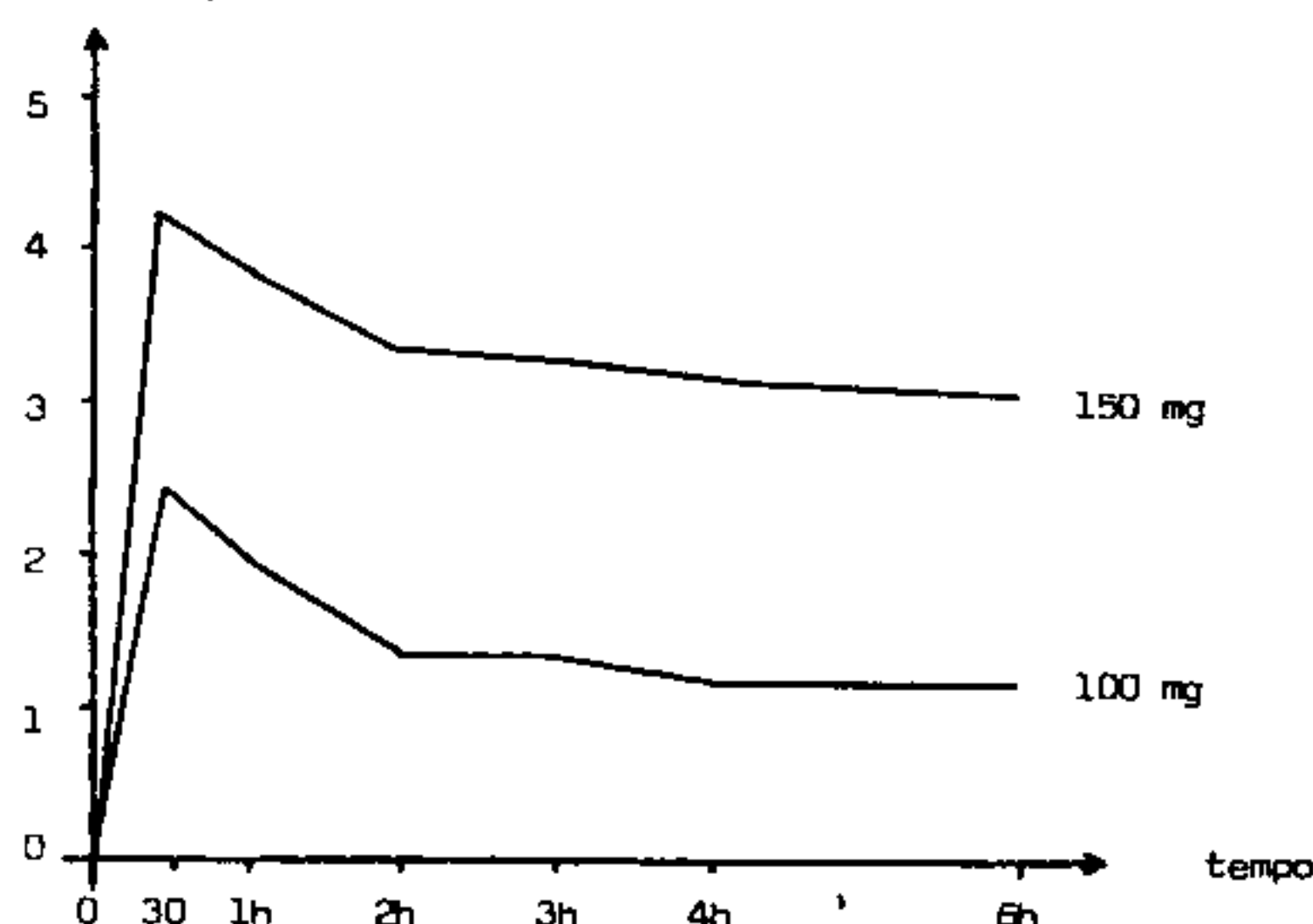
* para cálculo do valor médio, o último valor foi repetido nos casos encerrados.

Figura 3 – Efeito do meptazinol muscular sobre o alívio da dor

Dose	valor médio							Friedman global
	Antes da injeção	30'	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	
100 mg	—	2,45	2,00 *	1,35 *	1,35 *	1,25 *	1,25 *	$p < 0,001$
150 mg	—	4,20	3,90	3,45 *	3,40 *	3,20 *	3,05 *	$p < 0,001$

Valores de alívio: 5 = completo
 4 = acentuado
 3 = moderado
 2 = discreto
 1 = nenhum alívio
 0 = piora

Valor médio de alívio (ajustado*)



* para cálculo do valor médio, o último valor foi repetido nos casos encerrados

TABELA II – Valores médios de intensidade da dor, alívio e sedação

		Antes da injeção	30'	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h
N	100 mg	20	20	15	10	3	3	2
	150 mg	20	20	20	19	18	13	11
intensidade da dor	100 mg	3,20	2,15	2,20	–	–	–	–
	150 mg	3,30	0,75	1,05	1,47	1,50	–	–
alívio	100 mg	–	2,45	2,27	–	–	–	–
	150 mg	–	4,20	3,90	3,53	3,50	–	–
sedação	100 mg	1,50	1,10	1,07	–	–	–	–
	150 mg	1,40	1,20	1,10	1,00	0,89	–	–

– = média não foi calculada pois o número de pacientes em estudo foi considerado não representativo da amostra inicial.

