

HIPNOANALGÉSICOS

DRA. EUGESSE CREMONESI, E.A. (*)

DR. GIL SOARES BAIRÃO, E.A. ()**

Num trabalho de revisão, os autores estudam as drogas hipnoanalgésicas, assim chamados por apresentarem um duplo efeito desejável de induzirem o sono e suprimir a dor.

Resumindo as informações existentes sobre os hipnoanalgésicos mais usados em clínica, o presente trabalho mostra as características comuns deste grupo de substâncias, interligadas pela estrutura química, ressaltando o mecanismo de ação e propriedade úteis, serem como os seus efeitos colaterais indesejáveis.

Hipnoanalgésicos, analgésicos narcóticos, morfinomiméticos, analgésicos centrais ou analgésicos maiores, são drogas dotadas de efeito combinado hipnótico e analgésico, isto é, induzem o sono e suprimem a dor. Sua atividade analgésica resulta de dois componentes: elevação do limiar da dor ao nível dos núcleos talâmicos e da substância reticular e modificação da resposta psicológica ao estímulo doloroso.

Os hipnoanalgésicos constituem um grupo de substâncias das mais úteis em terapêutica e das mais estudadas desde longa data. A conquista de novos analgésicos intensificou-se nas últimas décadas, devido ao aprimoramento das técnicas biológicas e químicas. Ainda existem, porém, certos problemas não resolvidos como o da avaliação quantitativa da analgesia no homem. Isso porque não se pode medir a intensidade da dor e há uma grande variação individual na resposta aos analgésicos. Por essa razão, atualmente é mais comum utilizarem-se testes chamados "cegos" para o estudo dos analgésicos no homem: nesses testes, tanto o paciente como o investigador desconhecem a droga administrada.

(*) Médica do Serviço de Anestesia do Hospital das Clínicas da F.M.U.S.P.; assistente extranumerária da Cadeira de Farmacologia da F.M.U.S.P.; doutora em medicina.

(**) Diretor do Serviço de Anestesia do Hospital das Clínicas da F.M.U.S.P.; livre-docente de Farmacologia da F.M.U.S.P.; regente da Cadeira de Anestesiologia da F.M. de Sorocaba.

AP 2832

✓

A presente comunicação tem por objetivo resumir as informações existentes sobre os hipnoanalgésicos mais utilizados em medicina. Para tanto serão estudadas as principais características comuns dos hipnoanalgésicos, suas propriedades úteis e seus efeitos colaterais indesejáveis, bem como seu mecanismo de ação e sua estrutura química.

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS DOS HIPNOANALGÉSICOS

As propriedades farmacodinâmicas dos hipnoanalgésicos são representadas pelo seu efeito sobre a dor, pela sua atividade hipnóticas e pelas suas ações colaterais.

Sistema nervoso central — Os hipnoanalgésicos atuam sobre qualquer dor, mesmo sobre as mais intensas, como a dor visceral, a de compressão, a das queimaduras, as nevralgias, a dos traumatismos. A duração e a intensidade da analgesia variam com a estrutura química da droga, via de administração, dose e sensibilidade do doente.

Além de analgesia, os hipnoanalgésicos produzem sedação e sono. Quando administrados a pacientes com dor, desencadeiam euforia; em certas pessoas podem levar a disforia e ansiedade. Em alguns animais, como o cavalo, o gato e o camundongo, podem induzir excitação. Este fenômeno pode ocorrer de modo raro na espécie humana, principalmente em mulheres e crianças.

Ao nível do bulbo, os hipnoanalgésicos estimulam a zona "trigger" quimiorreceptora da área postrema, desencadeando o vômito. Deprimem o centro respiratório, determinando bradipnéia, e até apnéia, a qual é responsável pela morte nos casos de superdosagem. A depressão respiratória é devida ao aumento do limiar de sensibilidade do centro respiratório ao CO⁽⁴²⁾. Ainda, os hipnoanalgésicos podem deprimir o centro vasomotor, induzindo vasodilatação periférica, hipotensão arterial e bradicardia. Essa vasodilatação, associada à depressão respiratória, leva ao aumento da pressão intracraniana.

Ao nível da medula espinal, os hipnoanalgésicos podem, em indivíduos sensíveis e em doses grandes, facilitar reflexos, com o aparecimento de convulsões do tipo estricnínico, mais comuns com certas drogas, como a Tebaína.

Sistema nervoso autônomo — As drogas hipnoanalgésicas exercem ação colinérgica, existindo alguma discussão a respeito. A ação colinérgica é responsável pela maioria dos efeitos colaterais dos hipnoanalgésicos. No entanto, algumas substâncias do grupo podem ser dotadas, ao contrário, de

atividade anticolinérgica, semelhante à da atropina, como é o caso da petidina ⁽⁷⁾.

Aparelho circulatório — Os hipoanalgésicos atuam ao nível do bulbo, sobre o centro vasomotor e os centros vagais. Por esse mecanismo podem determinar bradicardia, hipotensão arterial, vasodilatação periférica. A dilatação dos vasos cutâneos, provoca hipertermia, hiperemia, sudorese, prurido. O prurido é muito freqüente em crianças e nos viciados em opiáceos. Finalmente, os hipnoanalgésicos podem induzir vasoconstrição ao nível das vísceras abdominais.

Aparelho respiratório — Além da depressão respiratória de origem central, os hipnoanalgésicos são capazes de, por ação colinérgica, desencadear espasticidade bronquiolar e dos músculos respiratórios estriados. Estas ocorrências se manifestam em geral com doses elevadas e em indivíduos hipersensíveis, inclusive nos asmáticos. Alguns hipnoanalgésicos, como a codeína, são calmantes da tosse, por ação central.

Aparelho gastrointestinal — Os hipnoanalgésicos induzem o aparecimento de constipação intestinal por hipertonia dos esfíncteres, e diminuição das secreções digestivas. A digestão é retardada, havendo aumento da consistência do bôlo fecal. Ainda, exercem ação emética de origem central.

Aparelho urinário — As drogas hipnoanalgésicas diminuem a diurése por ação central (aumento de libertação do hormônio antidiurético) e por queda da filtração glomerular; além disso, produzem contração da musculatura dos uréteres e da bexiga. O resultado final é a retenção urinária e a dificuldade à micção e conseqüente necessidade de cateterização da bexiga ⁽¹⁴⁾.

Aparelho visual — A capacidade de induzir mióse (miódríase em certos animais como o cavalo, o gato, e o camundongo), o aumento do poder de acomodação e a diminuição da tensão intraocular, são características comuns das substâncias hipnoanalgésicas. Alguns compostos como o Fentanyl, a dextromoramida e outros, aumentam a pressão intraocular ⁽⁵⁾.

Metabolismo — Os hipnoanalgésicos podem diminuir o metabolismo, dependendo da dose e da droga e, em decorrência, induzem hipotermia, ainda, podem determinar hiperglicemia.

Útero — As drogas hipnoanalgésicas não agem sobre o útero normal; porém, alguns compostos, como a morfina, são capazes de normalizar o ritmo e a intensidade das contrações uterinas durante o trabalho de parto. Essas drogas atravessam a placenta e podem agir desfavoravelmente sobre o feto, o que é particularmente importante no que se refere à depressão respiratória.

Tolerância — O organismo pode desenvolver tolerância para os hipnoanalgésicos. Quando a tolerância se instala, ela não abrange todos os efeitos, aparecendo mais frequentemente para a depressão respiratória, a analgesia, e a sonolência, e poupando os fenômenos de estimulação, a mióse e a constipação intestinal; estas duas últimas persistem, mesmo com a administração prolongada das drogas.

Hábito — Ocorre com quase todos os hipnoanalgésicos, particularmente com os de longa duração ⁽⁵²⁾

Intoxicação — Pode ser aguda, quando é administrada uma dose excessiva. Consiste de fenômenos de excitação, como euforia, alucinações, hiperreflexia, convulsões e principalmente de fenômenos de depressão como sonolência, letargia, coma, depressão respiratória e circulatória. A morte é geralmente causada pela apnéia. Nos casos mais leves surgem apenas perturbações digestivas, como constipação intestinal e vômito. Na intoxicação crônica aparecem, comumente, constipação intestinal, mióse, prurido nasal, além dos fenômenos relacionados com o hábito e o vício.

Antagonismo — Todos os hipnoanalgésicos são antagonizados de maneira eficaz, em seus efeitos analgésico e depressor respiratório por drogas, conhecidas como anti-opiáceas, e que pertencem à mesma categoria dos hipnoanalgésicos ⁽⁴²⁾. É um antagonismo verdadeiro, ligado à diferente capacidade de fixação da droga ao substrato do receptor, por variações na estrutura molecular do composto ^(1, 10 e 34). Os hipnoanalgésicos têm seu efeito emético antagonizado por drogas neurolépticas; tais substâncias são capazes, ainda, de inibir em parte a depressão respiratória e de diminuir a intensidade e aumentar a duração da analgesia ⁽⁵¹⁾

