



USO DE OPIÓIDES NO TRATAMENTO DA DOR



Drogas Analgésicas

Ação Central

Opióides

Antidepressivos

Ação Periférica

Anti-inflamatórios não esteroidais

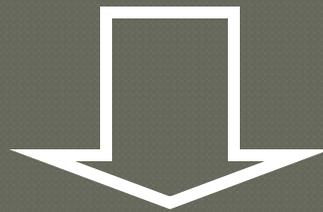
Anestésicos locais

DOR

Conceito (Associação Internacional para o Estudo da Dor):

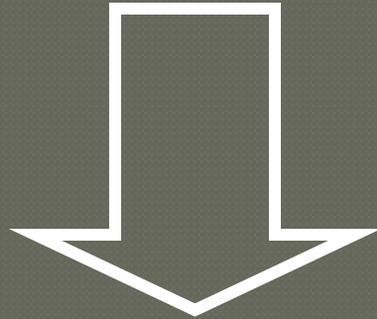
“...uma experiência sensorial e emocional desagradável, relacionada com lesão tecidual real ou potencial.”

SENSAÇÃO SUBJETIVA



Valorizar descrição paciente

uma experiência sensorial e emocional...



A DOR APRESENTA 2 COMPONENTES

- **SENSAÇÃO DOLOROSA OU NOCICEPÇÃO**
- **REATIVIDADE EMOCIONAL A DOR**

DOR - Fisiológica

- **A dor é um sinal de alerta que ajuda a proteger o corpo de danos nos tecidos**
- **Adjunto psicológico a um reflexo protetor, cuja finalidade é o afastamento de estímulos potencialmente nocivos**
- **A dor é essencial à sobrevivência.**

Estímulos Nocivos



- Exógenos (mecânicos, químicos, físicos, biológicos)
- Endógenos (Inflamação, isquemia tecidual)

Geração da Dor

EVENTO INICIAL – estímulos nocivos
Destruição ou lesão do tecido

**Liberação ou síntese de mediadores
bioquímicos envolvidos no processo
álgico** (histamina, prostaglandinas, e bradicinina)

