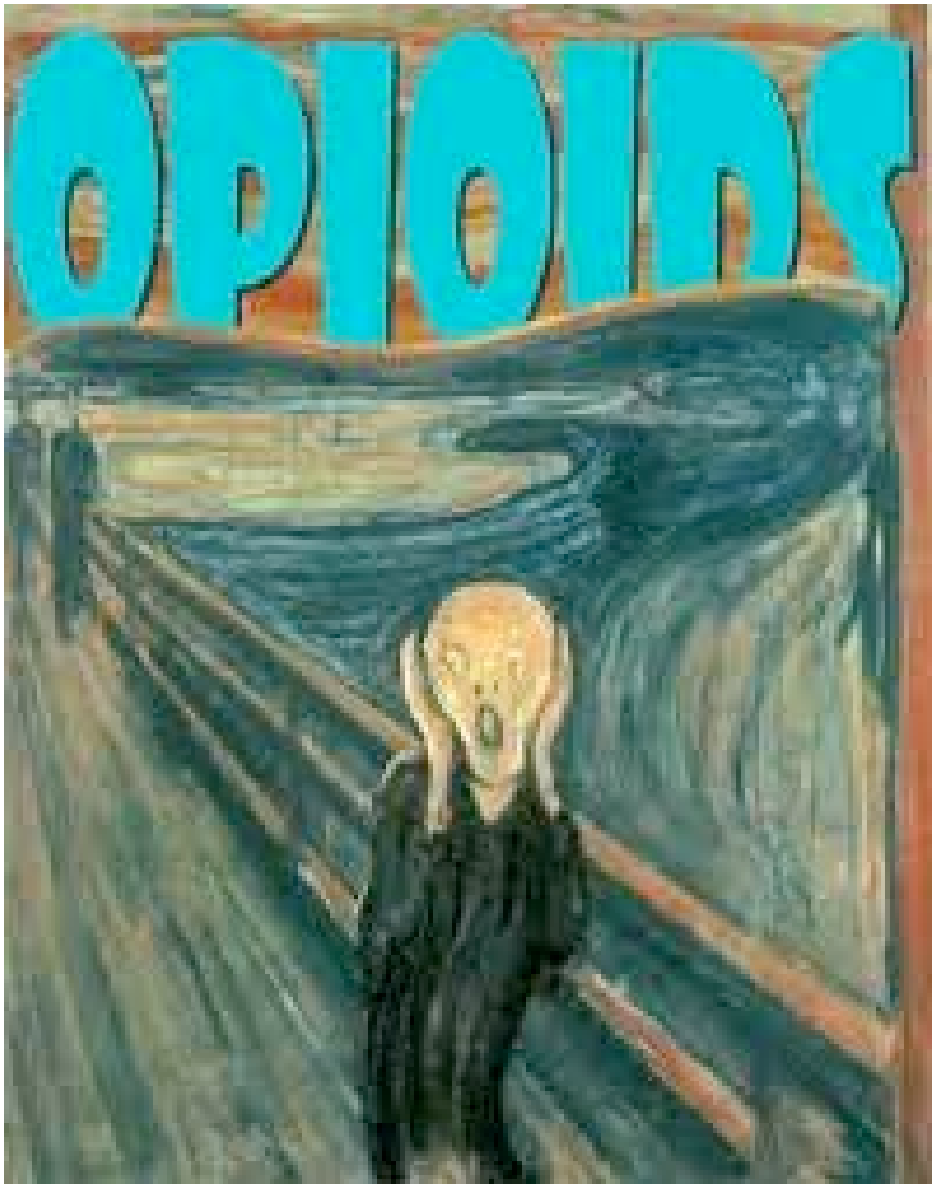


Analgésicos Opióides

“O medicamento que Deus usava em si mesmo”

Sir William Osler

O QUE É DOR?

CONCEITO ATUAL DE DOR

A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual potencial ou real, ou descrita em termos que sugerem tal dano (IASP)

A dor é a percepção da sensação nociceptiva no córtex somatosensorial.

A nocicepção é a detecção de um estímulo nociceptivo, ou seja, estímulo capaz de ativar vias especificas de dor .