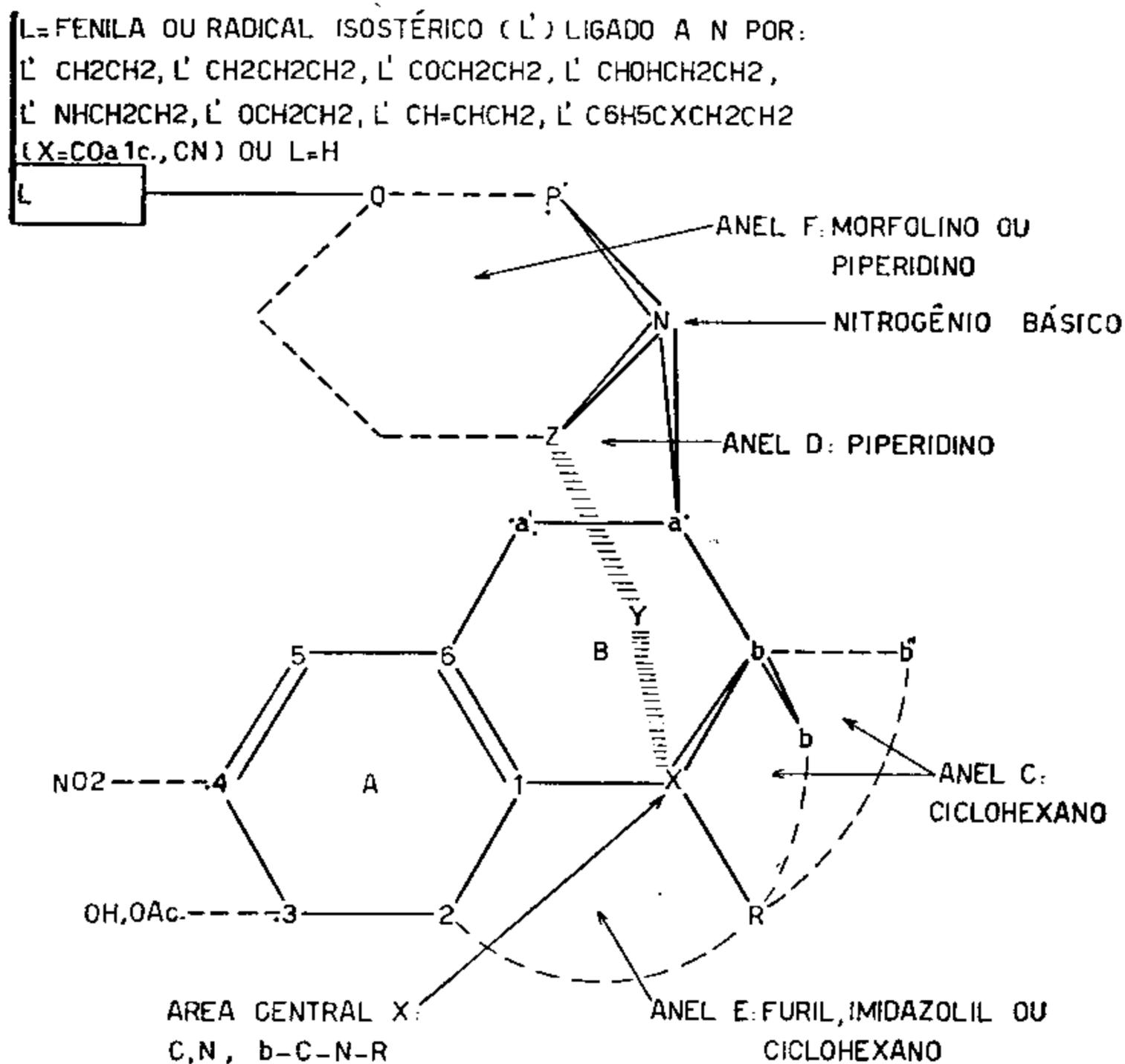
MECANISMO DE AÇÃO DOS HIPNOANALGÉSICOS

As características farmacológicas dos hipnoanalgésicos são tão típicas e homogêneas que permitem falar-se de um mecanismo de ação comum. Tal mecanismo de ação parece ser devido a certas semelhanças em suas moléculas, as quais iriam ligar-se a um receptor comum situado nos núcleos talâmicos e na formação reticular.

Esse receptor comum ainda não está definido quanto à sua exata localização e à sua natureza química. Parece que a ação dos hipnoanalgésicos se relaciona com mecanismos colinérgicos centrais, hipótese ainda não totalmente aceita ^(7, 19, 23 e 57).

ESTRUTURA QUÍMICA DOS HIPNOANALGÉSICOS

Apesar do mecanismo de ação dessas drogas não estar bem esclarecido, as características moleculares responsáveis pela ação analgésica estão bem definidas, (vide fig.1), podendo ser encontradas tanto na morfina, droga inicial da longa série desses compostos, como também nas substâncias sintéticas mais recentes. Antigamente admitia-se que o nú-



ESTRUTURA TRIDIMENSIONAL, REPRESENTANDO AS CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS COMUNS ASSOCIADAS COM A ATIVIDADE MORFINOMIMÉTICA EM DOSES CLÍNICAS

P, Q, a, b, Z, Y, 1a 6 são átomos de carbono; a', b', b'' são carbonos ou hidrogênios. Os pequenos pontos são hidrogênios; R representa radicais alcoilo baixos, OCOC₂H₅, COOC₂H₅, CHOCOCH₃C₂H₅, COC₂H₅, COC₃H₇, CONMe₂, CONC₄H₈ ou CCH₂C₆H₄pOC₂H₅

FIGURA 1

(Reproduzida de JANSSEN, P.A.J., 1962, Brit. J. Anesth., 14,260, graças a gentileza do autor).

cleo fenantrênico era responsável pelas propriedades da morfina; alterações nos radicais ligados a esse núcleo apenas iriam modificar a potência analgésica e alterar os efeitos colaterais da droga.

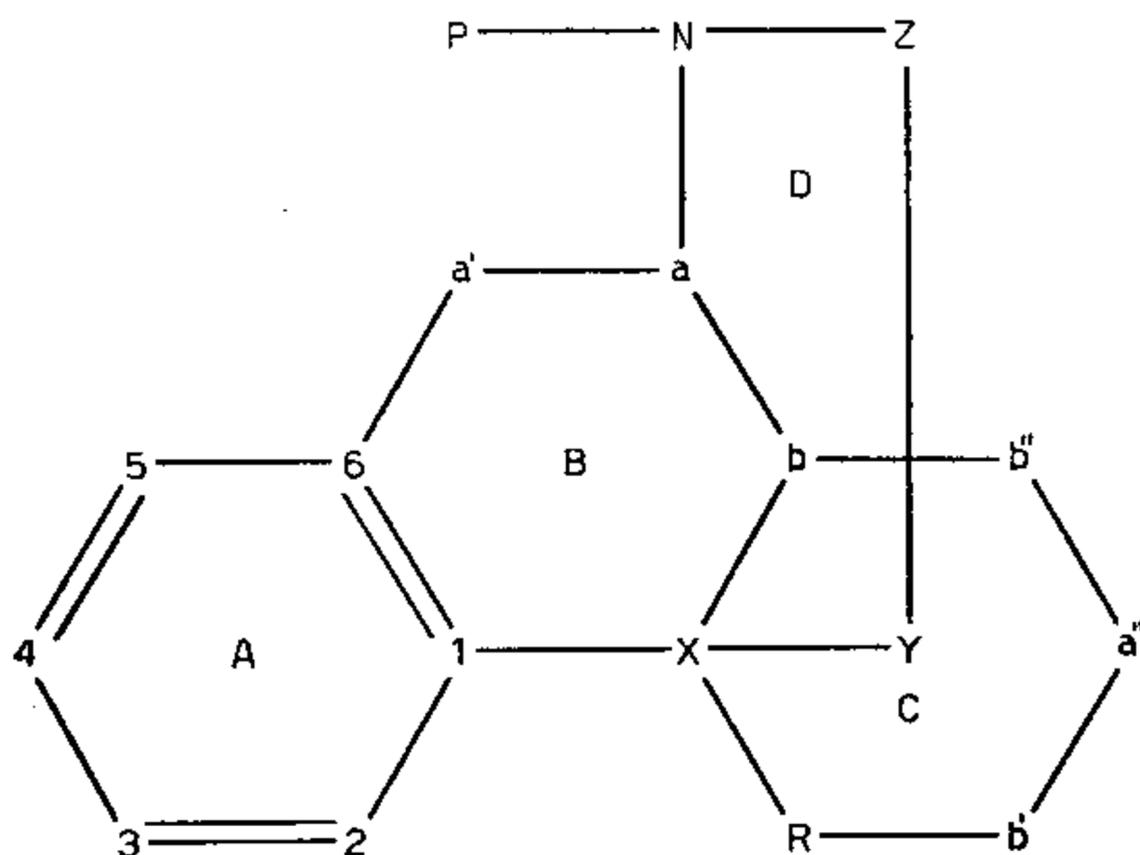
A molécula da morfina (fig. 2) é composta de um núcleo fenantrênico parcialmente hidrogenado, uma ponte de oxigênio e uma cadeia de seis membros, contendo um átomo de nitrogênio. Ao núcleo fenantrênico estão ligadas duas oxidrilas, uma alcoólica (C6) e uma fenólica (C3), que exercem importante função na molécula. A oxidrila fenólica é responsável pela analgesia, pela hipnose, pela depressão respiratória e pela constipação intestinal. De modo inverso, a oxidrila alcoólica contrabalança esses efeitos. Por outro lado, a presença dessas duas oxidrilas é responsável pela ausência de efeitos de excitação, tais como vômito e convulsão.

Assim, o bloqueio da oxidrila fenólica por radical alcoila determina uma diminuição de certos efeitos da morfina, como a atividade analgésica (exemplo: codeína ou metilmorfina). Esse fato é mais evidente quanto maior fôr o número de carbonos do radical alcoila (exemplos: etilmorfina ou Dionina e benzilmorfina ou Peronina). A acetilação da oxidrila fenólica induz aumento da atividade analgésica, principalmente quando associada à acetilação da oxidrila alcoólica (exemplo: diacetilmorfina ou Heroína). Tôdas as outras alterações químicas conhecidas da oxidrila fenólica determinam diminuição da atividade analgésica, apesar de poderem desencadear o aparecimento de outras propriedades, como a antitussígena (exemplo: Etnina ou beta-morfolinc-estilmorfina (1, 4, 16, 29, 40).

A oxidação da oxidrila alcoólica aumenta a atividade analgésica e também a toxicidade (exemplo: Dilaudid ou di-hidro-morfina) (40). A sua remoção associada à saturação do anel C induz aumento da atividade analgésica (exemplo: Desormorfina ou di-hidro-hidroxi-morfina (4, 29, 37). A alcoilação do anel C determina aumento dessa atividade (exemplo: Metopon ou metil-di-hidro-morfina) (37, 40).

Quanto ao nitrogênio em posição 17, sua desmetilação provoca diminuição ou abolição da atividade. A substituição do radical metila por outros, via d eregra determina diminuição na potência analgésica existindo porém exceções: a N-2-fenetil-morfina é cerca de 15 vezes mais ativa que a morfina (29) a substituição do radical metila pelo radical alila dá origem a compostos capazes de antagonizar certos efeitos da morfina, como a depressão respiratória e a analgesia (exemplo: Nalorfina ou N-alil-nor-morfina) (4, 40, 58).

