



Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituto de Ciências Biológicas
Departamento de Farmacologia



Analgésicos comuns e opioides

Professor: Herval Bonfante


1



Roteiro da aula

- Dor - Definição e classificação.
- Mecanismos de dor.
- Analgésicos comuns: principais fármacos, mecanismo de ação, efeitos adversos e usos terapêuticos.
- Analgésicos opioides: principais fármacos, mecanismo de ação, efeitos adversos, usos terapêuticos e dependência.
- Mensagem final – pontos importantes


2



Dor - Definição

Dor Uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial (**Associação Internacional para o Estudo da Dor IASP-2020**).

3



Dor – Classificação

Mecanismos	Tempo
Nociceptiva (lesão ou trauma simples)	Aguda (inferior 3 meses)
Neuropática (lesão nervo periférico ou SNC)	Crônica (superior 3-6 meses)
Nociplástica (nocicepção alterada)	

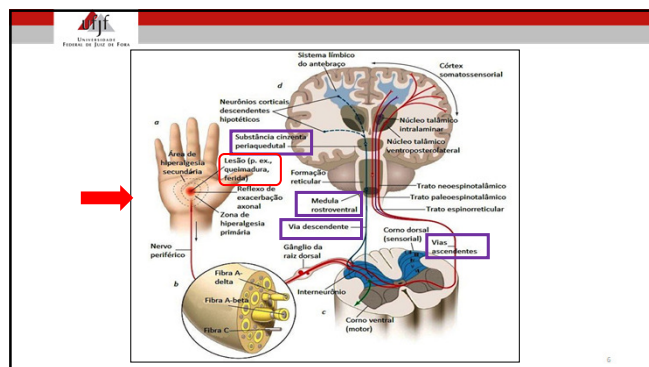
4

Dor – Aspectos Importantes

Experiência pessoal
Influenciada em graus variáveis por fatores biológicos, psicológicos e sociais.
Exerce um papel adaptativo
Pode ter efeitos adversos na função e no bem-estar social e psicológico.

Dimensões da dor

Twycross, 2003



Analgésicos

<p>Analgésicos comuns</p> <p>Derivados do Ácido Salicílico Ácido Acetil Salicílico</p> <p>Derivados do para-aminofenol Paracetamol (acetaminofen) sem propriedade anti-inflamatória</p> <p>Derivados da pirazolona Dipirona</p>	<p>Analgésicos Opioides</p> <p>Derivados do Ópio Morfina</p>
--	---

Analgésicos

Derivados do Ácido Salicílico
Ácido Acetil Salicílico

Derivados do para-aminofenol
Paracetamol (acetaminofen)
sem propriedade anti-inflamatória

Derivados da pirazolona
Dipirona

Nørregaard R et al. Kidney Res Clin Pract. 2015;34(4):194-200.



Derivados do Ácido Salicílico

Ácido Acetil Salicílico - Aspirina®

Via oral

Dor e febre - 2 g/dia

Inflamação – doses superiores a 3g/dia

Antiagregante – doses próximas de 100 mg a 325 mg/dia - Acetilação irreversível da Cox 1 plaquetária

9



Derivados do Ácido Salicílico Efeitos Adversos

- Dor epigástrica
- Dispepsia
- Sangramento gástrico
- Úlcera gástrica
- Hemorragia GI
- Renais
- Equimoses
- Síndrome de Reye

10



Derivados do para-aminofenol

Acetaminofen – Paracetamol

Via oral

Dor e febre - 2 a 3 g - dia

11

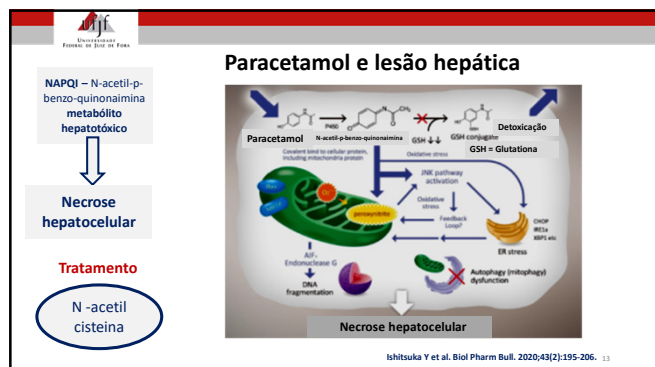


Derivados do para-aminofenol Efeitos Adversos

Hepatotoxicidade – dose ou lesão hepática

- Reações alérgicas - exantema

12



Derivados da pirazolona

Dipirona
Via oral e parenteral

Dor e febre - dose de 2g a 4g/dia.