COMPONENTE DA VIA DE DOR

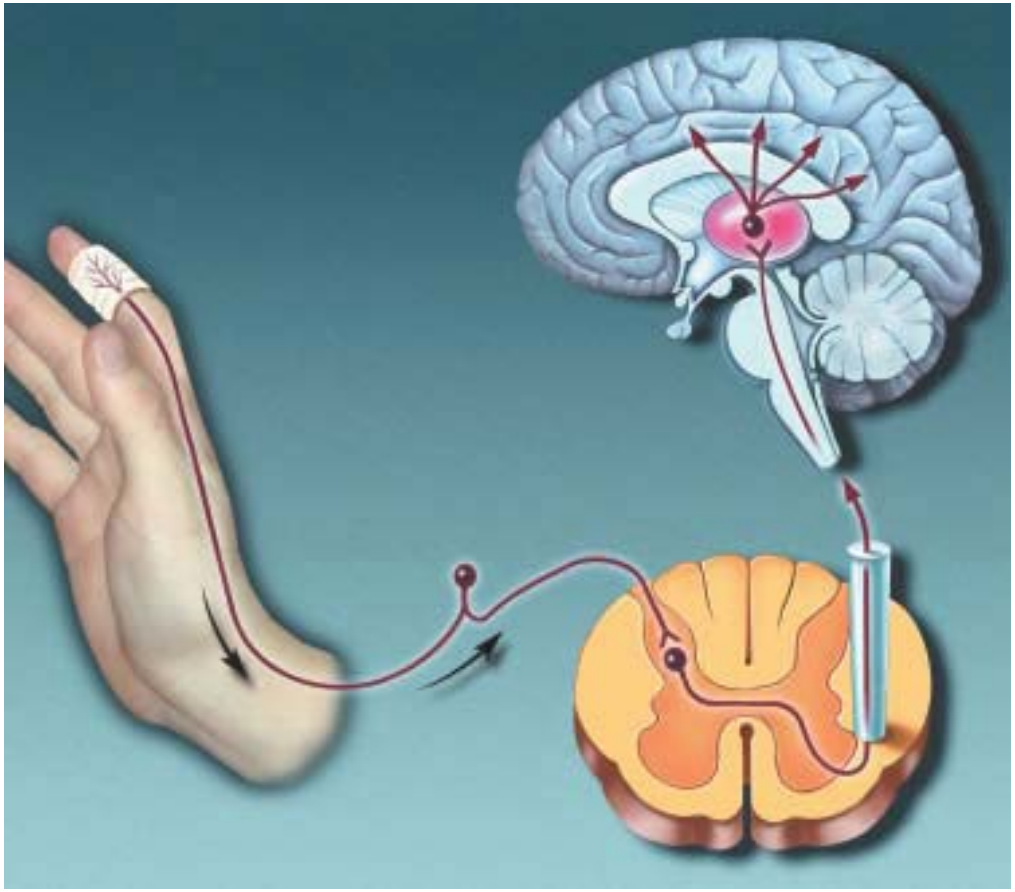
NOCICEPÇÃO

Neurônio Aferente Primário Nociceptivo (nociceptor)