A remoção de parte da molécula da morfina, como ocorre nos compostos da série morfinano (remoção da ponte etérea ou anel E) (fig. 3) e da série benzomorfanó (remoção dos



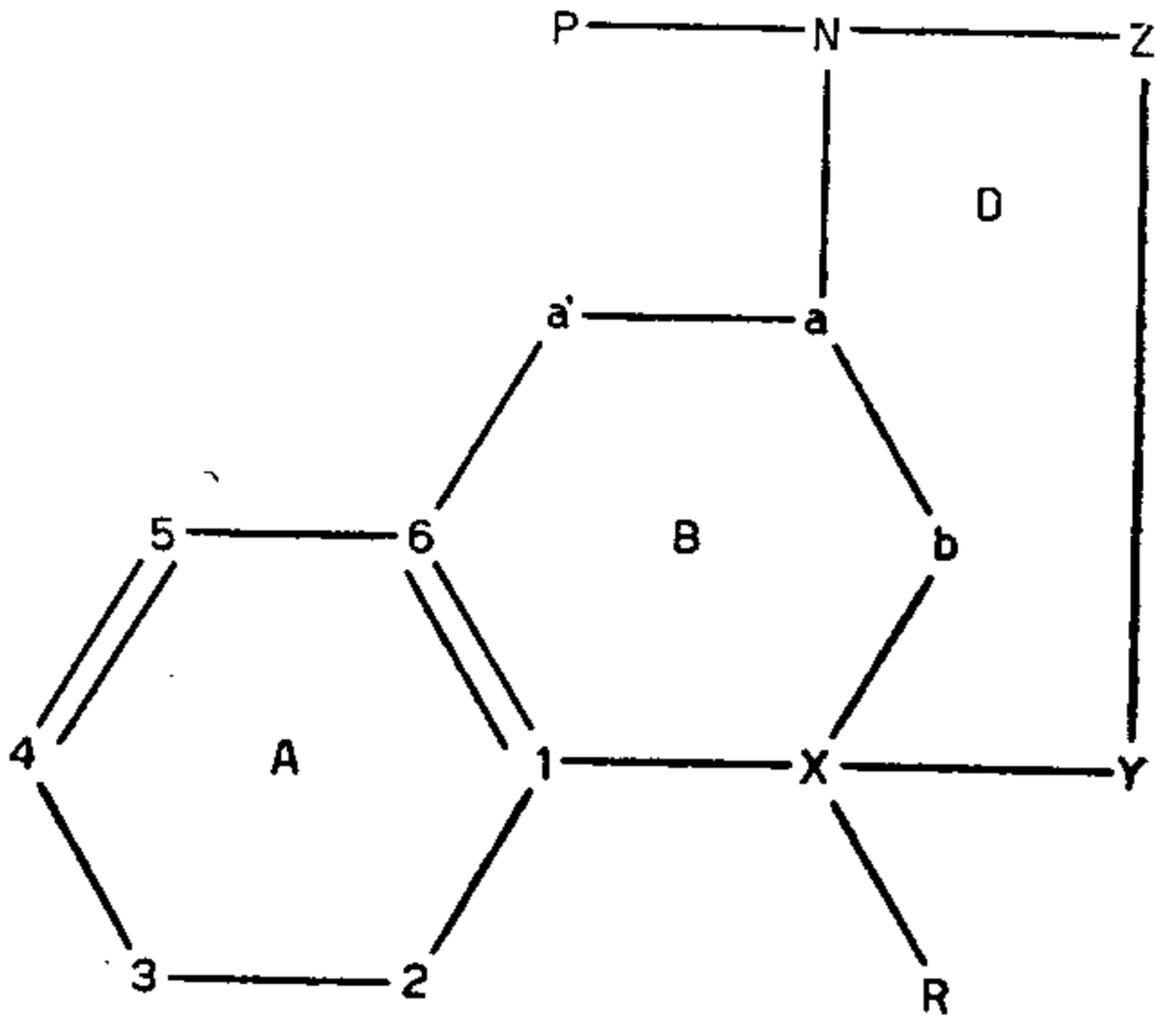
REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA SÉRIE DO MORFINANO

NOME	SINÔNIMOS	S	P
Dromoran	Hidroximetilmorfinan R	OH	CH ₃
Levorfan	Hidroximetilmorfinan L, Levorfanol	OH	CH ₃
Levalorfan	Hidroxiatilmorfinan Lorfan	OH	CH ₂ =CHCH ₃
Metoximorfinan L RO 17788		CH ₃ O	CH ₃
Romilar	Metoximorfinan RO 15470	CH ₃ O	CH ₃
Fenomorfan		OH	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
Levofenacilmorfan		OH	CH ₂ CC ₆ H ₅

FIGURA 3

anéis E e C) (fig. 4) leva, na maioria das vezes, a compostos de potência analgésica superior à da morfina. Assim, surgiram numerosas séries de drogas que, apesar de serem dotadas de propriedades morfínomiméticas, não possuem o núcleo fenantrênico em sua molécula.

Tal fato levou ao estudo e à diferenciação de grupos realmente essenciais para a atividade dos hipnoanalgésicos (1, 16, 29). Esses grupos essenciais são constituídos por: átomo de nitrogênio terciário (N), ligado a um carbono quaternário (X) por uma ponte dimetileno (Y, Z) e a um radical fenila ou grupo isostérico ao mesmo (L). O carbono quaternário



REPRESENTAÇÃO ESQUEMATICA DA SÉRIE DO BENZOMORFANO

NOME	SINÔNIMO	R	b	N - P
Fenazocina Narphen	NIH 7519 ou Prinadol, 2' Hidroxi-5, 9 Dimetil-2 Fenetil-6,7 Benzomorfan; SKF 6574	CH3	CH3	CH2CH2C6H5
Pentazocina	WIN 20228; 2' Hidroxi-5,9 Dimetil-2(3,3 Dimetilalil) 6, 7 Benzomorfan	CH3	CH3	-C=C-C(CH3) ₂ H H H
Ciclazocina	WIN 20270; 2 Ciclo Propil Metil-2'Hidro-5,9 Dimetil-6,7 Benzomorfan	CH3	CH3	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{N} - \text{C} \\ \\ \text{C} - \text{C} - \text{CH}_2 \end{array}$
Metazocina	2'Hidroxi-5,9 Dimetil-2 Metil-6,7 Benzomorfan	CH3	CH3	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{C} - \text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$

FIGURA 4

não deve ter nenhuma de suas valências saturadas com átomos de hidrogênio, e deve estar ligado a um ou mais radicais alcoila baixos (R) e a um radical fenina (A) (1, 4, 36, 29). Ainda, esse carbono quaternário pode ser substituído por um

átomo de nitrogênio. No esquema geral, apresentado na figura 1, idealizado por Jansen ⁽²⁹⁾, está representada a estrutura estereoquímica geral de todos os compostos que apresentam atividade morfinomimética em dose clínica.

Essas substâncias estão distribuídas dentro de várias séries de compostos, agrupados em três divisões: A — Compostos naturais do ópio; B — produtos semi-sintéticos e C — drogas sintéticas.

A — COMPOSTOS NATURAIS DO ÓPIO (fig. 2)

Morfina. É o principal constituinte do ópio, o primeiro hipnoanalgésico utilizado, e até hoje empregado com resultados excelentes. A morfina é o protótipo de todos os hipnoanalgésicos, apresentando tôdas as propriedades do grupo. Sua ação analgésica é potente e duradoura: 6 a 10 mg por via subcutânea ou intramuscular produzem analgesia intensa por 6 a 8 horas; a via oral é menos eficaz. O aumento dessa dose induz aumento discreto da analgesia, porém com aparecimento de efeitos colaterais de grande intensidade. A morfina produz, como efeitos colaterais mais comuns: constipação intestinal, retenção urinária, náuseas, vômito, sonolência e depressão respiratórias. Além disso, leva ao hábito e ao vício, o que constitui um problema social. Apesar dos seus efeitos colaterais é uma das drogas mais utilizadas, sendo a substância padrão para avaliação da potência de analgésicos novos ^(27, 35, 3, 56).

Codeína. É a metilmorfina, com substituição na oxidrila fenólica. Essa substituição leva a uma diminuição dos efeitos da morfina, com aumento da atividade convulsivante. É ativa na dose de 60 mg, com potência 6 vezes menor que a da morfina. Contudo, tem a vantagem de poder ser empregada por via oral e parenteral, com efeitos colaterais depressores menos intensos. Quantidades elevadas produzem mais freqüentemente excitação ao invés de depressão. É indicada como antitussígeno na dose de 5 a 10 mg por via oral ⁽³³⁾.

Tebaína. É a dimetilmorfina. A substituição metílica nas duas oxidrilas confere a êsse compôsto propriedades convulsivantes. Não é utilizado em clínica ⁽⁴⁰⁾.

B — COMPOSTOS SEMISSINTÉTICOS (fig. 2)

Heroína. É a diacetilmorfina. É cerca de 4 vezes mais potente que a morfina, porém seus efeitos colaterais são também mais acentuados. Sua capacidade de produzir hábito é igual ou maior que a da morfina. É muito ativa por via

subcutânea na dose de 2 a 5 mg. Não é empregada em medicina, apenas é utilizada por viciados, sendo que o tráfico dessa droga constitui grave problema social ^(26, 40).

Dionina. É a etilmorfina. Dotada de propriedades semelhantes às da codeína, mas não é utilizada como analgésico; é empregada principalmente em oftalmologia em aplicação local na conjuntiva (solução oleosa de 1 a 2%), pela sua capacidade de produzir irritação local intensa. Também é prescrita como antitussígeno, na dose de 8 a 60 mg por via oral ^(26, 35 e 45).

Metopon ou metil di-hidromorfinona. É cerca de duas vezes mais potente que a morfina. É útil por via oral (dose de 3 a 9 mg) e parenteral (5 mg). Seus efeitos colaterais são semelhantes aos da morfina ^(15, 26, 45).

Dilaudid ou di-hidromorfinona ou hidromorfona. É 4 vezes mais potente que a morfina com efeitos menos duradouros. A dose administrada é de 1 a 4 mg. por via oral e subcutânea, e de 2,5 mg por via retal. Seus efeitos colaterais são semelhantes aos da morfina; porém, induz sonolência menos intensa ^(26, 35, 45).