**Interação com nociceptores periféricos e
terminações nervosas livres.**

**Deflagração de sinais de dor a partir da
área de lesão tecidual.**

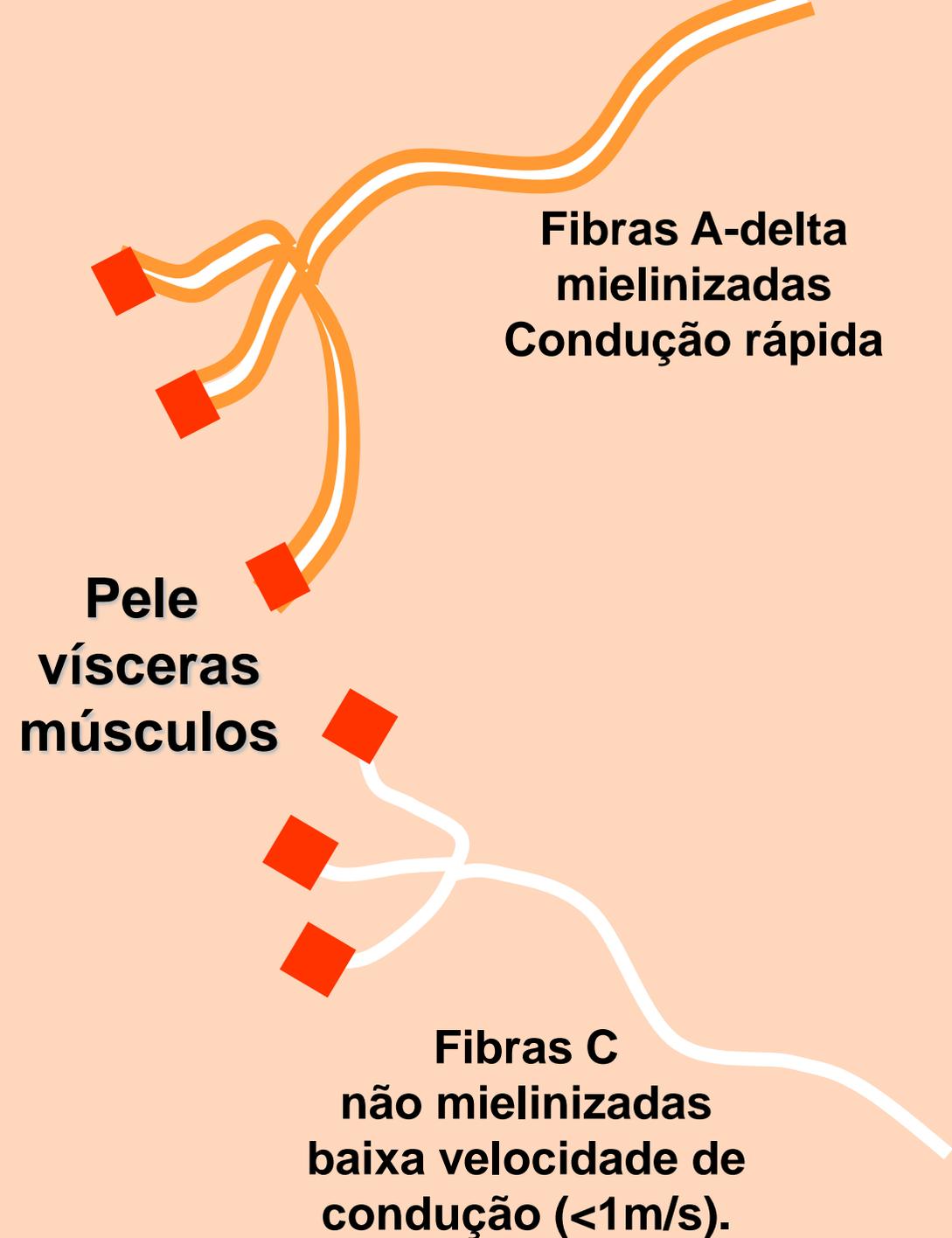
Transmissão Nociceptiva

- **Fibras C**

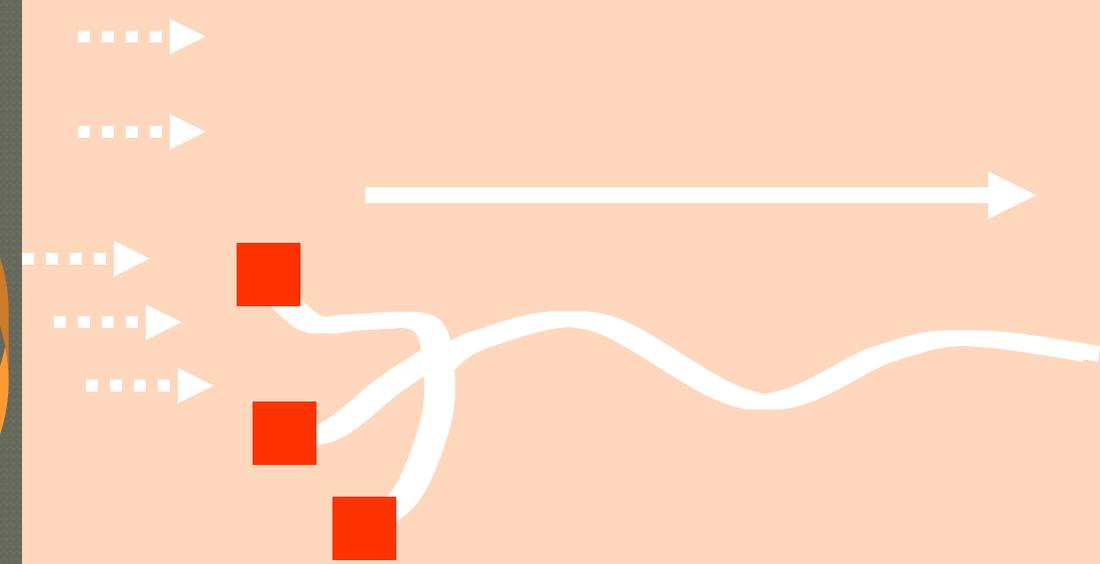
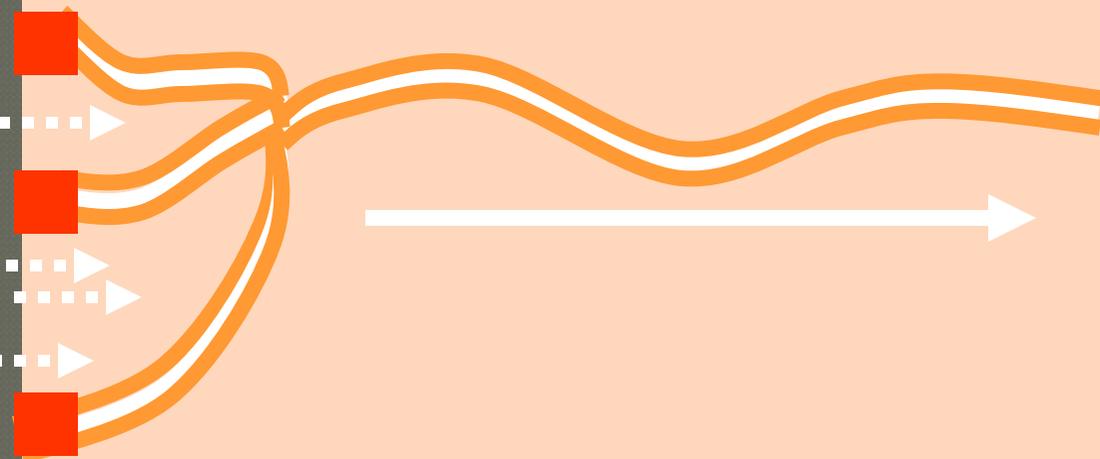
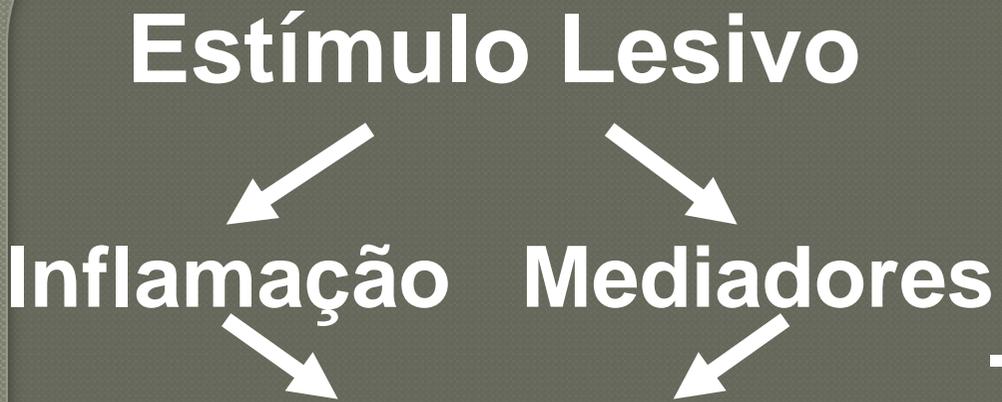
Mais de 80% dos nervos
sensação de queimação dolorosa.

- **Fibras A-delta**

dor aguda e localizada



Transmissão Nociceptiva



Dor Inflamatória

Fosfolípidios da membrana celular

Fosfolipase A₂

Ácido Araquidônico

5-Lipooxigenase

Ciclooxigenase

Prostaglandina G₂

5-HETE ← 5-HPETE

LTB₄ ← LTA₄

LTC₄

LTD₄

LTE₄

Prostaciclina
(PGI₂)

Tromboxano A₂
(TxA₂)

PGD₂

PGE₂

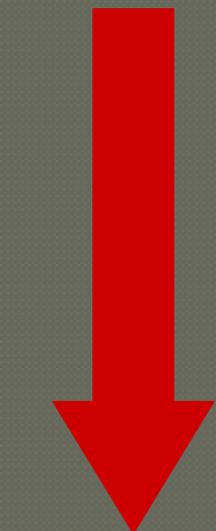
PGF₂α

Dor

ESTÍMULO
LESIVO



TERMINAÇÕES
NERVOSAS



COX

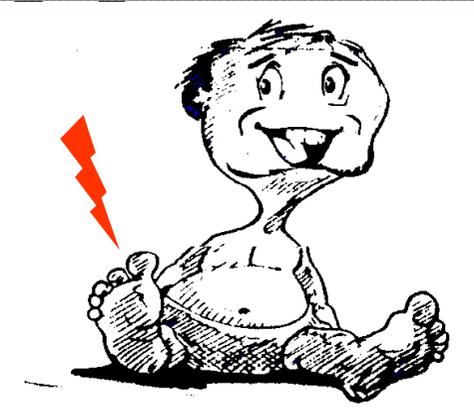


PGE₂

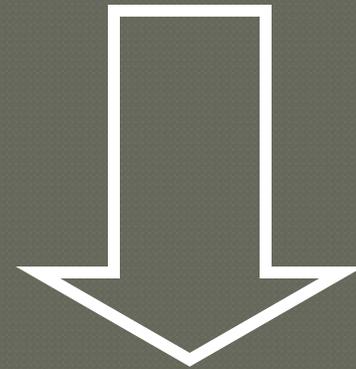


Sensibilização





Tecidos normais não respondem a estímulos dolorosos sublimiáres (estímulos dolorosos leves)