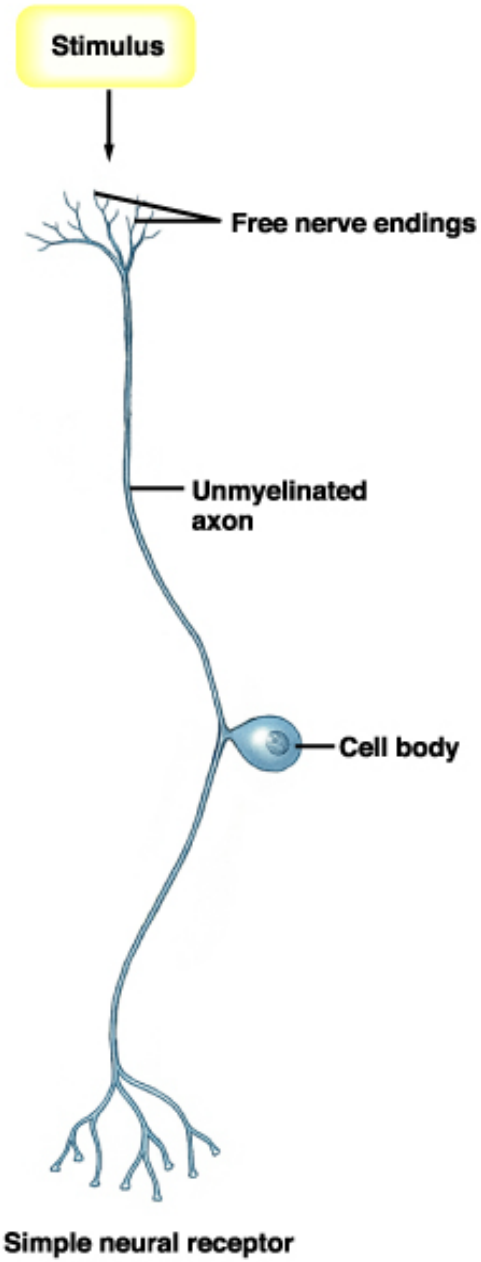
Neurônio de Segunda Ordem

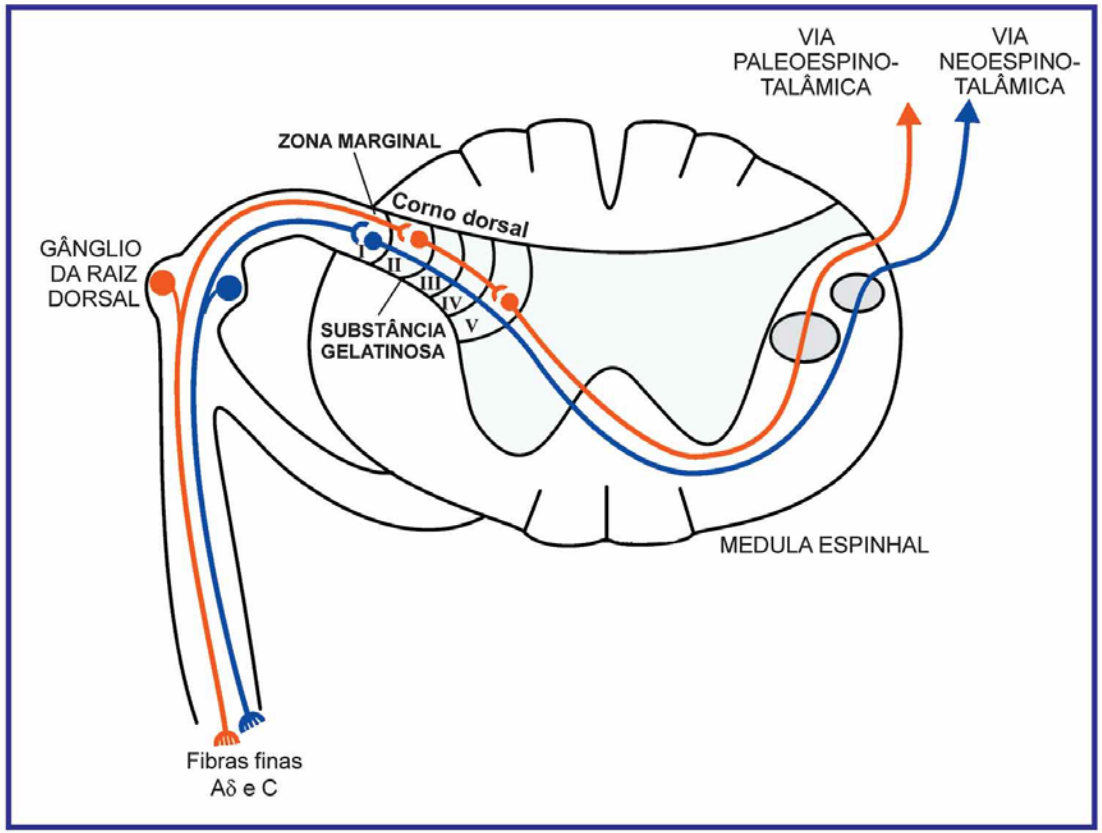
Corno dorsal da medula espinal

Tálamo



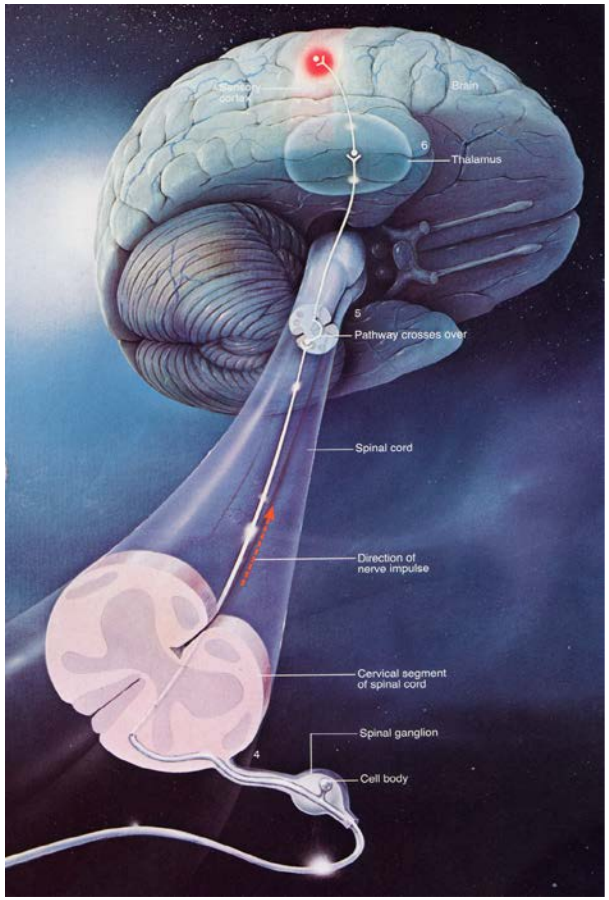
Mecanismos Neurais da Sensação de Dor: Vias aferentes