Dicodid ou di-hidrocodeinona. Trata-se de droga útil por via oral e parenteral em doses de 5 a 10 mg; os efeitos colaterais são semelhantes aos da codeína, porém mais intensos. Empregada principalmente como calmante da tosse ^(20, 40, 45).

Nalorfina ou N-alil-normorfina ou Nalina. Em doses equivalentes produz o mesmo efeito analgésico que a morfina, sendo capaz de, inclusive, determinar depressão respiratória. Frequentemente, em doses clínicas, provoca alucinações e disforia, que contraindicam o seu emprego como analgésico, apesar de não produzir vício. É antagonista da depressão respiratória e da analgesia produzidas por outros hipnoanalgésicos, atuando por competição. Esta é sua principal aplicação, nas doses de 5 a 20 mg por via parenteral ^(10, 34, 55, 58).

Numorfan ou oximorfona. Sua potência analgésica e seus efeitos colaterais são semelhantes aos da morfina. É ativo por via oral (dose de 5 a 10 mg) intramuscular (dose de 1,5 mg), venosa (0,75 mg) e retal (2 a 5 mg) ^(26, 35 e 45).

Peronina ou benzilmorfina. É mais tóxica e menos ativa que a morfina; utilizada como analgésico e como calmante da tosse ⁽³⁷⁾.

Etnina, homocodeína, betamorfolino-etilmorfina ou Folcodina. Trata-se de um antisussígeno 5 vezes menos tóxico que a codeína e menos que todos os outros béquicos. Administrada na dose de 6 a 50 mg por dia pela via oral ⁽⁴⁰⁾.

Di-hidromorfina, ou Paramorfano. Sua atividade analgésica é maior que a da morfina; por outro lado, induz con-

vulsões e hábito com menor freqüência. Deprime menos a respiração, porém é mais tóxica ⁽⁴⁰⁾.

Desomorfina ou di-hidrodesmorfina. É mais potente que a morfina, porém não é empregado como analgésico, pela grande capacidade de induzir vício ^(29 e 37).

Di-hidrocodeína ou Hydrocodin ou Paracodina. É um sucedâneo da codeína, menos tóxico e com atividade analgésica maior. Empregada como analgésico e antitussígeno, nas doses de 10 a 60 mg, por via oral e parenteral ^(26 e 40).

Oxicodona ou Eucodal ou D-hidrocodeína. Possui ação semelhante à da morfina determinando analgesia ligeiramente mais intensa; é menos tóxica e produz hábito com menor freqüência. Trata-se de droga utilizada como calmante da tosse, como analgésico e como sedativo, nas doses de 3 a 20 mg por via oral ou subcutânea. É também empregada localmente, como miótico ^(2, 35, 40, 45).

Dinitrofenil morfina — Tem ação semelhante à codeína; possui efeitos circulatórios evidentes por via venosa, em animais.

C — COMPOSTOS SINTÉTICOS

São distribuídos entre várias séries, de acôrdo com sua estrutura molecular.

1.^o — *SÉRIE DO MORFINANO* (fig. 3). Pode ser considerada como uma simplificação da estrutura da morfina, pelo desaparecimento do anel E de sua molécula. Existem vários produtos que já foram experimentados ^(1, 29).

3-hidroxi N-metil morfinano. Possui dois isômeros: levorfanol, que é mais ativo, cêrca de 5 vezes mais que a morfina (dose utilizada de 2 a 3 mg por via oral e subcutânea e 1 a 1,5 mg por via venosa); e racemorfan ou Dromoran, aproximadamente 2 vezes mais ativo que a morfina (dose analgésica de 2,5 a 5 mg pela via subcutânea). O racemorfan age principalmente como antagonista da analgesia e da depressão respiratória produzidas pela morfina. São úteis por via oral e parenteral ^(1, 3, 29, 29, 35, 47).

Metoximorfinano. A forma lovógira é mais ativa. O Metorfan ou RO 17788 é cêrca de 10 vezes mais analgésicos e béquico que a codeína, por via oral. Induz tontura e vômito. A forma racêmica (Romilar) é utilizada como antitussígeno na dose de 10 a 20 mg por via oral ^(1, 6).

Levalorfan ou Lorfan. (RO 1-7700). A adição de um grupo alil ao nitrogênio básico resulta em propriedade anti-depressora respiratória e antianalgésica dos hipnoanalgésicos. É essa a sua indicação, em doses de 1 a 2 mg, por via parenteral ^(1, 34, 35, 42, 51).

Fenomorfã e Levofenacilmorfã. Ainda estão sendo estudados experimentalmente ⁽²⁰⁾.

2.^o — *SÉRIE DO BENZOMORFANO* (fig. 4). Apareceu como decorrência de uma simplificação ainda maior na molécula da morfina pela eliminação do anel C. Assim, a molécula passa a ser constituída de um anel piperidina (D), ligado diretamente a um núcleo fenila (A) através do carbono X e indiretamente por uma ponte de metileno (a'). É uma série de aparecimento recente, ainda em fase experimental. A esse grupo pertencem:

Fenazocina ou Prinadol, Narphen ou NI 7519. É dotado de ação analgésica 3 a 4 vezes maior que a da morfina, porém exercendo efeito depressor respiratório mais intenso e capacidade igual ou maior de induzir vício. É ativo por via parenteral (dose de 0,5 a 3 mg) e oral em dose maior ^(21, 25, 29, 35, 38, 54).

Pentazocina ou Win 20228. Administrada na dose de 10 a 20 mg por via intramuscular; dotada de efeitos semelhantes aos da morfina. Quantidades maiores podem induzir fenômenos de excitação psíquica semelhantes aos da morfina, sem aumento da atividade analgésica. É um antagonista fraco da morfina; no entanto seus efeitos não são anulados pelo Lorfan ou pela Nalina ^(22, 24, 33, 35).

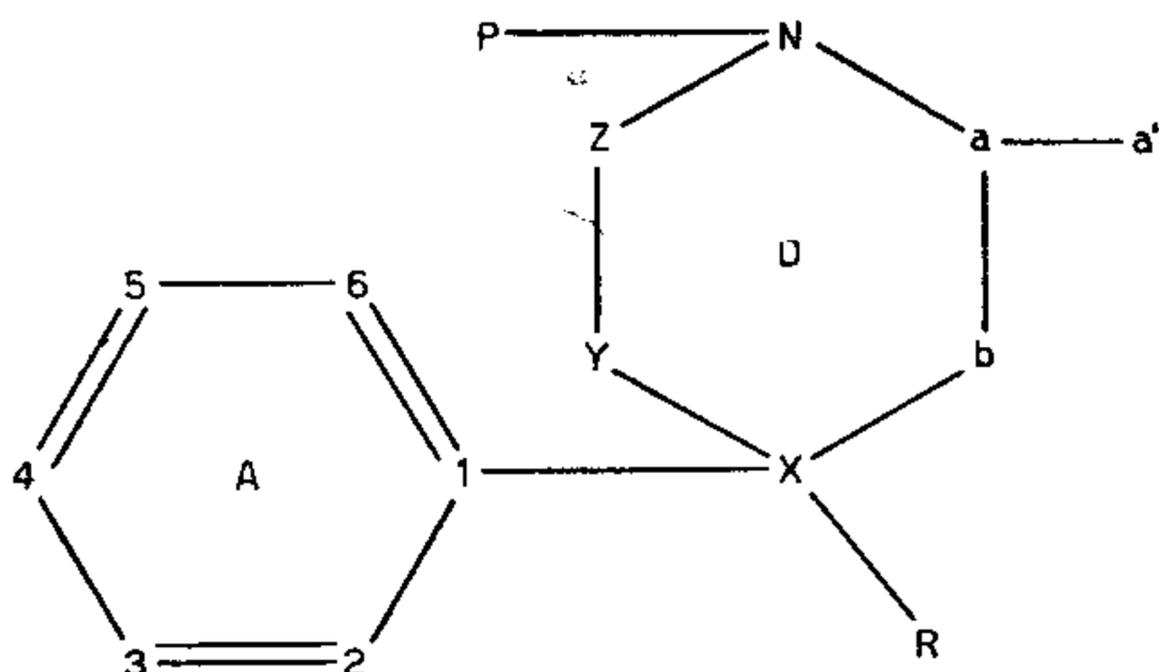
Ciclazocina ou Win 20740. É um analgésico potente, a dose de 0,25 mg correspondendo a 10 mg de morfina; os efeitos colaterais aparecem com dose 4 a 8 vezes maiores. No entanto, injeções repetidas ou doses muito elevadas podem induzir estimulação psíquica, despersonalização, confusão mental e disforia. É um antagonista fraco dos opiáceos; produz relaxamento muscular do tipo central e sedação; ainda é anticonvulsivante. Parece induzir vício muito raramente ^(35, 36, 56).

Metazocina. Apresenta potência analgésica próxima à da morfina ⁽²⁸⁾.

3.^o — *SÉRIE DAS PRODINAS* (fig. 5). Corresponde a uma simplificação da molécula do benzomorfano, pela abertura do anel B, entre os carbonos 6 e a. Aqui estão incluídas a Alfaprodina e a Betaprodina, cujo efeito analgésico é fraco ^(1, 29, 35).

4.^o — *SÉRIE DA PIPERIDINA* (fig. 5) ou das 4-fenilpiperidinas. Surgiu com a síntese da petidina em 1939 por Eisleb e Schaumann. Corresponde, como a série anterior, à abertura do anel B do benzomorfano. Dessa maneira à estrutura molecular principal fica representada pelo radical fenila (A), ligado diretamente ao anel piperidina (D).

Petidina ou meperidina ou Dolosal ou Dolantina, etc. É um dos analgésicos mais conhecidos e usados atualmente.



REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS SÉRIES DAS PRODINAS
E DA PIPERIDINA

NOME	SINÔNIMOS	R	a	4	3	P
Meperidina	Petidina. Dolosal Dolantina	COOC ₂ H ₅	H ₂	H	H	CH ₃
Anileridina	Leritina	COOC ₂ H ₅	H ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ NH ₂
Alvodina	Piminodina	COOC ₂ H ₅	H ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC ₆ H ₅
Fenoperidina	R 1406	COOC ₂ H ₅	H ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ CHOHC ₆ H ₅
Bemidona	—	COOC ₂ H ₅	H ₂	H	OH	CH ₃
Ketobemidona	—	COC ₂ H ₅	H ₂	H	OH	CH ₃
Alfaprodina	Nisentil	OCOC ₂ H ₅	HCH ₃	H	H	CH ₃
R 951	—	COOC ₂ H ₅	H ₂	H	H	CH ₂ CHOOC ₆ H ₅
Feneridina	—	COOC ₂ H ₅	H ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
Etoxeredina	Atenos	COOC ₂ H ₅	H ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ - CH ₂ OH
Etoheptazina	Zactirin	COOC ₂ H ₅	C ₆ H ₁₀ N	H	H	CH ₃

FIGURA 5

É cerca de 10 vezes menos potente que a morfina, sua dose útil sendo de 25 a 150 mg, por via parenteral. Apresenta inúmeras vantagens sobre a morfina, como depressão respiratória menos intensa a menor incidência de efeitos colaterais. Exerce efeito anticolinérgico e anti-histamínico eviden-

te. Não é utilizada por via oral e pode produzir vício (35, 38, 44, 60).

Anileridina ou *Leritina*. É dotada de potência analgésica maior que a *petidina*, com efeitos colaterais menos intensos. Dose útil de 10 a 50 mg, por via oral ou parenteral (35, 46, 48, 53).

Alvodina ou *Piminodina*. Sua potência é um pouco maior que a da *morfina*. (Dose média 7,5 mg por via parenteral e de 25 a 60 mg por via oral). Seus efeitos colaterais são menos intensos e sua ação sedativa é pequena (29, 35).

Fenoperidina ou R 1406 — Dose útil de 4 a 6 mg por via intramuscular e venosa; produz depressão respiratória mais intensa que a da *morfina*, e seu efeito é de menor duração. Não é ativa por via oral. É empregada em associação com o neuroléptico *Haloperidol* na técnica de anestesia denominada *neuroleptoanalgesia* tipo I (11, 12, 29, 40).

Outras drogas existem nessa série, algumas com potência analgésica pequena. É o caso do *Atenos* ou *etoxeridina* (dose de 50 mg por via parenteral); da *trimeperidina*; do *promedol*; da *Bemidona*; da *Ketobemidona* e de *isopetidina*. Outros ainda não são utilizados em clínica, como a *Feneridina* e o R. 951 (29).

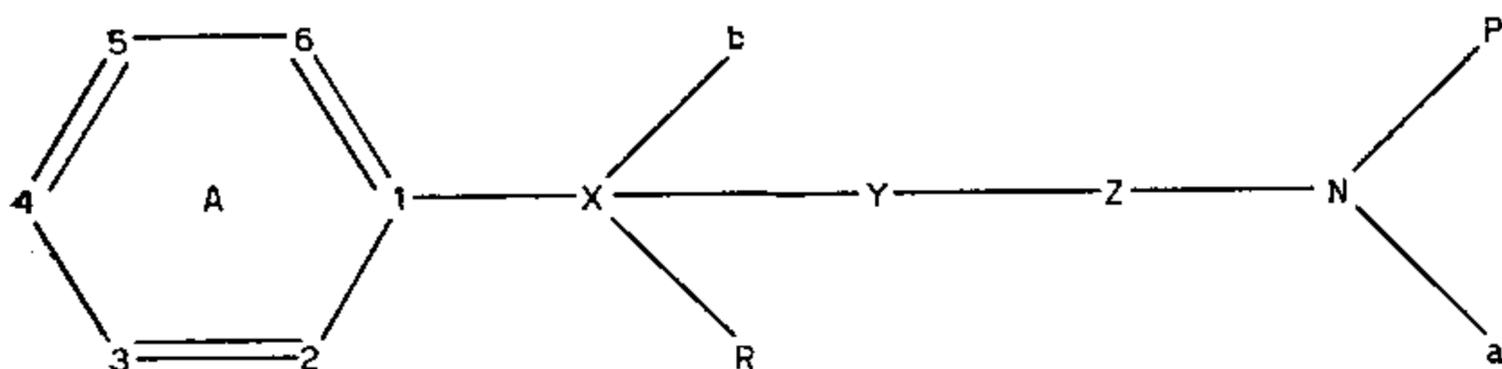
5.º — *SÉRIE DAS 3-FENIL-BUTILAMINAS*. Deriva da precedente, por abertura do anel *piperidina* entre os carbonos a e b (fig. 6).

Propóxifeno, *dextropropoxifeno-Doloxene* ou *Darvon*. Esse composto é muito empregado em associação com o ácido acetil-salicílico; entretanto, por via oral, mostra ação analgésica pouco intensa: dose de 30 a 65 mg. Parece ser menos ativo nesse sentido que os analgésicos simples, com a vantagem de produzir efeitos colaterais. Por via parenteral parece que exerce ação apenas ao redor de 1/3 daquela da *petidina*, com duração de 30 a 45 minutos. Induz sonolência pouco intensa. Há indícios de que produz hábito, ainda que raramente (29, 35, 50).

6.º — *SÉRIE DA METADONA* — ou das 3-3 difenilpropilaminas (fig. 6). É formada pela substituição do carbono final (b) da série anterior por um radical fenila (8, 18, 29, 38).

Metadona ou *Adanon* ou *Dolofina*. Potência semelhante à da *morfina*, sendo ativa também por via oral; dose de 2,5 a 10 mg. É empregada também no tratamento dos vícios pela *morfina*, como analgésico e como calmante da tosse (7, 28, 29, 35, 45).

Pipadona — ou *Dipipanona*. Suas propriedades são muito semelhantes às da *morfina*, sendo administrada por via intramuscular na dose de 1 a 5 m0. (29, 35).



REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS SÉRIES DAS 3 — FENIL — BUTIL-AMINAS (DEXTROPROPOXIFENO) E DAS 3 — 3 — DIFENIL — PROPIL — AMINAS (METADONA)

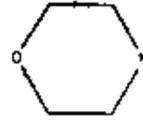
NOME	R	N-P-a	b	Y	Z
Metadona, Amidona, Polamidona	COCH ₂ CH ₃	N (CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	H	CH ₃
Dextromoramida, Palfium, R 875	CON	N  O	C ₆ H ₅	CH ₃	H
Pipadona, Dipipanona	COCH ₂ CH ₃	N  O	C ₆ H ₅	H	CH ₃
Fenadoxona, Heptazona	COCH ₂ CH ₃	N  O	C ₆ H ₅	H	CH ₃
Dextropropóxifeno, Darvon	OCOCH ₂ CH ₃	N (CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	H

FIGURA 6

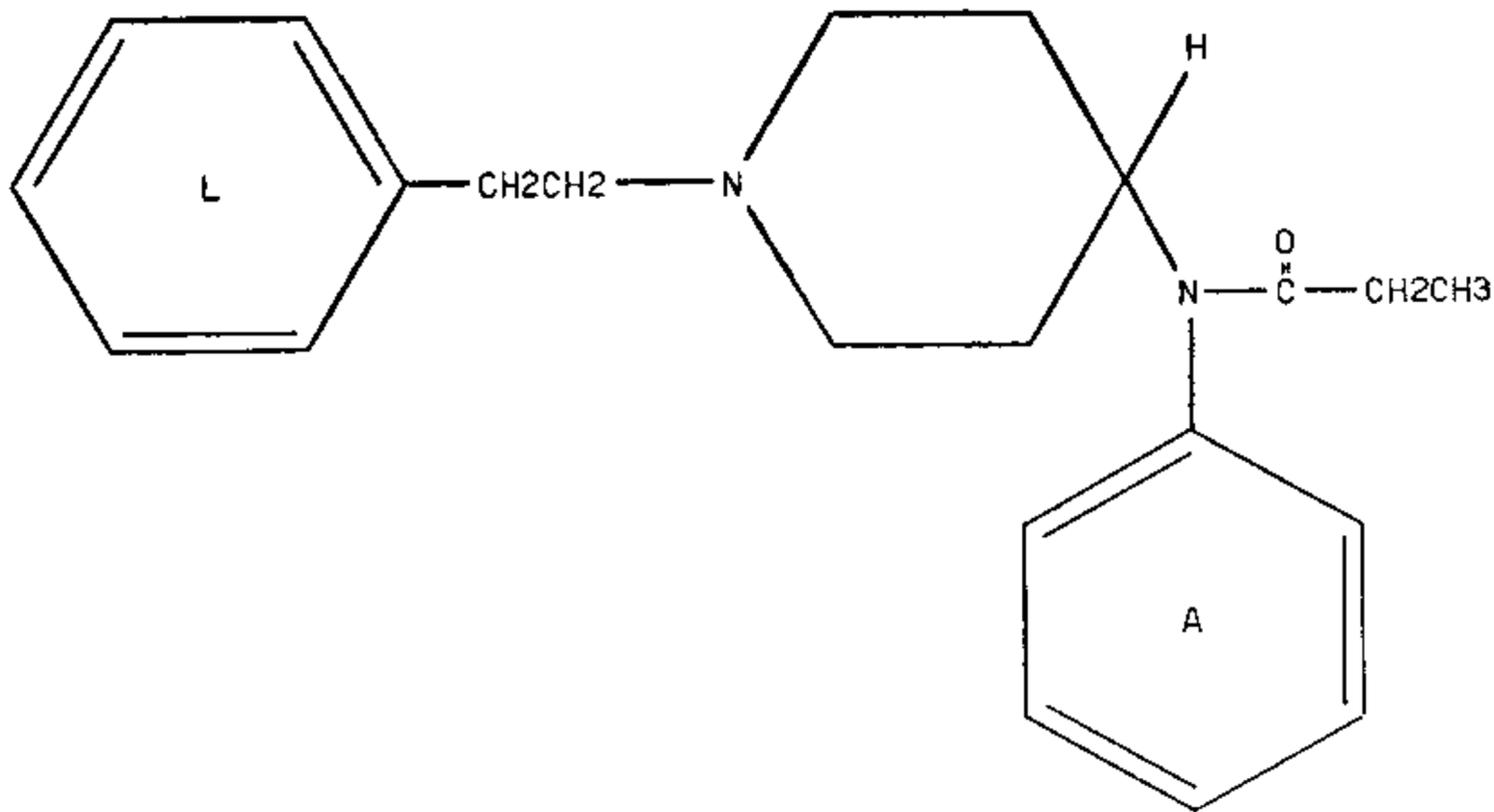
Palfium ou dextromoramida ou Domorlin ou R 875. É pouco mais potente que a morfina. A dose habitual é de 10 a 20 mg por via oral; de 5 a 20 por via intramuscular e subcutânea, de 2 mg pela via intravenosa e de 10 mg pela retal. Seus efeitos colaterais são mais intensos, que as da morfina principalmente a depressão respiratória, o vômito e a tontura. Pode produzir catatonia. A duração de seus efeitos é menor que a da morfina. É capaz de levar ao vício. É um dos melhores analgésicos dos utilizados por via oral. É usado no tratamento da dor em anestesia potencializada e em neuroloptoanalgesia (26, 29, 32, 354, 41, 45).