Alodínia



O mesmo estímulo que antes era subliminar passa a ser doloroso

Hiperalgnesia

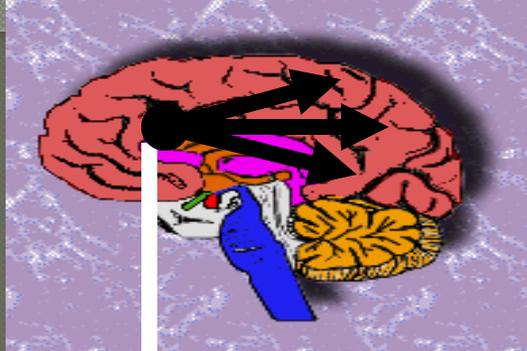


Diminuição
do Limiar
doloroso

Estímulos Supralimiaries

Dor mais intensa e prolongada

Via Aferente
Ascendente - excitatória



Córtex SS

Integração da sensação dolorosa

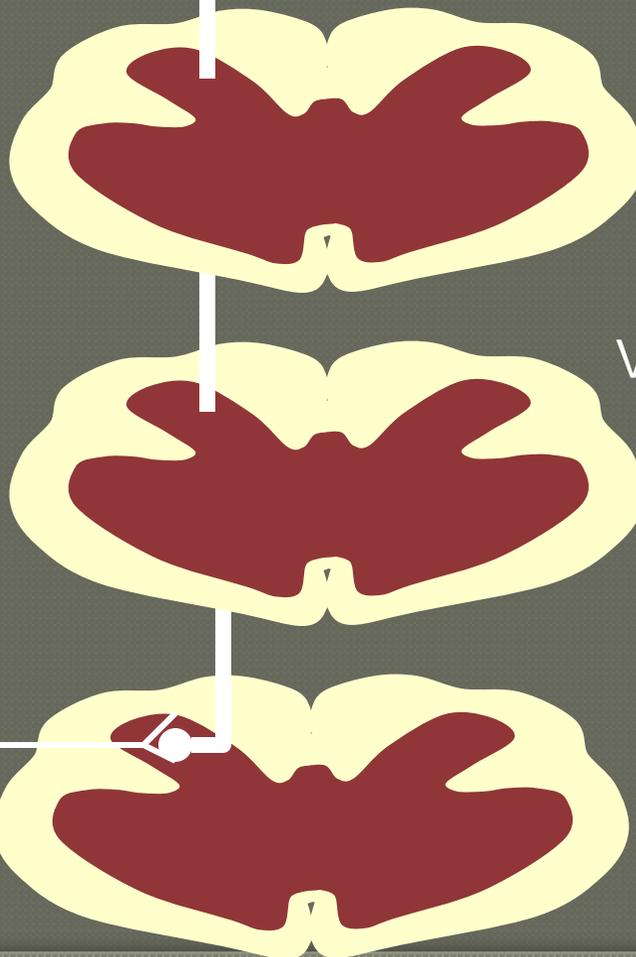
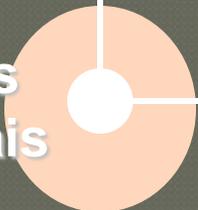


Tálamo

Estimulo Nociceptivo



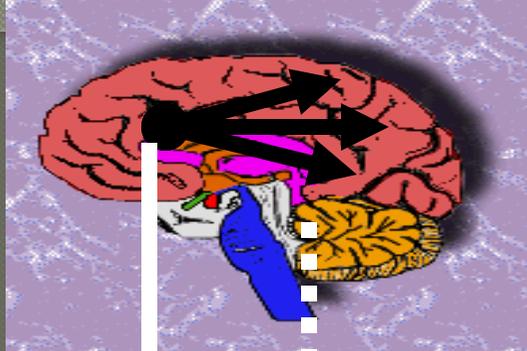
gânglios das raízes dorsais



Trato espinotalâmico
Vias de projeção central ao tálamo

Portão de controle
Lâmina II corno dorsal
Substância gelatinosa

Via Eferente descendente - inibitória



**Córtex SS
Tálamo
hipotálamo**



PAG



NR



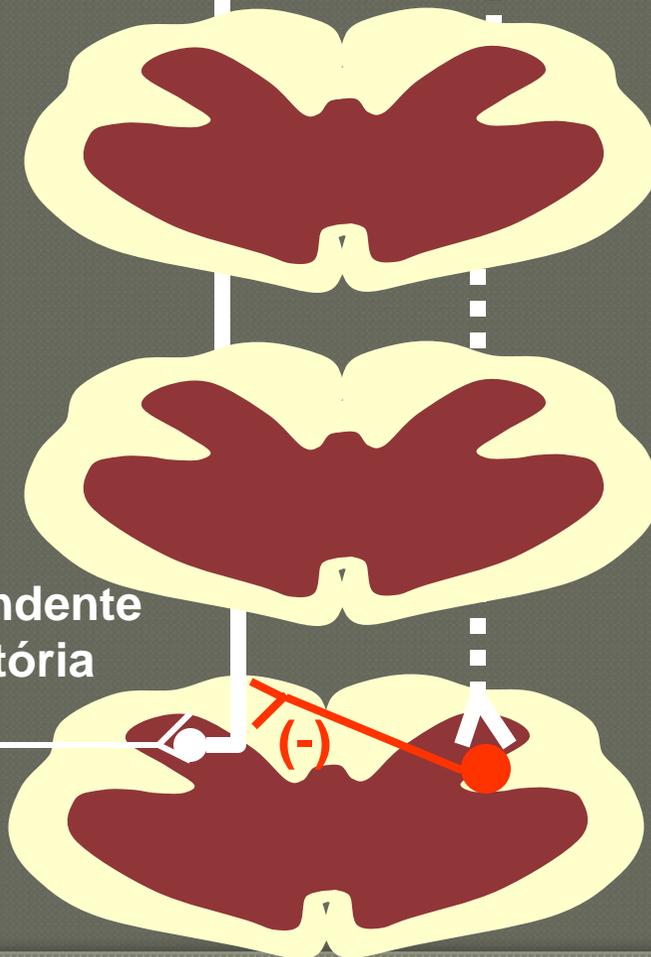
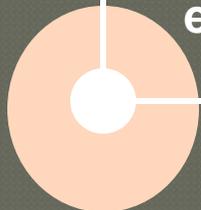
Lâmina II

Interneurônios Inibitórios

(-) descarga neurônios trato espinotalâmico



Via ascendente excitatória



Papaver somniferum, cuja flor é a papoula. Do fruto se extrai um líquido leitoso chamado ópio. O ópio contém duas substâncias principais: a morfina e a codeína. Ambas opiáceos naturais.



HISTÓRICO:

Alívio dor uma das principais preocupações do homem desde os primórdios da sua existência.

ÓPIO

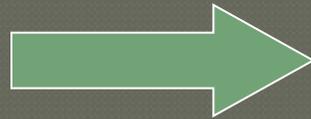


Suco extraído da Papoula
Papaver somniferum

Primeiro recurso

Pinturas dos antigos povos habitavam Mesopotâmia (sumerianos) 4000 A.C. → se referem obtenção do suco de fruto imaturo de papoula

Escritos gregos sec III A.C.
ópio=seiva em grego



Uso da seiva da papoula

Os gregos se referiam ao uso do ópio para: aliviar as dores, combater a diarreia e levar ao esquecimento

III AC

Clínicos árabes - **Diarréias**

láudano

Avicenas (médico e filósofo árabe) faleceu 1037- dose elevada ópio

Século XVI ópio popular na Europa- seus efeitos pouco compreendidos

1680- Sydeham escreveu:



“Dentre os remédios concedidos pelo todo poderoso Deus, no sentido de proporcionar ao homem alívio de seus sofrimentos, nenhum se mostra tão universal e tão eficaz quanto o ópio”

Depois dessa época –hábito fumar ópio popular–não uso medicina → analgésico → outros efeitos: hipnose, torpor, euforia e bem estar , dependência física e psíquica.