Valores:

DOR: 0 = ausente

1 = leve

2 = moderada

3 = intensa

4 = muito intensa

ALÍVIO: 0 = piorado

1 = nenhum alívio

2 = discreto

3 = moderado

4 = acentuado

5 = completo

SEDAÇÃO: 0 = ausente

1 = discreta

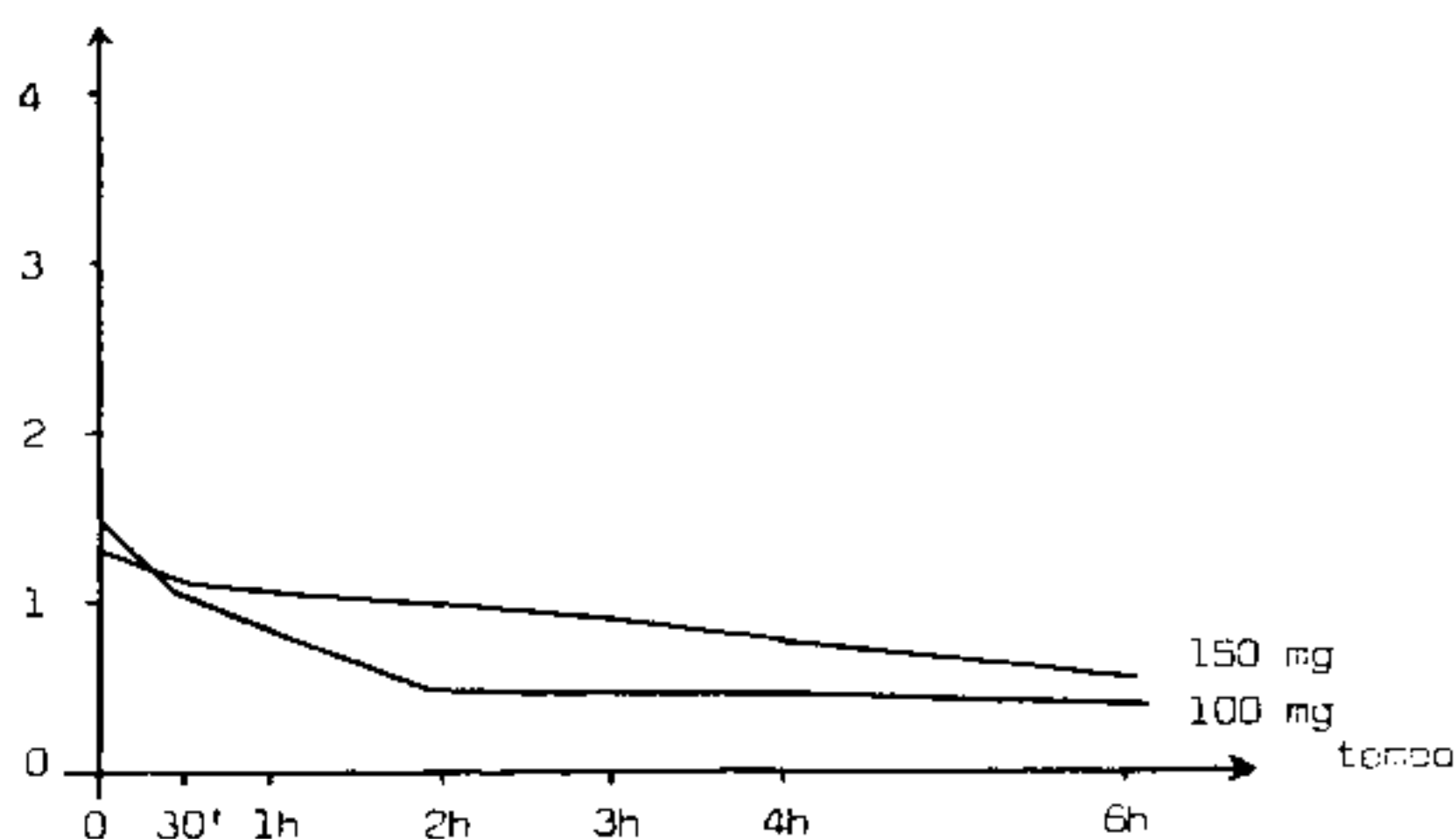
2 = moderada

3 = intensa

Figura 4 – Estado de sedação em pacientes recém-operados e medicados com meptazinol muscular