7.º — OUTRAS SÉRIES:

SÉRIE DAS 4 ANILINO-PIPERIDINAS (fig. 7). É formada por alterações na molécula da metadona, principalmente substituindo o carbono central por um átomo de nitrogê-

nio. O protótipo dessa série é o Fentanil ou R 4263 ou Sublimase (1:N-2-fenil-4-propionil-anilino piperidina). Caracteriza-se por apresentar anel fenila ligado ao núcleo piperidina por um átomo de nitrogênio, e separado do nitrogênio básico por uma cadeia de 4 átomos e não de 3 como é o habitual entre os hipnoalérgicos. É cerca de 100 a 400 vezes mais potente que a morfina por via intramuscular e venosa (29, 30, 31). O início de sua ação é imediata, após injeção venosa, e sua duração é de 30 minutos, persistindo uma anal-

SÉRIE DAS 4 — ANILINO — PIPERIDINAS



FENTANYL OU R 4263

FIGURA 7

gesia residual de 2 horas. A dose para o adulto é de 0,1 a 0,5 mg e para a criança de 0,01 mg por kg de peso. Doses adicionais, quando necessárias devem ser reduzidas (0,05 a 0,2 mg), pela tendência que a droga apresenta para se acumular no organismo (9, 13, 29). Como efeitos colaterais devem ser destacadas a depressão respiratória, intensa e que pode chegar à apnéia, porém de curta duração (2 a 15 minutos) a ação emética; a capacidade de induzir hipertonia muscular e movimentos tônico-clônicos, quando administrada em dose exagerada ou por injeção venosa rápida; apresenta intensa ação colinérgica, que pode ser exagerada em pessoas sensíveis (9, 13, 30). É empregada em anestesiologia, na anestesia potencializada, na neuroleptoanalgesia, na realização de manobras dolorosas e rápidas e no tratamento da dor pós-operatória.

SÉRIE DO TIAMBUTENO (fig. 8). É derivada da série da metadona. Os derivados do tiambuteno apresentam toxicidade intermediária entre a da morfina e a da metadona;

SÉRIE DO TIAMBUTENO (DITIENIL — BUTENIL — AMINAS)

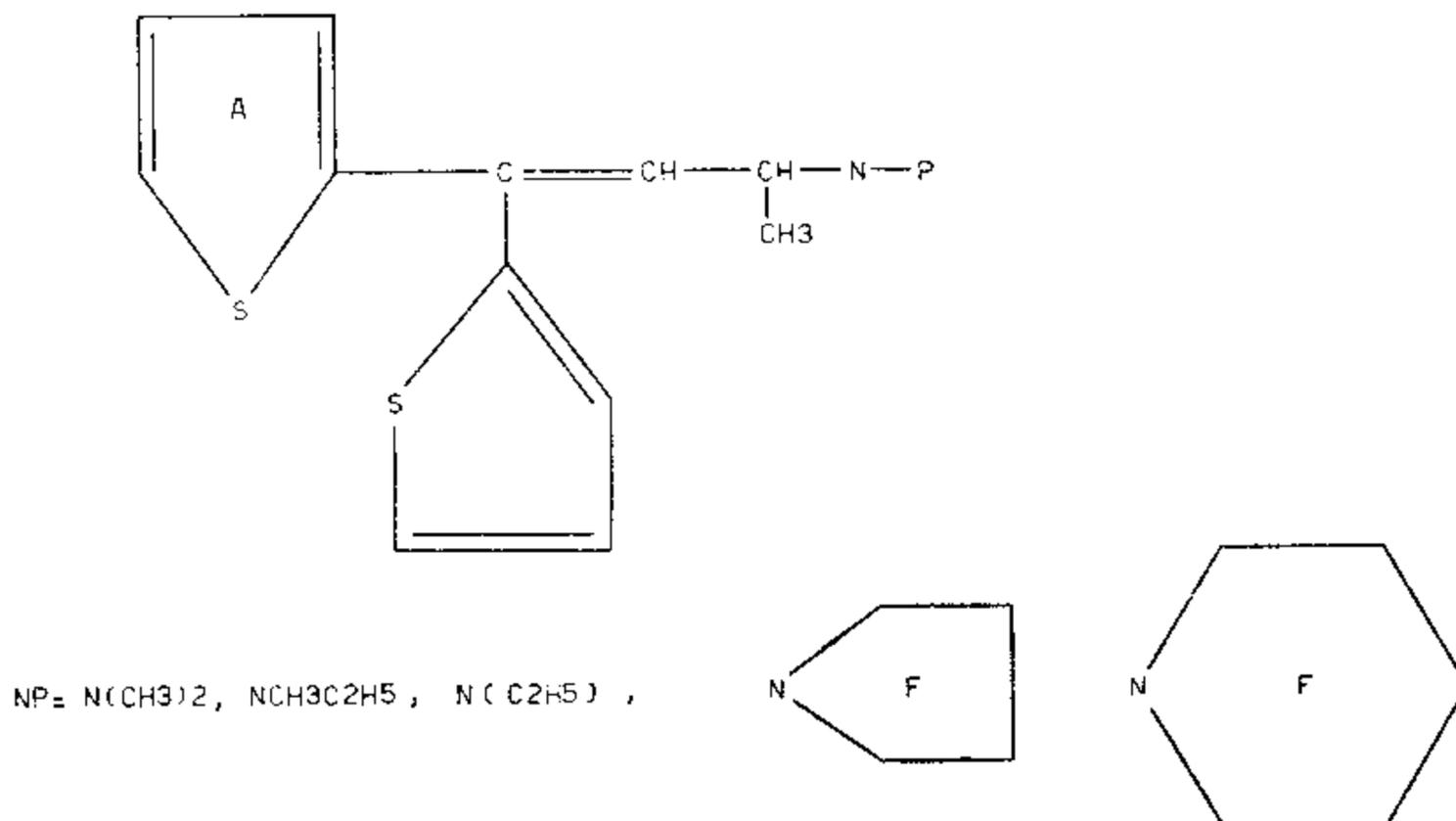
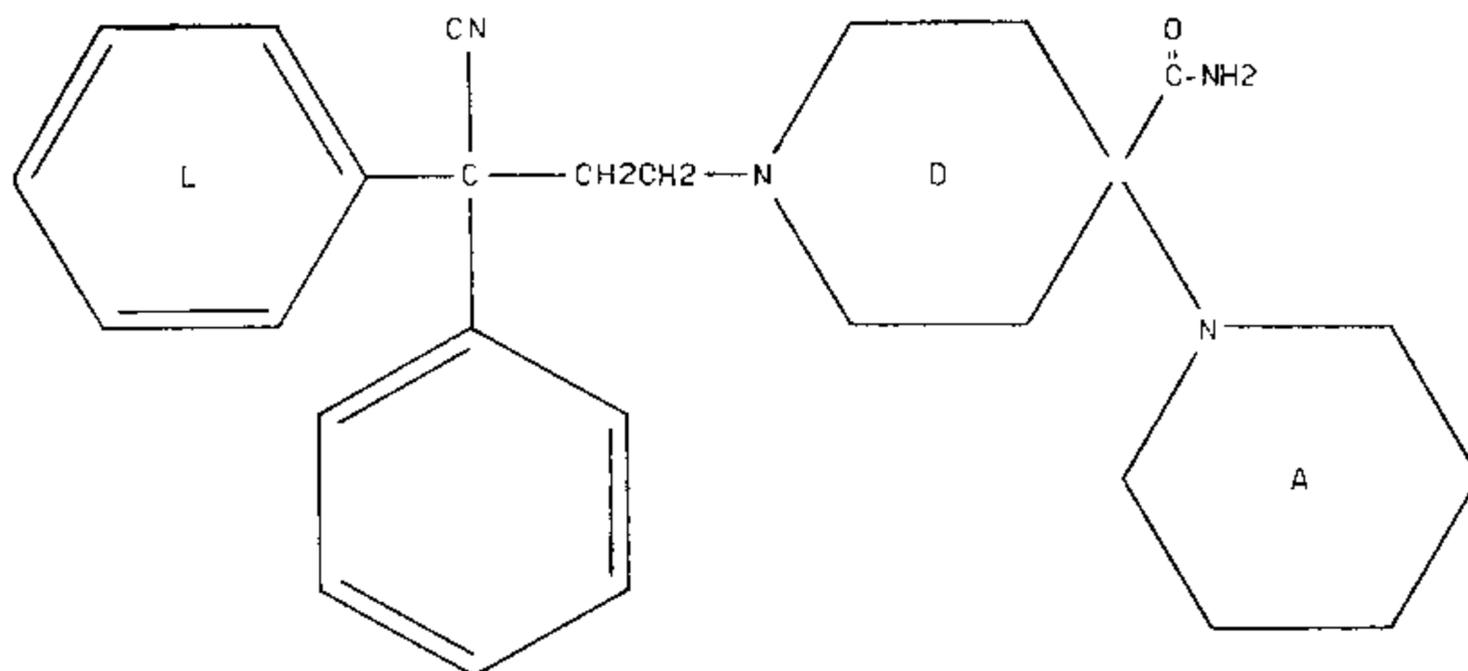


FIGURA 8

a atividades analgésica é grande, sendo maior nos derivados insaturados, que apresentam ação semelhante à da morfina. Produzem convulsão em doses acima das normais; possuem ação pronta e de duração semelhante à da metadona. São úteis por via oral, subcutânea e intramuscular. O Okton é um exemplo das drogas deste grupo (17, 29).