Sec XIX abuso ópio na China → imperador chinês proibiu comércio ópio → Guerra do ópio (Inglaterra e China)

Início sec XX (1906) decreto imperial proibiu o cultivo da papoula e uso do ópio na China

Vício com ópio agravou com a purificação da morfina e invenção agulha hipodérmica

1806 Serturmer (farmacêutico alemão) → isolou Morfina ópio – *Morpheus* – Deus grego dos Sonhos



Ópio- 20 alcalóides farmacologicamente ativos

1806	Serturmer-	morfina (10%)
1832	Robiquet -	codeína (0,5 a 1%)
1848	Merck -	papaverina (0,5 a 2.5%)



Utilização morfina purificada- destacou seu poder causar **dependência**

Pesquisa novos fármacos através semi-síntese ou síntese

1874 – Wright produziu diacilmorfina → Heroína- introduzida terapêutica

1898 → potente analgésico, euforizante e induz dependência grave

II Guerra
Mundial
1939-1945

Esforços para o desenvolvimento de opióides com menor potencial para a dependência

Meperidina Metadona Nalorfina

Estrutura química morfina proposta 1925 foi confirmada em 1952

1967- Martin → morfina atuava sobre receptores próprios → se tais receptores existem → substâncias endógenas semelhantes à morfina

1975

Encefalinas

Endorfinas

Dinorfinas

-isoladas cérebro porco

Opióides Endógenos



AÇÕES FARMACOLÓGICAS RESULTANTES DA INTERAÇÃO DOS OPIÓIDES COM OS RECEPTORES

$\mu = \text{um}$

• ANALGESIA SUPRAESPINHAL → Ação terapêutica

- Depressão respiratória
- Dependência física
- euforia (sentimentos de bem-estar)

Efeitos
colaterais

$\kappa = \text{kappa}$

• ANALGESIA MEDULAR → Ação terapêutica

- miose
- depressão respiratória
- sedação

Efeitos
colaterais

$\sigma = \text{sigma,}$

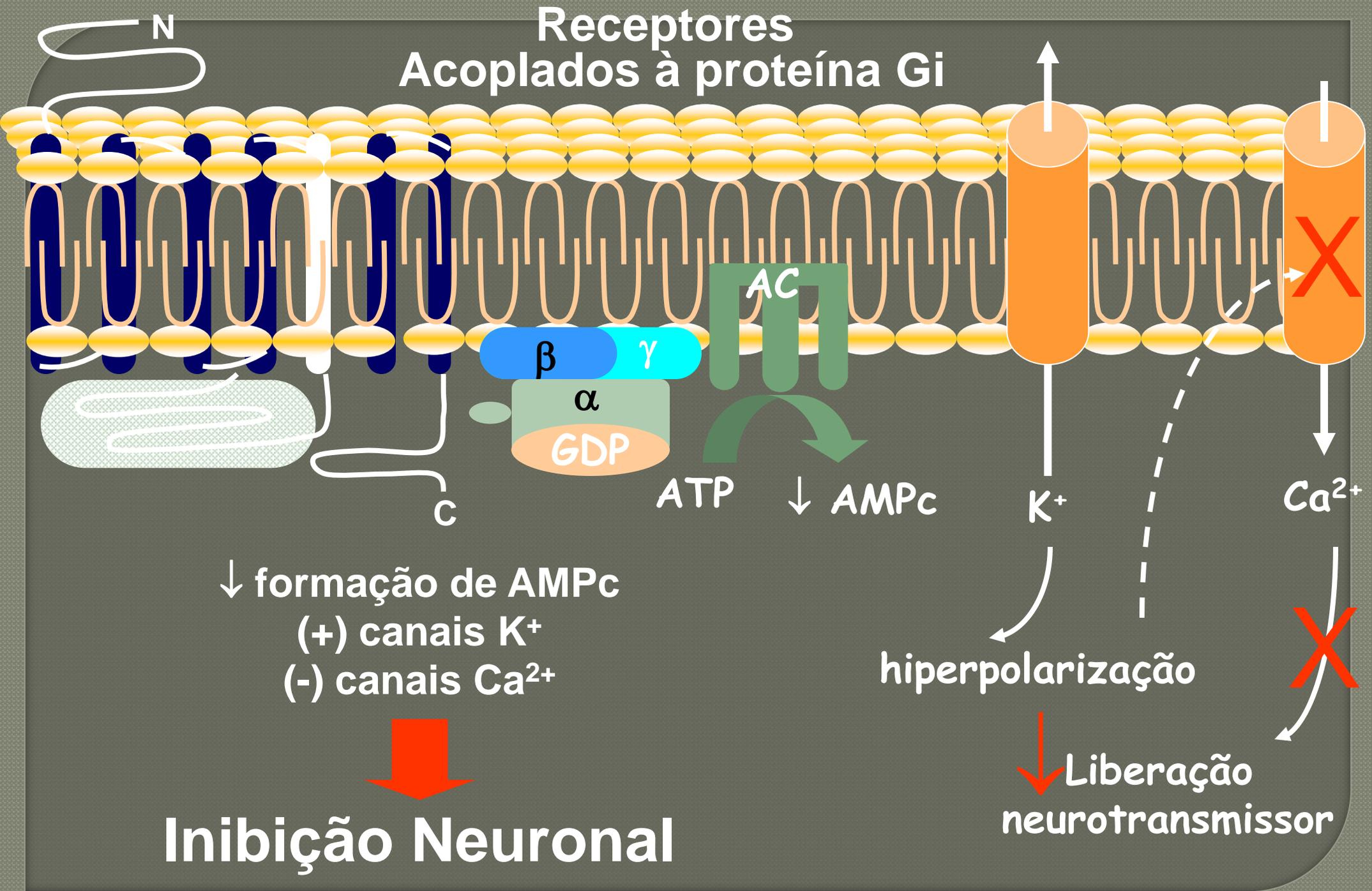
Analgesia e efeitos reforçadores (supra-espinal)