Proibido nos EUA

Risco de agranulocitose

14

Derivados da pirazolona
Efeitos Adversos

- Agranulocitose e aplasia medular
- Reações de hipersensibilidade cutânea

15


Usos terapêuticos

AAS – paracetamol e dipirona

- Dor
- febre
- Antiagregante plaquetário (AAS)

16

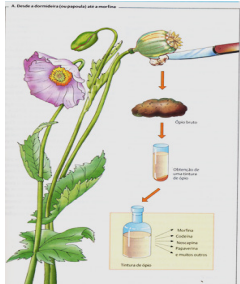
Analgésicos Opioides



17

Opioides

- Analgesia
- Aliviam o sofrimento alterando o componente emocional da experiência dolorosa



18

Opioides Endógenos

Enkefalinas - Distribuição ampla por todo o SNC

Endorfinas - Hipotálamo, núcleo do trato solitário e lobo anterior da hipófise

Dinorfinas – Hipotálamo, células superiores do lobo da hipófise

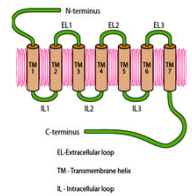
19

Receptores Opioides

Mu(μ) - Kappa(κ) - Delta(δ)

μ_1 → analgesia supramedular, miose, euforia

μ_2 → analgesia medular, depressão respiratória, redução do trânsito intestinal



Estrutura do receptor opioide

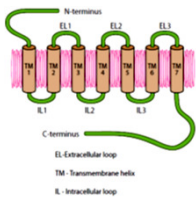
20

Receptores Opioides

k1 → disforia, analgesia

k2 → efeitos desconhecidos

k3 → analgesia supramedular, sedação



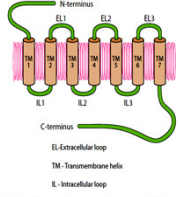
N-terminus
 EL1
 EL2
 EL3
 C-terminus
 EL - Extracellular loop
 TM - Transmembrane helix
 IL - Intracellular loop

Estrutura do receptor opioide

21

Receptores Opioides

Delta(δ) - analgesia medular e supramedular



N-terminus
 EL1
 EL2
 EL3
 C-terminus
 EL - Extracellular loop
 TM - Transmembrane helix
 IL - Intracellular loop

Estrutura do receptor opioide

22

Opioides - Classificação

Opioides Fracos	Opioides Fortes
Codeína	Morfina
	Oxicodona
Tramadol	Metadona
	Fentanil

23

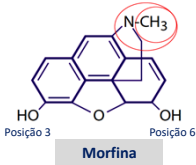
Opioides

Morfina

Padrão dos agonistas MOR (receptor peptídico opioide mu)


Sementes da papoula (*Papaver somniferum*)

Receituário especial A



HO Posição 3
 Posição 6 OH
Morfina

24

 **Opioides**


Morfina

Via oral: importante metabolismo de primeira passagem

Biodisponibilidade VO = 25%

Efeitos mais intensos por via parenteral

25

 **Opioides**

Codeína


Parte da **codeína** - 10 % → morfina

Metabolizada pela **CYP2D6** em **morfina**

Polimorfismos genéticos podem alterar efeito em

Cerca de 10% da população (ineficaz)

26

 **Opioides**


Codeína

Efeitos semelhantes a morfina, menor intensidade

Biodisponibilidade por VO = 30 a 40%

Utilizada de forma isolada ou associada (paracetamol)

27

 **Opioides**

Tramadol

Fraca atuação em receptores opioides μ

Inibe a recaptação de NOR e 5-HT

Via oral, IM e IV

Dor leve a moderada

Interação com inibidores da recaptação de NOR e 5-HT

28

Opioides

Oxicodona

Via oral

Opção para dor refrataria a codeína e tramadol

29

Opioides

Metadona

Via oral

Receituário especial A

Opção para dor refrataria a codeína e tramadol

Menor custo

30

Opioides – Mecanismo de Ação

Receptor acoplado à proteína G (GPCR)