SÉRIE DAS 4 — AMINO — 4 — CARBAMINOIL — PIPERIDINAS



PIRINITRAMIDA OU R 3365

FIGURA 9

SÉRIE DAS 4-AMINO-4-CARBAMINOIL-PIPERIDINAS. (fig.). A Pirinitramida ou R 3365 é o prototipo da série. Ela é dotada de poder analgésico igual ou metade do da morfina; a ação da Pirinitramida perdura por 8 a 12 horas. Seus efeitos colaterais são mínimos ou praticamente ausentes. Apenas determina sonolência nas primeiras injeções; pode induzir, raramente, constipação intestinal. É administrada em doses de 10 a 30 mg, pela via intramuscular. A injeção venosa rápida, na dose de 15 mg pode levar a depressão respiratória pouco intensa e fugaz, associada a sonolência. Não se sabe ainda se produz hábito ou vício; estudos realizados por Mercier & Etlensperger; por Franck e por Fraser, mostram que tais fatos podem ocorrer ^(29, 21, 30). É útil nas síndromes dolorosas intensos, como nevralgia de trigêmio, dores cancerosas e outras, principalmente em substituição à morfina e demais drogas que já não produziam mais efeito, ou que acarretem sintomas colaterais indesejáveis ^(2, 11, 28, 29, 43.).

ESPIROCOMPOSTOS RELACIONADOS COM O DIFENOXILATO

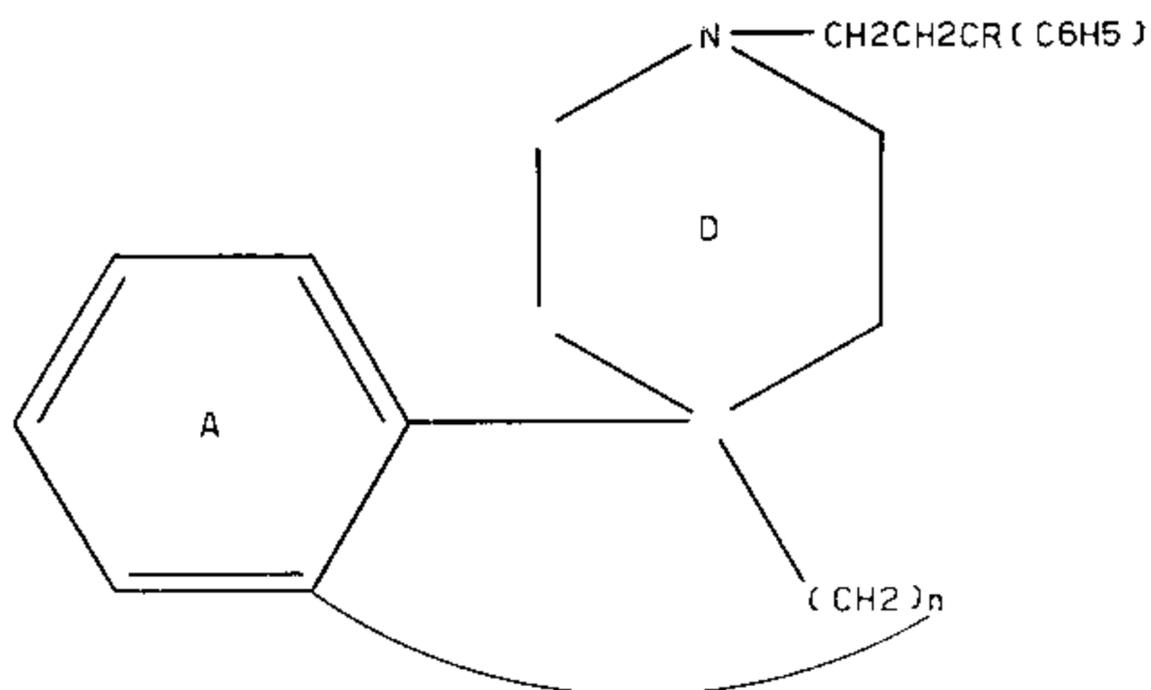


FIGURA 10

SÉRIES DIVERSAS — Outras séries estão sendo estudadas.

Os *espirocompostos* relacionados com o difenoxilato (fig. 10) são drogas de ação analgésica muito intensa e prolongada, durando até alguns dias. Ainda não se sabe se serão úteis na prática, pelo seu efeito imprevisível ⁽²⁹⁾.

Outro composto sem classificação definida dentro das séries citadas é a *Prodilidina* ou CI 427 ou propionato de 1,2 dimetil -3 fenil -2 pirrolidina. A sua potência analgésica é menor que a da codeína por via parenteral e igual ao maior

por via oral. Não exerce ação antitussígena, constipante, antipirética ou depressora respiratória; é semelhante à petidina em seus efeitos excitatórios e hipotermizantes, em altas doses ^(55, 59). (fig. 11).

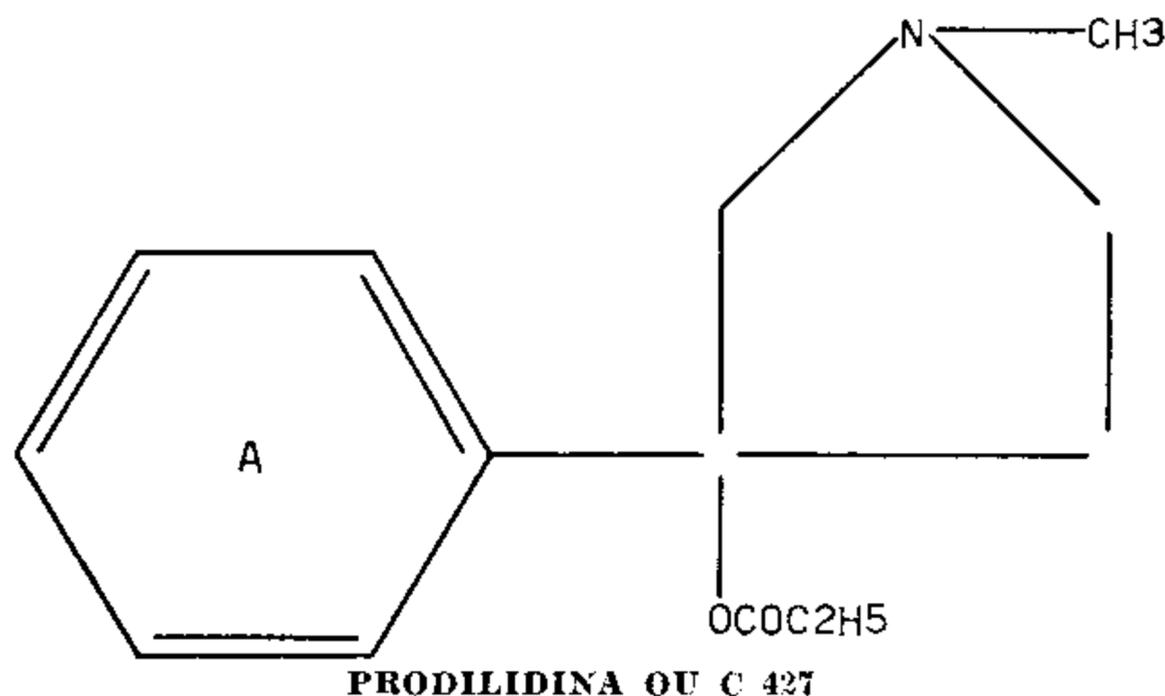


FIGURA 11

Eto-heptazina ou *Zactirin* (fig. 5). Apresenta estrutura semelhante à da petidina, apenas com substituição do núcleo piperidina por um anel de 7 átomos, sendo um de nitrogênio. Sua atividade analgésica é semelhante à da codeína, porém não induz hábito. Seus efeitos colaterais são discretos. Geralmente é utilizada em associação com a aspirina. A dose eficaz é de 75 a 15 mg pela via oral ^(40, 45).

Finalmente, nos últimos anos a pesquisa de novos analgésicos vem sendo intensificada, visando a obter-se o analgésico ideal, que ainda não foi encontrado, e que deveria ter as seguintes propriedades: ação seletiva e eletiva sobre a dor de várias origens, em doses que sejam apenas levemente euforizantes e não sedativas; margem de segurança grande, com antídotos eficazes, possibilidade de administração por via oral e parenteral; início e duração de efeito adequados; efeitos colaterais mínimos ou ausentes, principalmente para o lado dos aparelhos cárdio-vascular e respiratório; ausência de dependência física ou psíquica, e de tolerância; boa estabilidade química, sabor agradável, baixo custo; aplicabilidade em obstetrícia e na medicação pré-anestésica ⁽²⁹⁾.

SUMMARY

HIPNOANALGESICS

A review of hypnotic analgesic drugs is presented. This denomination stresses the dual desirable effect of sleep induction and pain relief of these drugs, most of which are also called narcotics.

A structure and action relationship is demonstrated between the most used clinical hypnotic analgesic drugs, with a review of their main effects as well as undesirable reactions.