Disforia, alucinação

$\delta = \text{delta,}$ alterações do comportamento afetivo e Analgesia

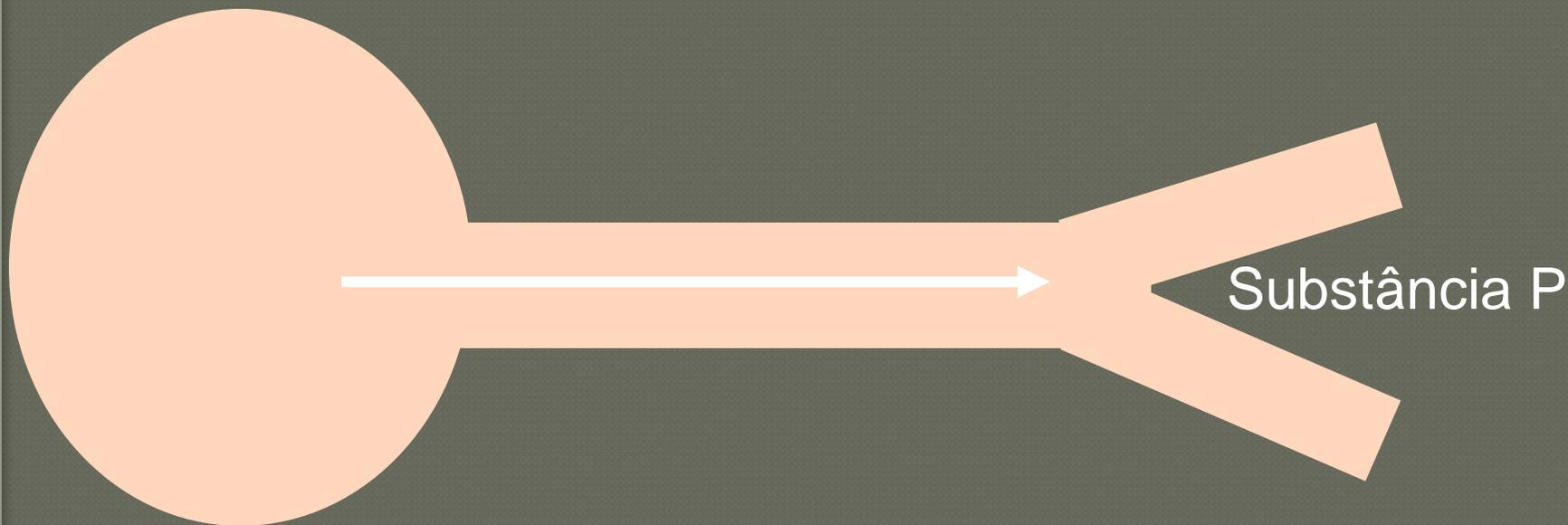
Distribuição desses receptores:

→ Estruturas do sistema límbico, no hipotálamo, no bulbo, na substância gelatinosa da medula espinhal, na medula adrenal e intestinos.