COMPONENTE DA VIA DE DOR

PERCEPÇÃO



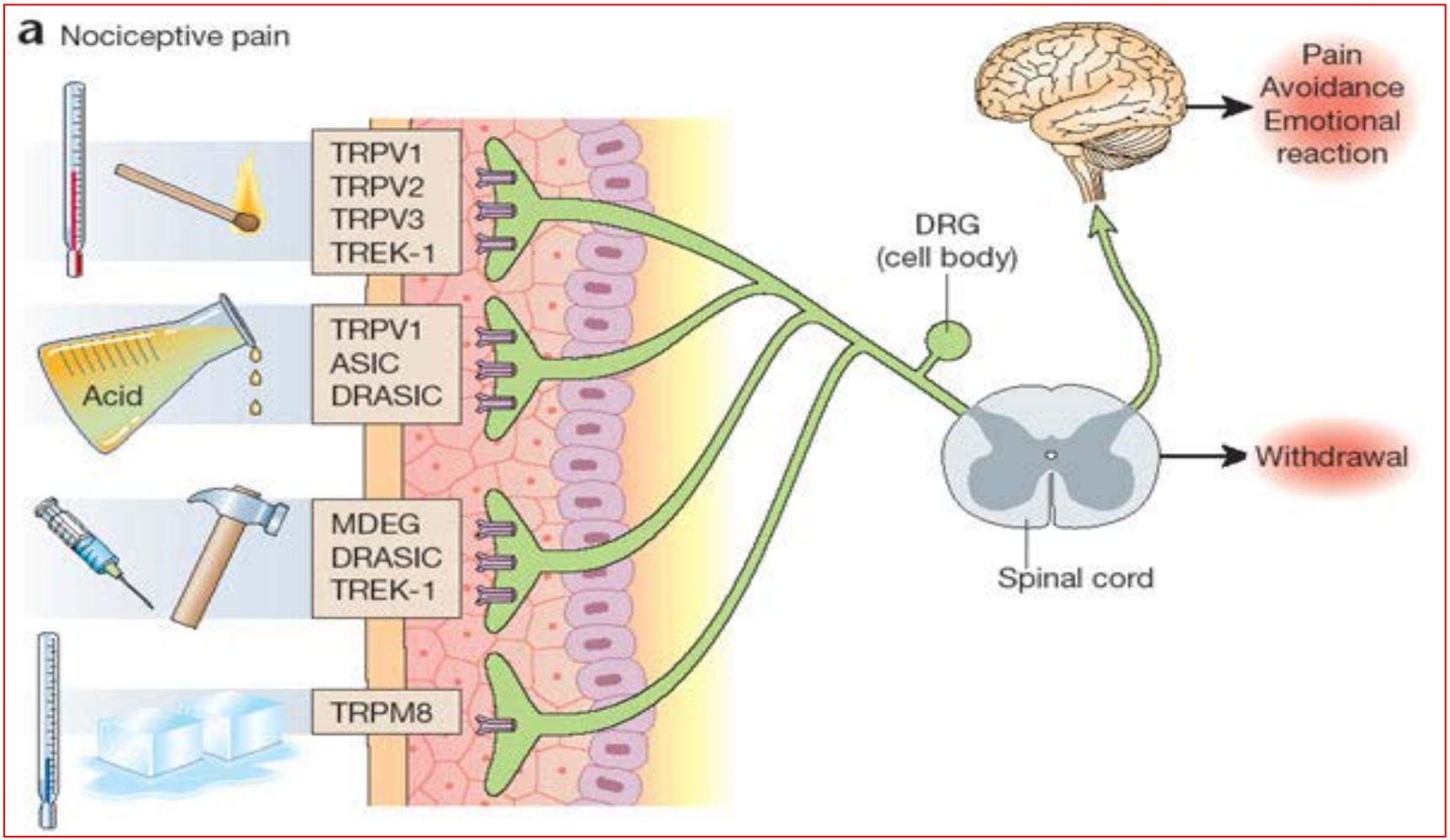
CÓRTEX SENSORIAL

TÁLAMO

MEDULA ESPINAL

NEURÔNIO SENSORIAL PRIMÁRIO

ATIVAÇÃO DA VIA DE DOR



Vias Descendentes - Controle da Dor

CEREBRO

↓

TRONCO ENCEFALICO

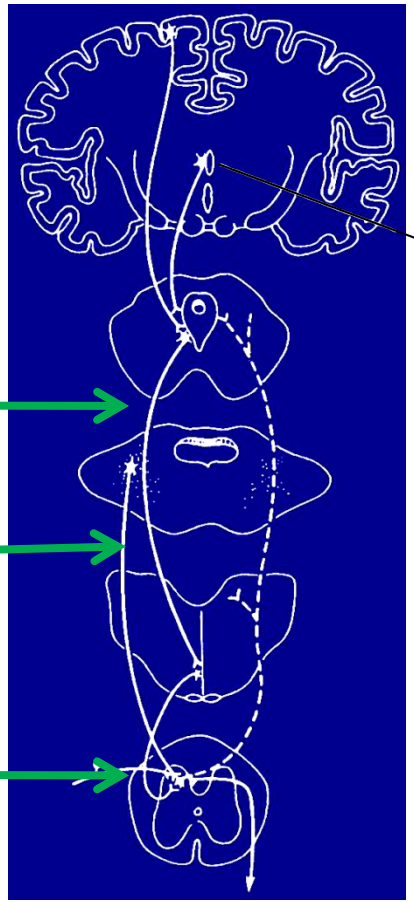
↓