Dose	valor médio							Friedman global
	Antes da injeção	30'	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	
100 mg	1,50	1,10	0,90*	0,50*	0,50*	0,50*	0,45*	p < 0,001
150 mg	1,40	1,20	1,10	1,00*	0,95*	0,70*	0,55*	0,001 < p < 0,01

Valor médio de sedação
(ajustado*)



Valores de sedação: 3 = intensa
2 = moderada
1 = discreta
0 = ausente

* para cálculo do valor médio, o último valor foi repetido nos casos encerrados.

A análise de variância mostrou que o meptazinol não afetou significativamente a pressão arterial sistólica e diastólica, o pulso ou a frequência respiratória. Na dose de 150 mg, em que foram medidos o volume minuto e o volume corrente, também não houve diferença significativa entre os períodos de avaliação. Não foi observada qualquer correlação consistente entre as variáveis respiratórias e a intensidade de dor ou alívio.

Não ocorreram reações clínicas atribuíveis ao meptazinol, embora tenha-se dedicado atenção especial no sentido de observar náuseas, vômitos, cefaléia, tonturas e vertigens, reações psicóticas e reações no local da injeção.

DISCUSSÃO

O efeito analgésico foi bastante evidente com o meptazinol por via muscular, tanto na dose de 100 mg como 150 mg, e a analgesia máxima ocorreu no intervalo de avaliação de 30 minutos com ambas as doses. Entretanto, analgesia satisfatória em termos de valor médio da dor e alívio só foi obtida em nossa casuística com a dose de 150 mg, sendo que em alguns pacientes esse efeito satisfatório deixou de atingir a 4.^a hora após a injeção. Cerca de metade dos pacientes que receberam 150 mg não necessitaram qualquer medicação analgésica adicional mesmo decorrida 6 horas da injeção.

Os resultados, embora expressivos com 150 mg, não

foram com a dose de 100 mg semelhantes aos obtidos por outros autores^{4, 5, 8, 9}. Talvez explique-se pelo fato da maioria das cirurgias realizadas neste estudo terem sido do tipo abdominal alta (gastrectomias, colecistectomias, cirurgias de esôfago), cuja dor pós-operatória pode ser mais intensa, afetando assim negativamente a resposta analgésica. Os estudos publicados envolvem cirurgias urológicas⁵, ginecológicas^{4, 9} ou ortopédicas^{8, 9} (abdominais baixas ou extra-abdominais).

O início do efeito analgésico foi extremamente rápido, ocorrendo com a média de 3 minutos no grupo que recebeu 150 mg e aproximadamente 6 minutos no grupo tratado com 100 mg.

A falta de correlação entre dor ou alívio e volume minuto ou volume corrente era, até certo ponto, esperada pois essas variáveis respiratórias não são suficientemente sensíveis para uma avaliação objetiva do estado de dor ou o seu alívio, e seu emprego neste estudo visou detectar uma eventual depressão respiratória, que não ocorreu.

Nos quatro pacientes que apresentaram vômitos (dois em cada grupo), este sintoma não foi atribuído ao meptazinol, pois já estava presente antes da injeção.

Concluimos que o meptazinol usado por via muscular em dor pós-operatória apresentou efeito analgésico evidente tanto na dose de 100 como 150 mg, além de rápido início de ação. Entretanto, somente com a dose de 150 mg esse efeito foi satisfatório.

Agradecimentos: Os autores agradecem a colaboração da srta. Maria Cristina Iecco pela realização da análise estatística e às Indústrias Farmacêuticas Fontoura-Wyeth S/A pelo fornecimento das ampolas de meptazinol.

Saviano A, Calegari D C, Del Nero R R: Avaliação of a new analgesic opium antagonist (meptazinol) in post operative pain. Rev Bras Anest 30: 4: 257 - 261, 1980

This study was carried out with the aim of assessing in post - operative pain the effectiveness and tolerability of meptazinol, a new central - acting opium - antagonist analgesic with low dependence liability.

Fourty patients in the post - operative period of general surgery were given a single muscular injection of meptazinol 100 mg (20 patients) or 150 mg (20 patients). Pain intensity and relief were recorded by means of a score scale. The analgesic effect of meptazinol was evident with 100 mg, but only with 150 mg it was adequate. No side - effects nor clinically significant changes in vital signs were observed.