Via ascendente excitatória

**Via
aferente**



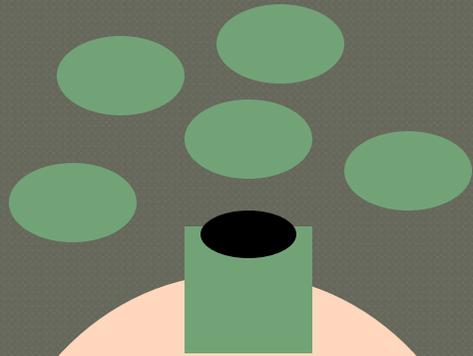
**Neurônio via
espinotalâmica**



Algesia

Via ascendente excitatória

Opióides



↓ AMPc

hiperpolarização

↓ Liberação

neurotransmissor

Neurônio via
espinotalâmica

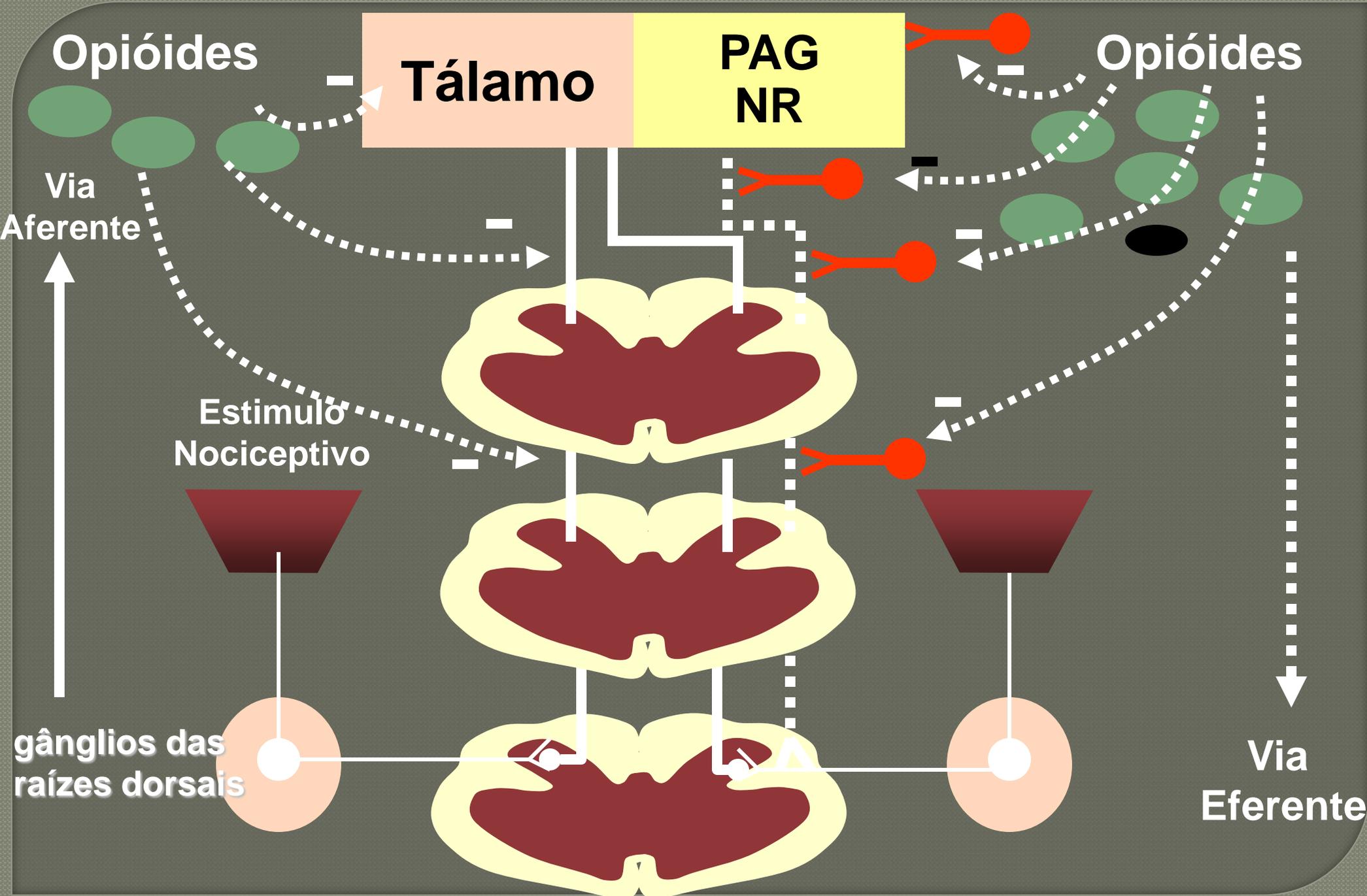
Substância P

Via
aferente



Algesia





Opióides

Tálamo

PAG
NR

Opióides

Via
Aferente

Estimulo
Nociceptivo

gânglios das
raízes dorsais

Via
Eferente

Opióides

**Drogas com ação central
que aliviam a dor aguda e
crônica**

EFEITOS FARMACOLÓGICOS

SNC

Analgesia

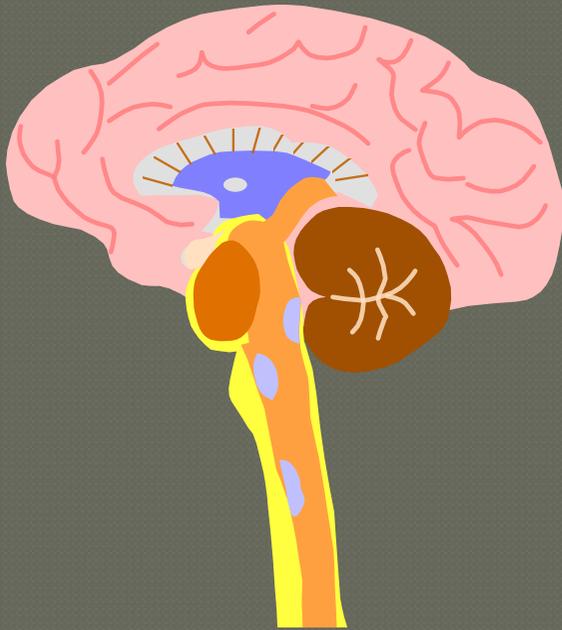
Sítios espinhais

Sítios supraespinhais

Bem estar

Euforia

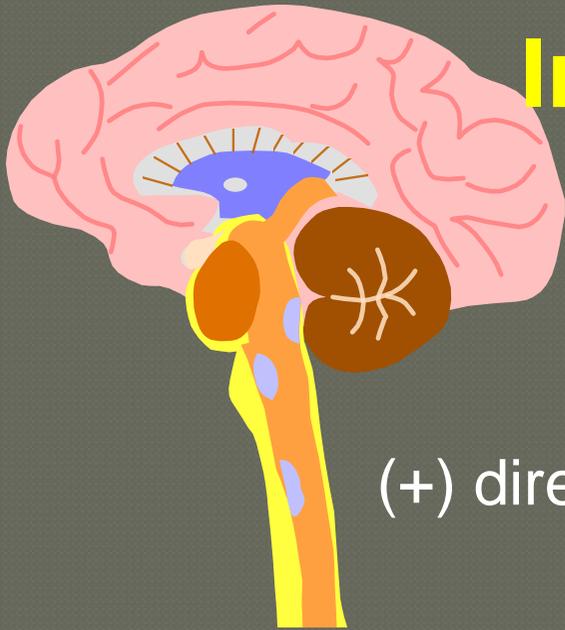
Aumento da capacidade de suportar a dor



Opióides afetam a sensação dor e a resposta afetiva do ↓

EFEITOS FARMACOLÓGICOS

Indução de náuseas e vômitos

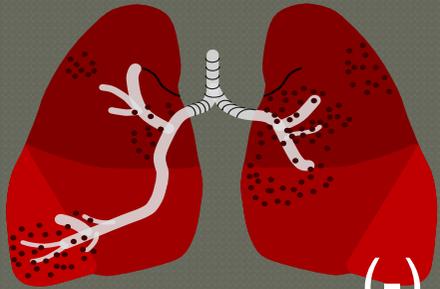


(+) direta quimiorreceptores na área postrema

Naúsea em 40% 

Vômitos em 15% 

EFEITOS FARMACOLÓGICOS



Depressão respiratória Diminuição da sensibilidade ao CO₂

(-) direta centros respiratórios pontinos e bulbares

Doses terapêuticas deprimem todas as fases da respiração

→ Morfina pode causar broncoconstrição intensa
(liberação de histamina- mastócitos)

‡ **Disfunção pulmonar !!!!!**

Associações: opióides +

**anestésicos gerais
tranquilizantes
álcool**

EFEITOS FARMACOLÓGICOS

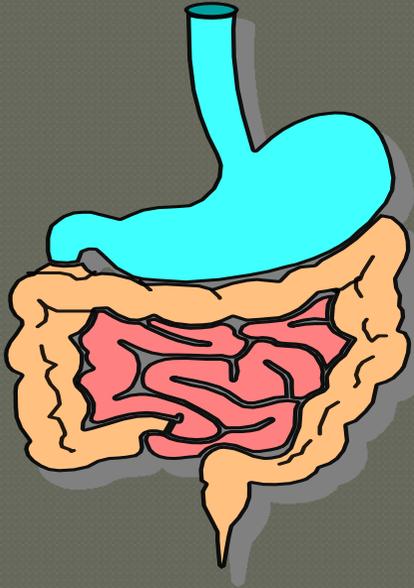
Diminuição do reflexo da tosse

efeitos diretos no centro tosse

Não está associado à depressão respiratória



EFEITOS FARMACOLÓGICOS



**Diminui a motilidade do TGI -
constipação**

↑ Tempo esvaziamento gástrico

↑↓ Absorção drogas via oral

↓ Velocidade passagem conteúdo intestinal

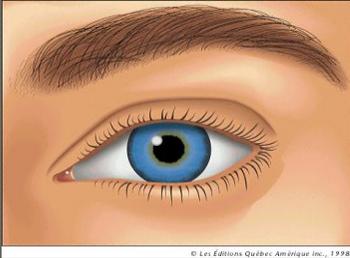
↓ Secreções HCl, biliares, pancreática

Constricção esfíncter Oddi

↑ Pressão duto biliar

‡ **Cólica biliar !!!!!**

EFEITOS FARMACOLÓGICOS



Miose

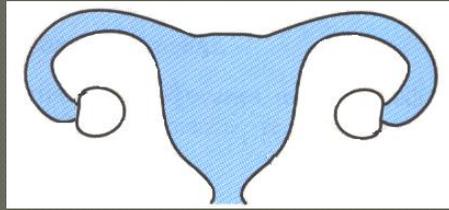
Constricção pupila

(+) nervo parassimpático (efeito central → nervo oculomotor)

† Dependentes – pupila puntiforme !!!!!

(não há desenvolvimento de tolerância)

EFEITOS FARMACOLÓGICOS



Prolonga a duração do trabalho de parto

(ação musculatura lisa + efeitos centrais, ↓ cooperação ♀)

↑ Mortalidade neonatal

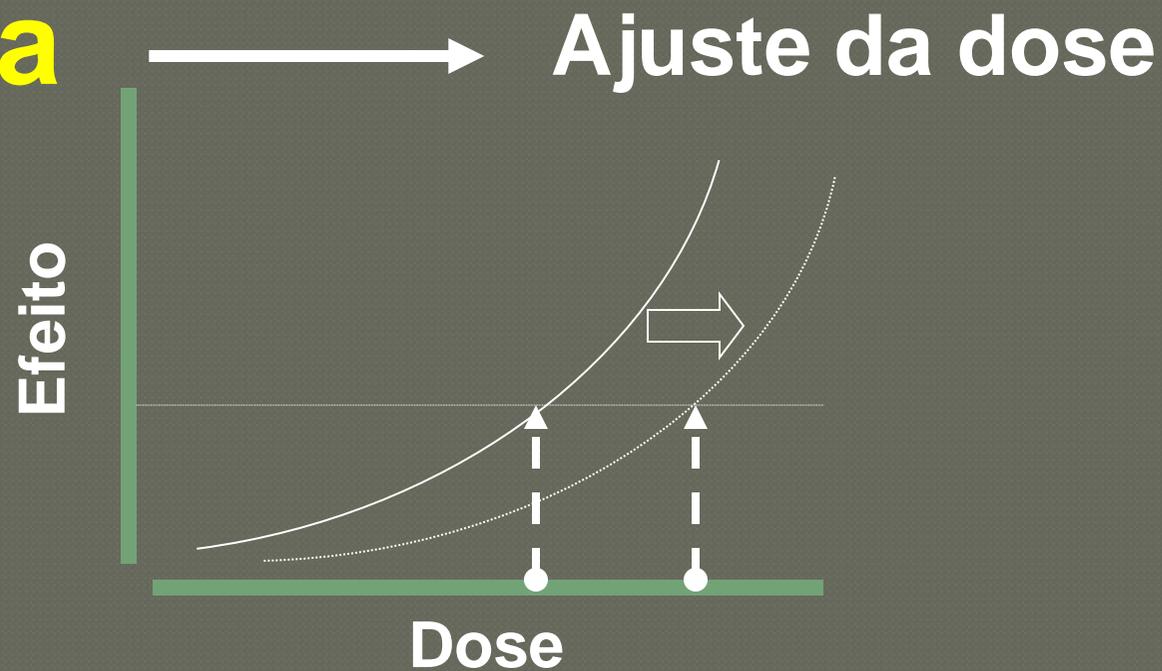
Atravessa a placenta – depressão respiratória no bebê