MEDULA

↓

Inibição dos neurônios de 1a e 2a ordem

ANALGESIA



Substância Cinzenta Periaquedutal

Núcleo dorsal da rafe

Corno dorsal da medula espinal

Hipotálamo

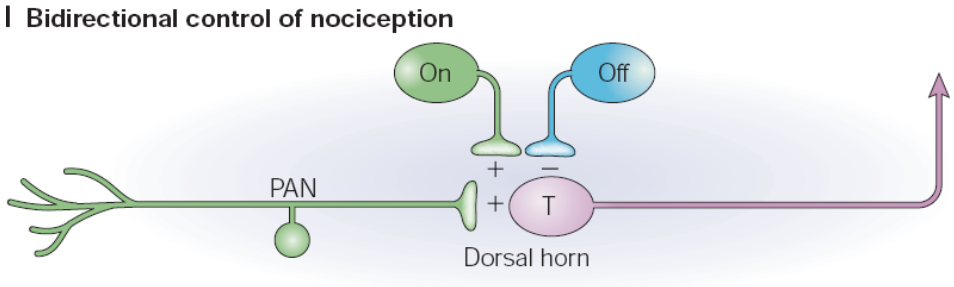
Mesencéfalo

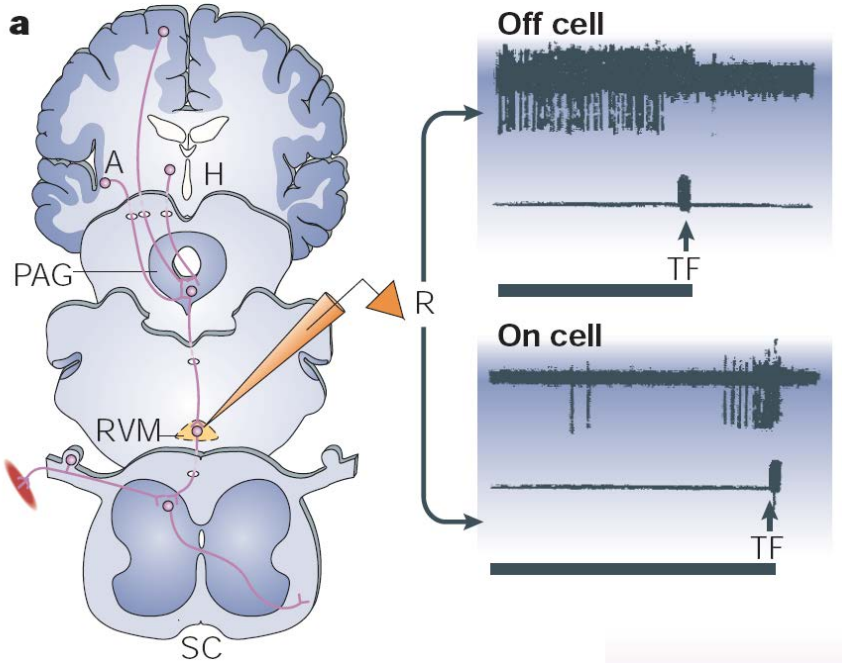
Ponte

Bulbo

