



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



Analgésicos comuns e opioides

Professor: Herval Bonifante

1

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

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

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

4

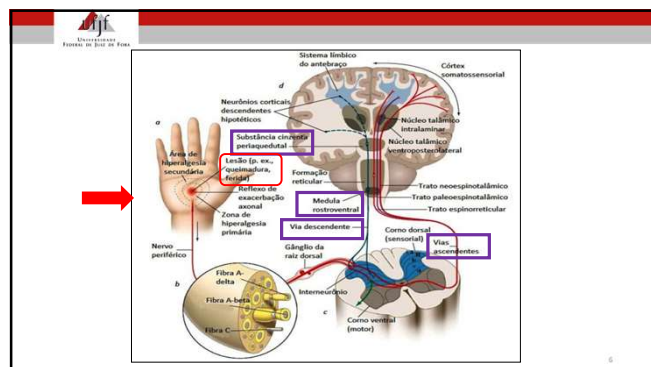
Dor – Aspectos Importantes

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

5



6

Analgésicos

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

7

Analgésicos

Derivados do Ácido Salicílico
Ácido Acetil Salicílico

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

Derivados da pirazolona
Dipirona

Ácido Araquidônico

COX-1 → Prostaglandin G₂ → COX-2

Prostaglandin H₂

Sintases específicas

PGE₂ PGI₂ PGD₂ PGF₂ TXA₂

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

8

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

Ácido Acetil Salicílico - Aspirina®

(A) Platelet cyclooxygenase-1

Catalytic site

Serine residue at position 528

Channel of access

Arachidonic acid

Platelet

(B) With acetylsalicylic acid

ASA

AAS não permite a ligação ácido araquidônico a enzima – resultando efeito antiagregante

Brinkman DJ et al. Br J Clin Pharmacol. 2005 Jul;91(7):209S-210S.

10

Derivados do Ácido Salicílico

Efeitos Adversos

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



11

Derivados do para-aminofenol

Acetaminofen – Paracetamol

Via oral

Dor e febre - 2 a 3 g - dia

12

Derivados do para-aminofenol
Efeitos Adversos

Hepatotoxicidade – dose ou lesão hepática

- Reações alérgicas - exantema

NAPQI – N-acetil-p-benzo-quinonimina
metabólito hepatotóxico

Necrose hepatocelular

Tratamento

N -acetil cisteína

13

Paracetamol e lesão hepática

NAPQI – N-acetil-p-benzo-quinonimina
metabólito hepatotóxico

Necrose hepatocelular

Tratamento

N -acetil cisteína

14

Derivados da pirazolona

Dipirona

Via oral e parenteral

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

Proibido nos EUA

Risco de agranulocitose

15

Derivados da pirazolona
Efeitos Adversos

- Agranulocitose e aplasia medular
- Reações de hipersensibilidade cutânea

16

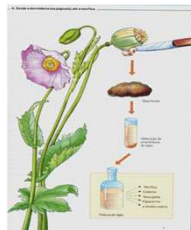
Usos terapêuticos

AAS – paracetamol e dipirona

- Dor
- febre
- Antiagregante plaquetário (AAS)

17

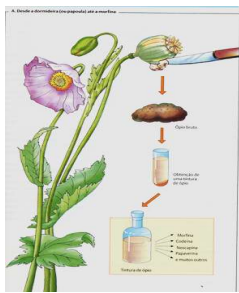
Analgésicos Opioides



18

Opioides

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



19

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

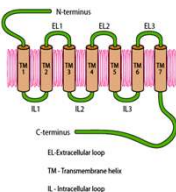
20

Receptores Opioides

Mu(μ) - Kappa(κ) - Delta(δ)

$\mu 1 \rightarrow$ analgesia supramedular, miose, euforia

$\mu 2 \rightarrow$ analgesia medular, depressão respiratória, redução do trânsito intestinal



EL - Extracellular loop
TM - Transmembrane helix
IL - Intracellular loop

Estrutura do receptor opioide

21

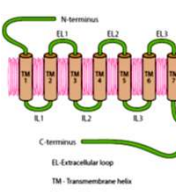
21

Receptores Opioides

k1 $\rightarrow$ disforia, analgesia

k2 $\rightarrow$ efeitos desconhecidos

k3 $\rightarrow$ analgesia supramedular, sedação



EL - Extracellular loop
TM - Transmembrane helix
IL - Intracellular loop

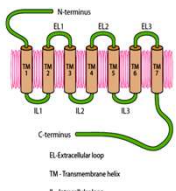
Estrutura do receptor opioide

22

22

Receptores Opioides

Delta(δ) - analgesia medular e supramedular



EL - Extracellular loop
TM - Transmembrane helix
IL - Intracellular loop

Estrutura do receptor opioide

23

23

Opioides - Classificação

Opioides Fracos	Opioides Fortes
Codeína	Morfina
Tramadol	Oxicodona
	Metadona
	Fentanil