Key - Words: ANALGESIC; meptazinol, POST - OPERATIVE, pain

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Stephens R J, Waterfall J F, Franklin R A - A review of the biological properties and metabolic disposition of the new analgesic agent. Meptazinol. Gen Pharm 9: 73, 1978.
- Oosterlinck W, De Sy W - A double - blind comparison between meptazinol (Wy - 22811) and "Buscopan" Compositum in renal colic. Curr me Res Opin 3: 716, 1976.
- Staquet M - A double - blind comparison of meptazinol with pentazocine and placebo in cancer pain. J Clin Pharmacol 76, Jan 1978.
- Paymaster N J - Clinical evaluation of meptazinol, a new analgesic, in postoperative pain. Br J Anaesth 48: 599, 1976.
- Verschraegen R, Rosseeel M T, Bogact M, Rolly G - Meptazinol: I.M. use in postoperative pain. Acta Anaesth belg 27, Suppl, 123, 1976.
- Hedges A, Rose J, Leighton M, Turner P - A double - blind comparison of meptazinol with placebo in postoperative pain. J Clin Pharmacol 17: 125, 1977.
- Paymaster N J - Clinical assessment of oral meptazinol in postoperative pain. Acta Anaesth belg 27: 159, 1976.
- Budd K - Meptazinol - A new analgesic. Effects on hemodynamic stability, Acta Anaesth belg 27: 151, 1976.
- Paymaster N J - Analgesia after operation. A controlled comparison of meptazinol, pentazocine and pethidine. Br J Anaesth 49: 1139, 1977.
- Jordan C, Lehane J R, Robson P J, Jones J G - A comparison of the respiratory effects of meptazinol, pentazocine and morphine. Br J Anaesth 51: 497, 1979.
- Houde R W, Wallenstein S L, Rogers A - Clinical pharmacology of analgesics. 1. A method of assaying analgesic effect. Clin Pharmacol Therap 1: 163, 1960.
- Pereira E S, Sartoretto J N, Moraes R - Teste de um método para avaliar a ação analgésica de medicamentos: estudo duplamente cego, cruzado, comparando duas doses de meperidina e placebo. Rev Bras Clin Terap 5: 115, 1976.

EXTUBAÇÃO TRAQUEAL PRECOCE E TARDIA APÓS CIRURGIA DE CORONÁRIAS: ESTUDO COMPARATIVO

Foram observadas as condições pós-operatórias de 38 pacientes submetidos a revascularização do miocárdio, divididos em dois grupos. No primeiro, praticou-se extubação traqueal precoce (média de duas horas após o término da cirurgia). No segundo, praticou-se extubação tardia (média de dezoito horas após o término da cirurgia). Foram comparadas as seguintes variáveis em ambos os grupos: 1 - tempo de permanência na UTI; 2 - consumo de drogas na UTI; 3 - morbidade cardiopulmonar; 4 - desempenho hemodinâmico; 5 - estresse avaliado pelos níveis plasmáticos de noradrenalina.

Todos os pacientes foram anestesiados com a associação tiopental - halotano - óxido nitroso, recebendo pancurônio para relaxamento muscular. Nos pacientes que tiveram a traquéia extubada precocemente, procedeu-se à reversão do bloqueio neuromuscular antes da extubação.

Não se registraram diferenças significativas entre os dois grupos com respeito a: 1 - tempo de permanência na UTI; 2 - desempenho hemodinâmico; 3 - níveis plasmáticos de noradrenalina. Entretanto, nos pacientes que sofreram extubação precoce, registraram-se: 1 - necessidade de menores doses de morfina e diazepam na UTI; 2 - menor morbidade cardiopulmonar (definida como a ocorrência de infarto do miocárdio, arritmias necessitando de terapêutica, hipotensão necessitando de suporte inotrópico, hemorragia mediastinal necessitando de controle cirúrgico, acidente vascular cerebral).

Os autores concluem que a extubação traqueal precoce em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio sem complicações, sob anestesia com halotano, é segura e não acarreta aumento da morbidade cardiopulmonar pós-operatória.

(Quasha A L, Loeber N, Feeley T W, Ullyot D J, Roizen M F - Postoperative respiratory care: a controlled trial of early and late extubation following coronary artery bypass grafting. Anesthesiology 52: 135 - 141, 1980).

COMENTÁRIO: *Neste trabalho prospectivo, bem conduzido, ficou patente a vantagem da extubação traqueal precoce sobre a tardia com relação à morbidade cardiopulmonar nestes pacientes. Os resultados mostraram também que grande parte das doses de opiáceos e diazepínicos utilizadas no pós-operatório nestes casos, são destinadas a garantir a tolerância ao tubo traqueal. Na ausência deste, as doses destas drogas forçosamente diminuem. (Nocite J R)*