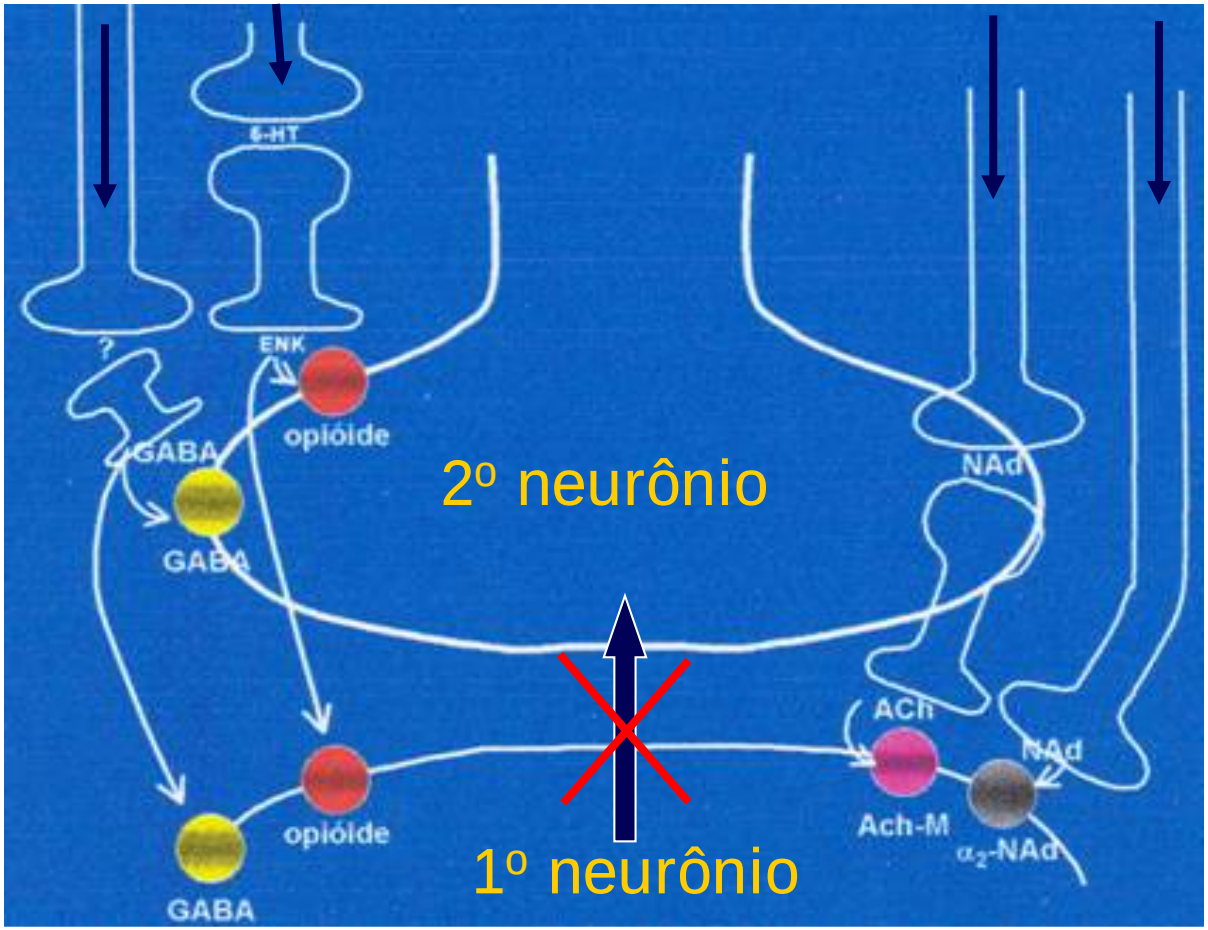
Medula Espinal

Estimulação das Vias Descendentes: Hipótese das células "On/Off“



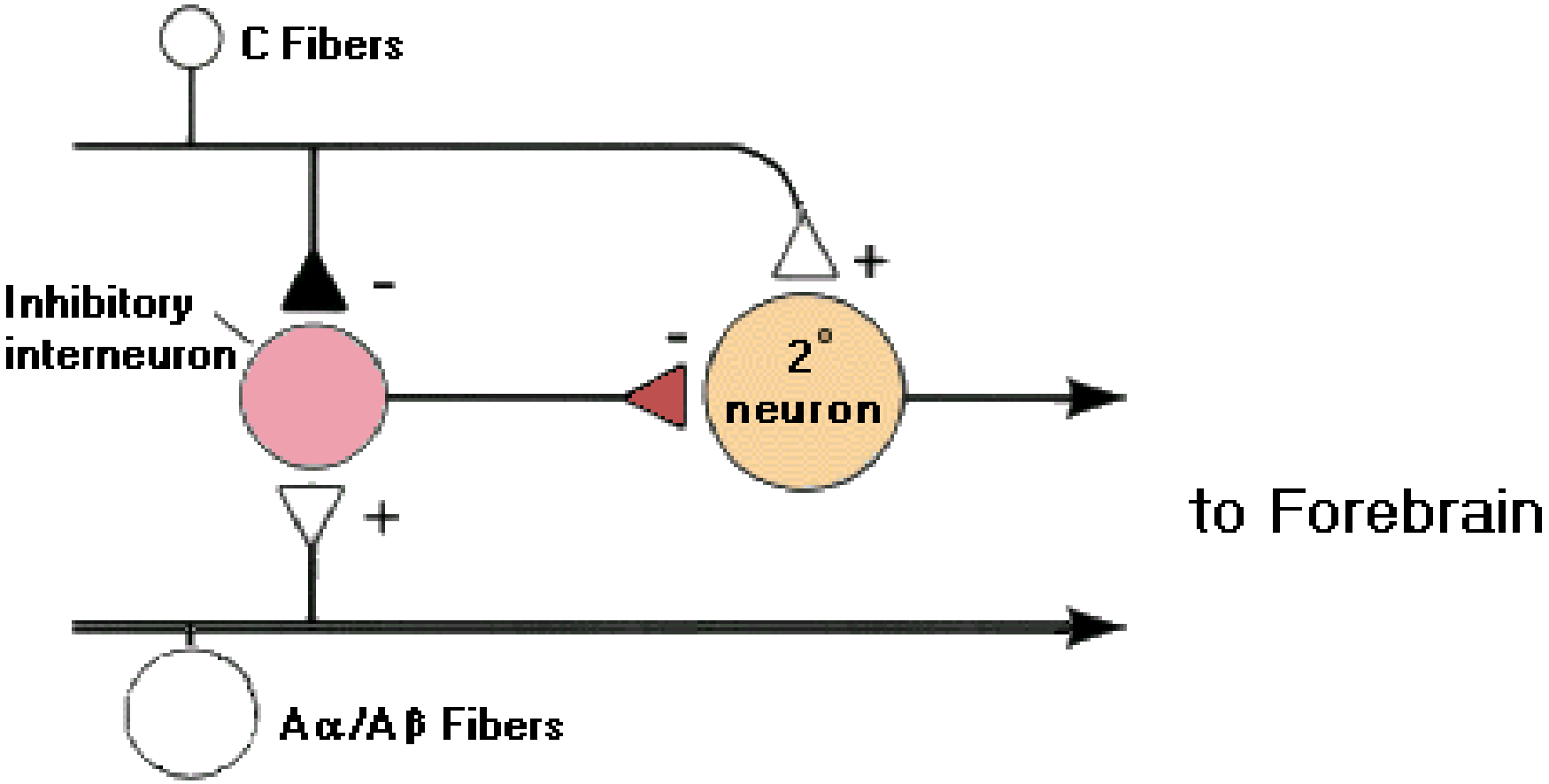


Vias Descendentes - Controle da Dor



Neurotransmissores envolvidos no controle descendente da dor: serotonina, endorfinas, NAd, Ach, etc