Interrupção ciclos menstruais

(-) liberação **GnRH** fator liberador de gonadotrofina e **CRF** fator liberador de corticotrofina

↓ **Níveis LH** hormônio luteinizante e **FSH** hormônio folículo estimulante

Tolerância



Redução da resposta à uma droga após administrações repetidas
Maior dose é requerida para obtenção do mesmo efeito

Tolerância
Farmacodinâmica

Mudanças adaptativas nos sistemas que
sofrem a ação da droga



EFEITOS FARMACOLÓGICOS

Dependência

Dependência física (retirada abrupta → síndrome de abstinência) 6 a 12 h; 72 horas; 6 meses a 1 ano

→ Sinais e sintomas da abstinência: lacrimejamento, bocejos, calafrios, arrepios, hiperventilação, hipertermia, midríase, dores musculares, vômitos, diarreia, ansiedade e hostilidade.

‡ uso abusivo e ‡ uso crônico de doses terapêuticas

- Redução gradual da dose para evitar sintomas síndrome abstinência
- Efeitos mediados principalmente pela ativação de receptores μ

Dependência psíquica → Euforia e indiferença à provocação e estresse → incentivam seu uso compulsivo. Efeitos abdominais comparados a um intenso orgasmo sexual

Opióides

Naturais

Morfina
Codeína

Derivado semi-sintético

Heroína

Sintéticos

Meperidina

Fentanil Agonista μ 80x mais potente morfina

Metadona Longa duração ação

Análogos opiáceos de baixa eficácia

Drogas de ação mista

Nalorfina
Nalbufina

Antagonistas μ
Agonistas κ

Pentazocina

Agonista parcial μ
Agonista $\delta \kappa$

Antagonistas

Naloxona
Naltrexona

Aplicações dos Opióides

**Dores agudas, de moderadas a intensas,
dores crônicas e
pós cirúrgico**

- ◆ **melhor na presença de dor intensa e constante**
- ◆ **embora atenuada, a dor é ainda percebida - a reação emocional à dor é diminuída**

Aplicações dos Opióides

Antidiarreico

Loperamida/difenoxilato

Antitussígeno

Codeína

Tratamento da dependência

**Metadona
Levometadil**

Intoxicação opióide

antagonistas

Depressão respiratória
Miose
coma

**Intoxicação
Envenenamentos**

apomorfina

(+) vômitos

Efeitos colaterais dos Opióides

**Depressão respiratória
Náuseas e vômitos**

Confusão mental, disforia

**Constipação
Retenção urinária**

**Prurido
↑ Pressão trato biliar**

Depressão respiratória bebê

‡ monitorados com Opióides

‡ problemas respiratórios
(enfizema, asma)

Depressão respiratória

‡ insuficiência renal

Excreção renal

‡ idosos

‡ baixa volemia

hipotensão

‡ IMAO, fenotiazinas,
antidepressivos

↑ Efeitos depressão respiratória

‡ grávidas

Depressão respiratória bebê

Tratamento intoxicação com Opióides

 ventilação

 adm. antagonistas opióides naloxona

 cuidado para evitar
sintomas síndrome
abstinência

Hiperalgesia, cólicas TGI,
Sudorese, febre, dores
musculares,
Agressividade, depressão

DERIVADOS FENANTRÊNICOS :

AGONISTAS FORTES:

Morfina , Hidromorfina e Oximorfina

AGONISTAS LEVES A MODERADOS:

Codeína, Oxycodona, Diidrocodeína e Hidrocodona (ag parciais) Associados à aspirina ou paracetamol

AGONISTAS ANTAGONISTAS MISTOS:

Nalbufina (ag kappa e ant mu) e Buprenorfina (ag parcial mu)

ANTAGONISTAS : Naloxona e Naltrexona

DERIVADOS FENIL-HEPTANOS :

AGONISTAS FORTES: Metadona.

AGONISTAS LEVES A MODERADOS: Propoxifeno.

DERIVADOS FENILPIPERIDÍNICOS :

AGONISTAS FORTES: Meperidina e Fentanil
(sufentanil, alfentanil, remifentanil).

AGONISTAS LEVES A MODERADOS: Difenoxilato,
difenoxina, loperamida (antidiarréicas+atropina).

DERIVADOS MORFINANOS :

AGONISTAS FORTES: Levorfanol.

AGONISTAS ANTAGONISTAS MISTOS: Butorfanol

Agonista kappa e agonista parcial ou antagonista mu

DERIVADOS BENZOMORFANOS :

AGONISTAS ANTAGONISTAS MISTOS: Pentazocina

Agonista kappa e agonista parcial ou antagonista mu

Dezocina

DERIVADOS AMINOCICLOEXANOL

AGONISTAS FORTES: tramadol.