Canal de K⁺

Proteína G (Gq)

Adenilil-ciclase

Diminuição de AMPc

Diminuição de Ca²⁺ intracelular

Menor liberação de neurotransmissores

Aumento da saída de K⁺ (hiperpolarização)

31

Opioides e Vias Aferentes

Ativação receptores μ pré sinápticos \rightarrow hiperpolarização e \downarrow liberação de Glutamato, SP e CGRP

Ativação receptores μ pós sinápticos \rightarrow Aumenta a saída de potássio. Célula não dispara

NVPL- núcleo ventral posterolateral do tálamo
GCA – Giro cingulado anterior
GRD- gânglio da raiz dorsal.

Katzung BG, Vanderah TW. Farmacologia básica e clínica, 15ª ed.: Atmed, 2023.

32

Opioides e Vias Descendentes

Sistema de controle descendente da dor naturalmente é inibido pelo GABA
"freio natural"

Expressão de receptores μ

PAG- região cinzenta periaquedutal
RVM - medula rostral
A- amígdala
CI- córtex insular
H- hipotálamo

Rang & Dale. Farmacologia, 9ª ed.: GEN, 2020.

Opioides e Vias Descendentes

Atuação de opioides em receptores μ

↓

Redução da liberação de GABA

→

"freio some"
Ativa a via descendente →
Liberação de NOR e 5-HT

Opioides - antagonistas

Naloxona

Tratamento da toxicidade aguda

Reverter a depressão respiratória

Opioides – Efeitos Adversos

Constipação - efeito mais frequente

Sedação


Depressão respiratória

Náuseas e vômitos

Prurido (liberação de histamina)

Euforia

Tolerância e dependência




Opioides - Cuidados

Confusão (idosos)

Interações Medicamentosas com inibidores de SNC

37




Opioides - Intoxicação

Tríade

Coma
Pupilas puntiformes
Depressão respiratória


38



Opioides – Usos Terapêuticos

- Controle da dor
 - Dor associada a neoplasias malignas
 - Dor após cirurgia
- Coadjuvantes anestésicos

39

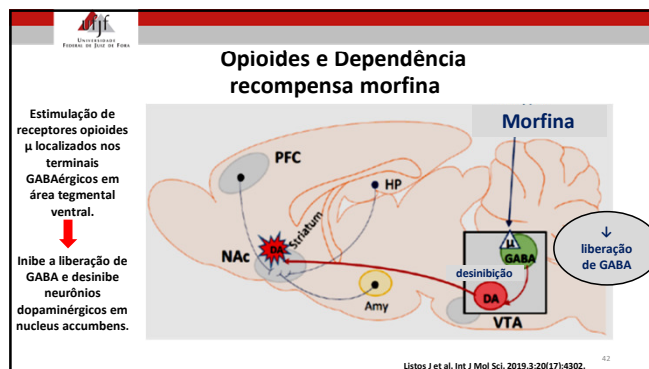
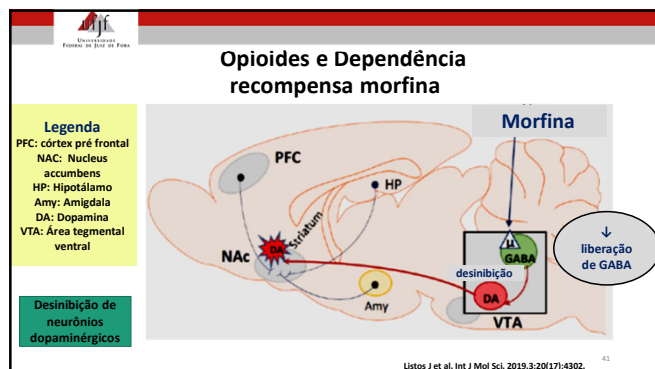


Opioides - Dependência

Responsável : receptores μ .

- Substância
- Indivíduo
- Meio ambiente

40



Mensagem Final – Pontos Importantes

- Escolha do analgésico é definida no contexto clínico
- Dor leve a moderada – AAS, paracetamol e dipirona
- Dor moderada a grande intensidade – Opioides
- Dependência não deve ser fator limitante - opioides
- Opioides – atenção aos efeitos adversos

43