24

24

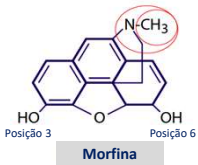
Opioides

Morfina

Padrão dos agonistas MOR (receptor peptídico opioide mu)

Sementes da papoula (*Papaver somniferum*)

Receituário especial A



25

Opioides

Morfina

Via oral: importante metabolismo de primeira passagem

Biodisponibilidade VO = 25%

Efeitos mais intensos por via parenteral

26

Opioides

Codeína

Parte da **codeína** - 10 % → morfina

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

Polimorfismos genéticos podem alterar efeito em

Cerca de 10% da população (ineficaz)

27

Opioides

Codeína

Efeitos semelhantes a morfina, menor intensidade

Biodisponibilidade por VO = 30 a 40%

Utilizada de forma isolada ou associada (paracetamol)

28

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

29

29

Opioides

Oxicodona

Via oral

Opção para dor refrataria a codeína e tramadol

30

30

Opioides

Metadona

Via oral

Receituário especial A

Opção para dor refrataria a codeína e tramadol

Menor custo

31

31

Opioides – Mecanismo de Ação

32

32

Opioides e Vias Aferentes

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

Katzung BG, Vanderah TW. Farmacologia básica e clínica, 15ª ed.: Artmed, 2023. 33

33

Opioides e Analgesia - receptores μ

Sistema de controle descendente da dor

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

Expressão de receptores μ

Rang & Dale. Farmacologia, 9ª ed.: GEN, 2020. 34

34

Opioides e Analgesia - receptores μ

Atuação de opioides em receptores μ

Redução da liberação de GABA

NRPG – núcleo reticular paragigantocelular
NRM- núcleo magno da rafe
LC- locus ceruleus

Katzung B G, Vanderah T W. Farmacologia Básica e Clínica 15 ed. 2023. 35

35

Opioides e Analgesia

Receptor opioide pré sináptico

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

3- Mecanismos de ação central
 Ativação de vias inibitórias descendentes RVM
 Inibição de vias excitatórias descendentes RVM

2- Inibição em medula espinhal

1- Ação direta em tecido periférico

Receptores μ localizados em interneurônios gabaérgicos na RVM

Listos J et al. Int J Mol Sci. 2019;3;20(17):4302. 36

36

Mecanismo de Ação

- Células **medula rostralventral (MRV)** estado desligado ("OFF") e ligado ("ON").
- GABA → GABA-A, suprime as células "OFF" na MRV.
- ↓ GABA → a inibição tônica das células "OFF" é aliviada (ou seja, desinibição) e o sinal das células "OFF" suprime a percepção da dor na medula espinhal (regulação descendente da dor).
- A ativação induzida por opioides de receptores μ opioides em células GABAérgicas "ON" na MRV inibe o disparo dessas células.
- Desinibição das células "OFF" e a inibição direta das células "ON" → analgesia.

37

Opioides - antagonistas

Naloxona

Tratamento da toxicidade aguda

Reverter a depressão respiratória

38

Opioides – Efeitos Adversos

- Constipação - efeito mais frequente
- Sedação
- Depressão respiratória
- Náuseas e vômitos
- Prurido (liberação de histamina)
- Euforia
- Tolerância e dependência

39

Opioides - Cuidados

- Confusão (idosos)
- Interações Medicamentosas com inibidores de SNC

40

Opioides - Intoxicação

Tríade

- Coma
- Pupilas puntiformes
- Depressão respiratória

41

Opioides – Usos Terapêuticos

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

42

Opioides - Dependência

Responsável : receptores μ .

- Substância
- Indivíduo
- Meio ambiente

43

Opioides e Dependência recompensa morfina

Legenda

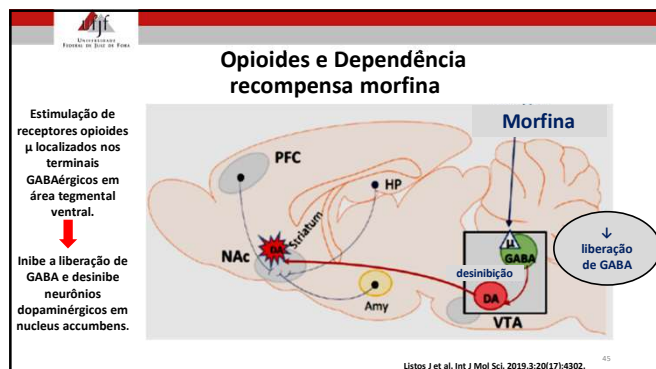
- PFC: córtex pré frontal
- NAC: Nucleus accumbens
- HP: Hipotálamo
- Amy: Amígdala
- DA: Dopamina
- VTA: Área tegmental ventral

Desinibição de neurônios dopaminérgicos

Morfina

44

Listos J et al. Int J Mol Sci. 2019.3;20(17):4302.



45

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

46

46