Teoria da comporta (GATE) para controle da dor



TIPOS DE DORES

1) Dor Fisiológica (nociceptiva)– Papel fundamental na sobrevivência. Inicia respostas reflexas de retirada (fibras A delta)

2) Dor Patológica – necessita de tratamento

a) Dor inflamatória (fibras C)

b) Dor neuropática

c) Dor do câncer (inflamatória/neuropática)

d) Dor disfuncional

Características da dor inflamatória

b

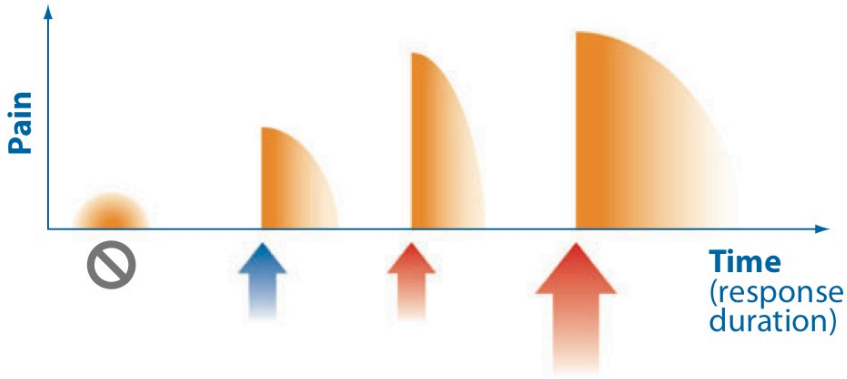
Inflammatory pain

Active inflammation