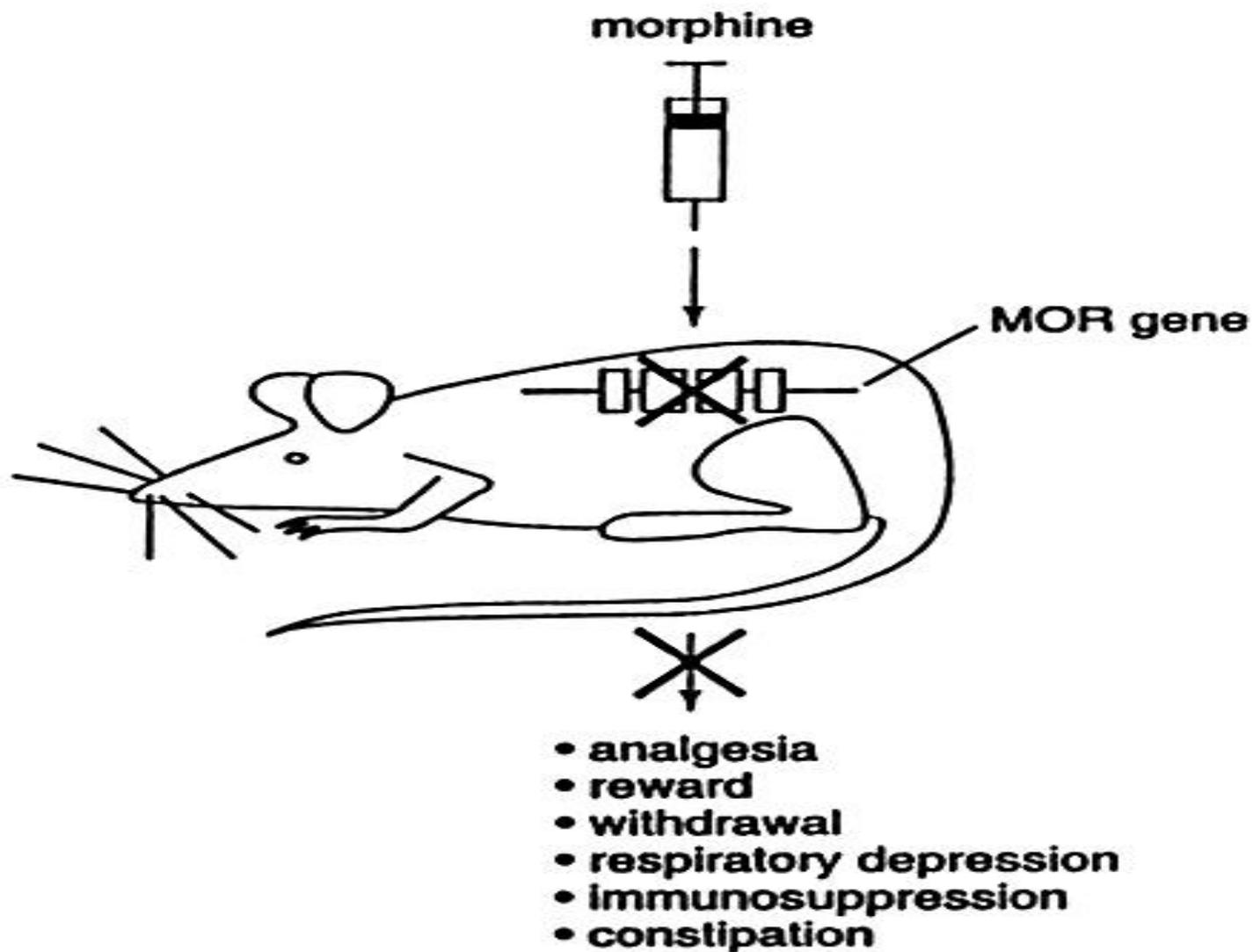
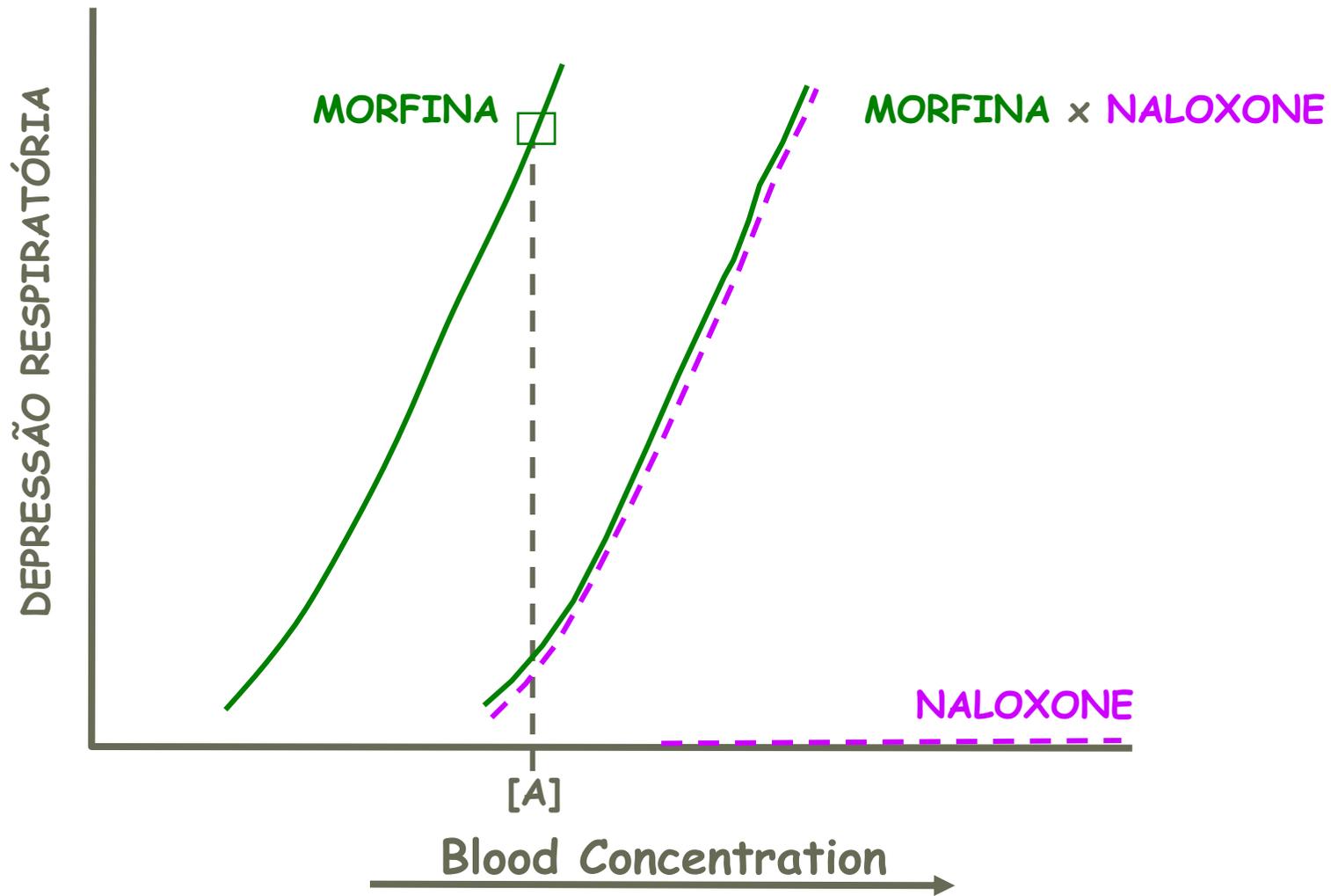


Fig. 1. The molecular mechanism of action of morphine. Disruption of the μ -opioid receptor (MOR) gene leads to a complete loss of the main biological actions of morphine, demonstrating that both therapeutic and adverse effects of the prototypic opioid result from its interaction with a single gene product. Data from Refs 24–29, 32, 33.

INTERAÇÃO MORFINA X NALOXONE



Bibliografia

Tripathi K D. Farmacologia Médica. 5 ed Guanabara Koogan, 2006.

Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia Clínica. 3 ed Guanabara Koogan, 2004.

Katzung. Farmacologia. 9 ed Guanabara Koogan, 2006.

Craig C R and Stitzel R E. Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas. 6 ed Guanabara Koogan, 2005.

Graeff FG and Guimarães F S. Fundamentos de psicofarmacologia. Atheneu, 2000.