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

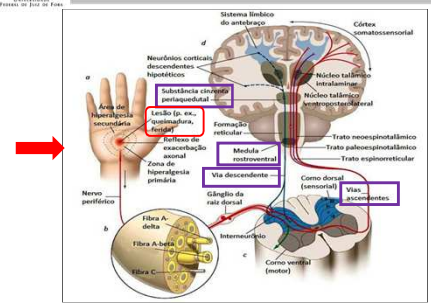
Experiência pessoal.

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.





Analgésicos

Analgésicos comuns

Derivados do Ácido Salicílico
Ácido Acetil Salicílico

Derivados do para-aminofenol
Paracetamol (acetaminofen)
sem propriedade antiinflamatória

Derivados da pirazolona
Dipirona

Analgésicos Opioides

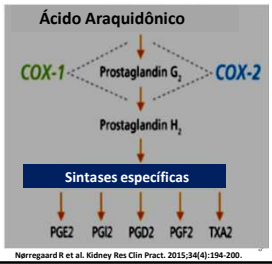
Derivados do Ópio
Morfina

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 plaquetaria

9

Derivados do Ácido Salicílico Efeitos Adversos

- Dor epigátrica
- 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

Paracetamol e lesão hepática

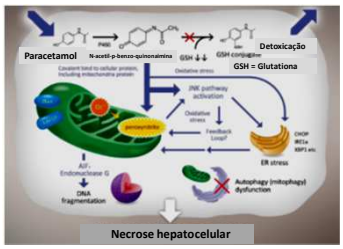
NAPQI – N-acetil-p-benzo-quinonaimina **metabólito hepatotóxico**

⇩

Necrose hepatocelular

Tratamento

N -acetil cisteina



Ishitsuka Y et al. Biol Pharm Bull. 2020;43(2):195-206.

13

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

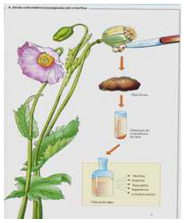
Usos terapêuticos

AAS – paracetamol e dipirona

- Dor
- febre
- Antiagregante plaquetário (AAS)

16

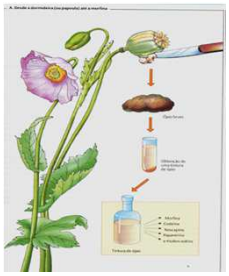
Analgésicos Opioides



17

Opioides

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



18

Opioides Endógenos

Encefalinas - 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

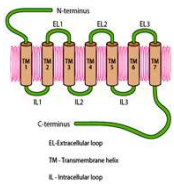
19

Receptores Opioides

Mu(μ) - Kappa(k) - Delta(δ)

μ1→ analgesia supramedular, miose, euforia

μ2→ analgesia medular, depressão respiratória, redução do trânsito intestinal



Estrutura do receptor opioide

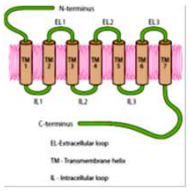
20

Receptores Opioides

k1→ disforia, analgesia

k2→ efeitos desconhecidos

k3→ analgesia supramedular, sedação

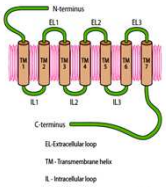


Estrutura do receptor opioide

21

Receptores Opioides

Delta(δ) - analgesia medular e supramedular



Estrutura do receptor opioide

22

Opioides - Classificação

Opioides Fracos	Opioides Fortes
Codeina	**Morfina**
Tramadol	**Oxicodona**
	Metadona
	Fentanil

23

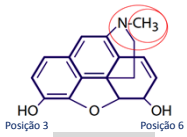
Opioides

Morfina

Padrão dos agonistas MOR (receptor peptídico opioide mu)

Sementes da papoula (Papaver sommiferum)

Receituário especial A



Morfina

24

Opioides

Morfina

Via oral: importante metabolismo de primeira passagem

Biodisponibilidade VO = 25%

Efeitos mais intensos por via parenteral

25

Opioides

Codeina

Parte da **codeina** - 10 % ➡ morfina

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

Polimorfismos genéticos podem alterar efeito em

Cerca de 10% da população (ineficaz)