BIBLIOGRAFIA

1. Adriani, J. — The chemistry and physics of anesthesia. Charles C. Thomas Publisher, 2nd edition, 1962.
2. Bairão, G. S. & Cremonesi, E. — Trabalho em publicação.
3. Benson, W. M., Stefko, P. L. & Randall, L. O. — Comparative pharmacology of levorphan, racemorphan and dextromethorphan and related methyl ethers. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 109:189, 1953.
4. Braenden, O., Eddy, N., Halbach, H. & Wolff, P. O. — Synthetic substances with morphine-like effect. Relationship between chemical structure and analgesic action. *Bull. Wld. Hlth Org.*, 13:937, 1955.
5. Caldeira, J. A. F. — Influência de hipnoalérgicos da pressão intraocular do coelho. Tese de livre-docência, F.M.U.S.P., 1965.
6. Cass, L. J. & Frederik, W. S. — Evaluation of a new antitussive agent. *New England J. Med.*, 249:132, 1953.
7. Charpentier, J. — Recherches sur le mécanisme d'action de certains analgésiques centraux (morphine, péthidine et dextromoramide). *Psychopharmacologie*, 5:182, 1964.
8. Chen, K. K. — Pharmacology of Methadone and related compounds. *Ann. New York Acad. Med.*, 51:83, 1948.
- 8-a Corbett, C. E. — Elementos de farmacodinâmica. Fundo Prociencx, São Paulo, 1946.
9. Cremonesi, E. — Contribuição para o estudo da neuroleptoanalgesia tipo II. Tese de doutoramento. São Paulo, F.M.U.S.P., 1964.
10. Cox, B. M. & Weinstock, M. — Quantitative studies of the antagonism by nalorphine of some of the actions of morphine-like analgesics drugs. *Brit. J. Pharmacol.*, 22:289, 1964.
11. De Castro, J. & Dupont, M. — Phénopéridine et Pirinitramide: étude comparative de deux analgésiques nouveaux. *Agressologie*, 3:77, 1962.
12. De Castro, J. & Mundeleer, P. — Anesthésie sans barbituriques, la neuroleptanalgesie. *Anesth. An. et Réanim.*, 16:1022, 1959.
13. De Castro, J. & Mundeleer, P. — Dehydrobenzperidol et Phentanyl. Symposium sur neuroleptanalgesie, Ier Congrès Européen d'Anesthésiologie.
14. Duke, H. N., Pickford, M. & Watt, J.A. — The antidiuretic action of morphine: its site and mode of action in the hypothalamus of the dog. *Quat. J. Exp. Physiol.*, 36:149, 1951.
15. Eddy, N. B. — Metopon hydrochloride: an experiment in clinical evaluation. *Pub. Health Rep.*, 64:93, 1949.
16. Eddy, N. B. — The relation of chemical structure and analgesic action. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)*, 39:245, 1950.
17. Eddy, N. B. & Leimbach, D. — Synthetic analgesics: II: dithienyl buthenyl and dithienyl butylamines. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 107:385, 1953.
18. Eddy, N. B., Touchberry, C. F. & Lieberman, J. E. — Synthetic analgesics. I: Methadone isomers and derivatives. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 98:121, 1950.
19. Foldes, F. F., Eidos, E. G., Boart, N., Zwartz, J. Zsigmond, E. K. — Inhibition of human colinesterases by narcotic analgesics and their antagonists. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 120:286, 1959.
20. Franck, G. — Uber die physical dependence Property von Pirinitramid (R 3365). Tese de doutoramento. Faculdade de Medicina da Universidade de Marburgo, 1964.
21. Fraser, H. F. — 1 (3-cyano-3,3' — diphenylpropyl) — 4 — (1-piperidino) — 4-piperidino carboxylic acid amide (R 3365), ARC I-D-21. *Bull. Drug Add. and Narcot.*, Addendum 2, p.2., 1963.

22. Fraser, H. F. & Rosemberg, D. E. — Studies on the human addition liability of 2' hidroxi-5-9 dimethyl-2 (3, 3-dimethylallyl) 6, 7 benzomorphan (Win 20.228): a new weak narcotic antagonist. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 143:149, 1964.
- 22-a Goodman, L. S. & Gilman, A. — *The pharmacological basis of therapeutics*. New York. The MacMillan Company 2nd edition., 1955.
23. Gordonoff, T. — Douleur et système neuro-vegétatif. *Arch. int. pharmacodynam.*, CXXII, 2, 1959.
24. Harris, L. S., Pierson, H. K. — Some narcotics antagonists in the Benzomorphan serie. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 143:141, 1964.
25. Houde, R. W., Wallenstein, S. L., Bellville, J. W., Rogers, A. & Escarraga, L. A. — The relative analgesic and respiratory effects of Phenazocine and Morphine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 144:337, 1964.
26. Index Merck — Merck & Co., Inc. U.S.A. 7th ed., 1960.
27. Jacob, J. — Action analgésique de la morphine; sa détermination expérimentale et analyse pharmacologique. *Actualités pharmacologiques*, 7ème séries, p. 127.
28. Janssen, P. A. J. — Pirinitramide (R 3365), a potent analgesic with anusual chemical structure. *J. Pharm. Pharmacol.*, 13:513, 1961.
29. Janssen, P. A. J. — A review of the chemical features associated with strong morphine-like activity. *Brit. J. Anesth.*, 14:260, 1962.
30. Janssen, P. A. J. — The pharmacology of R 4263, a short acting analgesic for use in anesthesiology. Preliminary report. Research Laboratorium Dr. C. Janssen, n.º I, 22 janvier, 1962.
31. Janssen, P. A. J., Niemergers, C. J. E. & Dony, J. G. H. — The inhibitory effect of Phentanyl and other morphinelike analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats. *Drug research (Arzneimittel-Forschung)* 13:502, 1963.
32. Janssen, P. A. J., Zivkovic, D., Demoen, P., de John, D. K. & Van Proosdijhatzema, E. G. — Substituted phenylpropilamines. I-Syntesis and physicochemical properties of basic butyronitriles and butyramides. *Arch. Internat. Pharmacod. Thérap.*, 103: 82, 1955.
33. Keats, A. S. & Telford, J. — Studies of analgesics drugs. VIII: a narcotic antagonist without psychomimetic effects. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 143:157, 1964.
34. Kestens-Servae, Y. — Pharmacodynamie des antiopiaces. *Acta Anesthesiologica Belgica*, 10:53, 1959.
35. Lasagna, L. — The clinical evaluation of morphine and its substitutes as analgesics. *Pharmacological Reviews*, 16:47, 1964.
36. Lasagna, L., Kornfield, T. J. & Pierson, J. W. — The analgesic and respiratory effects in man of a benzomorphan «narcotic antagonist». *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 143:12, 1964.
37. Lee Jr., L. E. — Studies of morphine, codeine and their derivatives. XVI. Clinical studies of morphine, methyldihydromorphine (metopon) and dihydrodesoxymorphine D (desomorphine). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 75: 161, 1942.
38. Lespagnol, A. — Les analgésiques centraux de synthèse. *Actualités Pharmacologiques*, 3ème série, P. 27.
39. Mercier, L. & Etzensperger, P. — Étude expérimentale de l'accoutumance aux effets perturbateurs psychosomatiques et de la dépendance physique provoquées par le pirinitramide (R 3365) chez le rat e le singe. *Thérapie*, XX, 191:204, 1965.
40. Mingoia, Q. — *Postilas de Química Farmaceutica*. F. Farmacia e Bioq. U.S.P., 1964.
- 41 Narvaes, C. & Mosterio, F. B. — Dextromoramida, resultados das primeiras observações clínicas. *Rev. Bras. Anest.*, 11:131, 1961.
42. Ngay, S. H. — Effects of morphine and meperidine on the central respiratory mechanisms in the cat; the action of levallorphan in antagonising these effects. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 131:91, 1961.

43. Nilsson, E. — Trabalho não publicado.
- 44) Noth, P. H., Hecht, H. H. & Yonkman, F. F. — Demerol: a new synthetic analgesic, spasmolytic and sedative agent. II: Clinical observations *Ann. Int. Med.*, 21:17, 1944.
45. New and Nonofficial Drugs. 1962, 1963 e 1964. J. B. Lippincott C. U.S.A.
46. Orahovats, P. D., Lehman, E. G. & Chapin, E. W. — Pharmacology of ethyl-1-(4 aminophenethyl)-4-phenylisonipecotate, anileridine, a new potent synthetic analgesic. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 119:26, 1957.
47. Randall, L. O. & Lehman, G. — Analgesic action of 3-hydroxi-N-methyl-morphinan hydrobromide (Dromoran). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 29:163, 1950.
48. Riffin, I., Preisiger., Wheaton, H. H., Landman, M. & Schwartz, B. — Anileridine: an evaluation of its use in anesthesia and in pos-operative analgesia. *An. & Analg.*, 37:154, 1958.
49. Rollason, W. N. & Sutherland, J. S. — Phenoperidine (R 1406) a new analgesic. *Anaesthesia*, 18:16, 1963.
50. Russo, R. P. & Almeida, A. P. — Emprêgo do dextropopoxifeno no controle da dor cancerosa. *Rev. Bras. Anest.*, 13:292, 1963.
51. Sabathié, M. — Note sur nos résultats experimentaux et cliniques concernant les substances antidotes des morphonomimétiques. *Iér. Congrès Européen d'Anesthésiologie*, 1962.
52. Small, L. F., Eddy, N. B., Mossetting, E. & Himmelsbach, C. K. — Studies on drug addiction. Supplement n.º 138, *pub. Health Rep.*, U.S. Government, D.C., 1938.
53. Swerdlow, M., Brown, P. R., Tetlow, A. — Anileridine in anesthesia. *Anaesthesia*, 15:280, 1960.
54. Swerdlow, M., Starmer, G. & Daw, R. H. — A comparison of morphine and Phenazocine in post-operative. *Brit. J. Anesth.*, 36:782, 1964.
55. Weikel, J. H., Laberddo, Y. A. — Absortion, excretion and fate of Pro-dilidine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 138:392, 1962.
56. Weiss, B. & Laties, V. G. — Analgesic effect on monkeys of morphine, nalorphine and a benzomorphan narcotic antagonist. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 143:169, 1964.
57. Wikller, A. — Sites and mechanisms of action of morphine and related drugs in the centralnervour system. *Pharmacol. Rev.*, 2:435, 1950.
58. Winder, C. V., Orahovats, D. & Lehman, E. G. — Analgesic activity and morphine antagonism of compounds related to morphine. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 110:186, 1957.
59. Winder, C. V., Serrano, B., Wax, J., Scotti, L. Stackhouse, S. P. & Wheelock, R. H. — Pharmacological studies of 1,2 dimethyl-phenyl-3-propionoxypirrolidine (CI427), an analgesic agent. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 133:117, 1961.
60. Yonkman, F. F., Noth, P. H. & Hecht, H. H. — Demerol: a new synthetic analgesic, apasmolytic and sedative agent. I. Pharmacologic studies. *An. Int. Med.*, 21:7, 1944.