26

Opioides

Codeina

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 refratariа a codeina e tramadol

29

Opioides

Metadona

Via oral

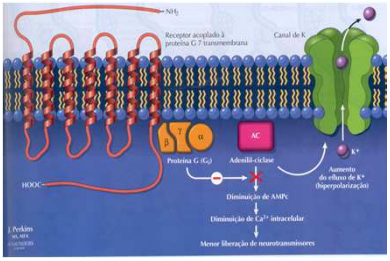
Receituário especial A

Opção para dor refratariа a codeina e tramadol

Menor custo

30

Opioides – Mecanismo de Ação



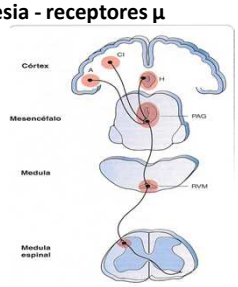
31

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

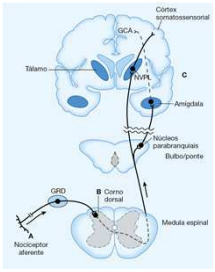


Rang & Dale. Farmacologia, 9ª ed.: GEN,2020.

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.: Atmed, 2023.

33

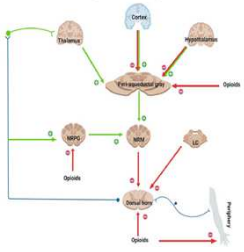
Opioides e Analgesia - receptores μ

Atuação de opioides em receptores μ

⬇

Redução da liberação de GABA

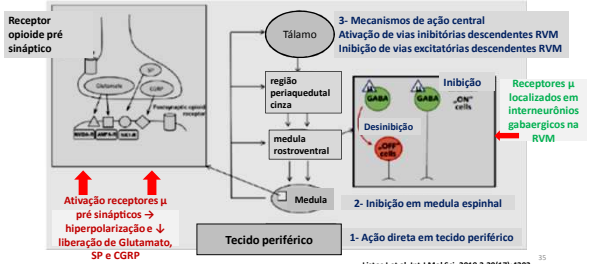
NRPG – núcleo reticular paragigantocelular
NRM- núcleo magno da rafe
LC- locus ceruleus



James A, Williams J. British Journal of Pain, 1-7, 2020.

34

Opioides e Analgesia



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

35

Mecanismo de Ação

- Células **medula rostroventral (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.

36

Opioides - antagonistas

Naloxona

Tratamento da toxicidade aguda

Reverter a depressão respiratória

37

Opioides – Efeitos Adversos

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

38

Opioides - Cuidados

Confusão (idosos)

Interações Medicamentosas com inibidores de SNC

39

Opioides - Intoxicação

Tríade

Coma
Pupilas puntiformes
Depressão respiratória

40

Opioides – Usos Terapêuticos

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

41

Opioides - Dependência

Responsável : receptores *μ*.

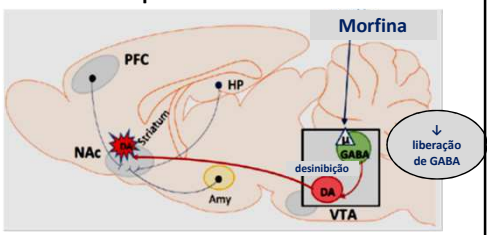
- Substância
- Indivíduo
- Meio ambiente

42

Opioides e Dependência recompensa morfina

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

Desinibição de neurônios dopaminérgicos



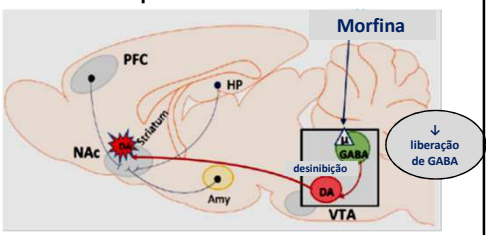
Listos J et al. Int J Mol Sci. 2019.3;20(17):4302.

43

Opioides e Dependência recompensa morfina

Estimulação de receptores opioides μ localizados nos terminais GABAérgicos em área tegmental ventral.

Inibe a liberação de GABA e desinibe neurônios dopaminérgicos em nucleus accumbens.



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

44

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

45