Spontaneous and stimulus-dependent pain

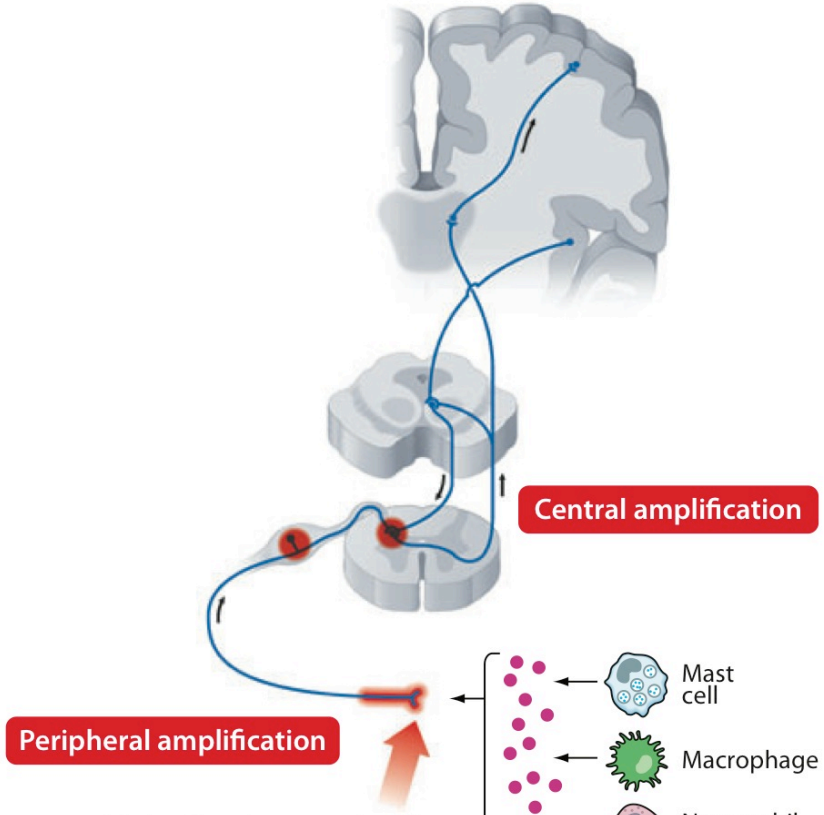
Sensory amplification

Evoked by low- and high-intensity stimuli



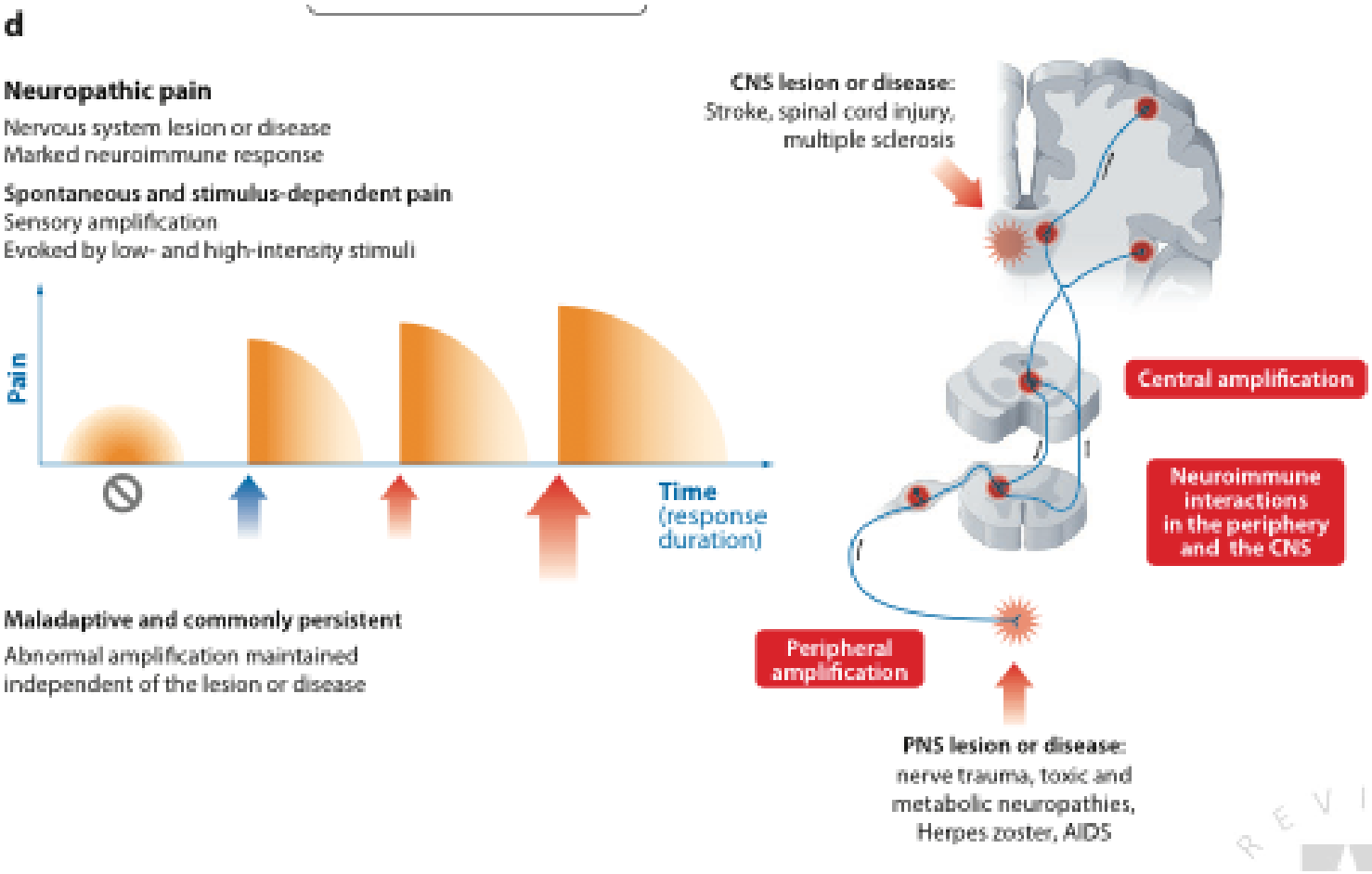
Adaptive and reversible

Protects by producing pain hypersensitivity during healing



Clinically relevant stimuli:
tissue trauma, surgery, joint inflammation
as in rheumatoid arthritis

Características da dor neuropática



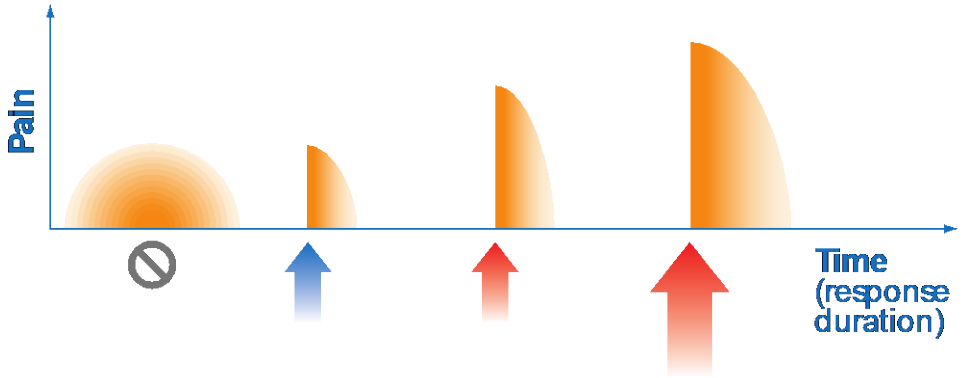
Características da dor disfuncional

c

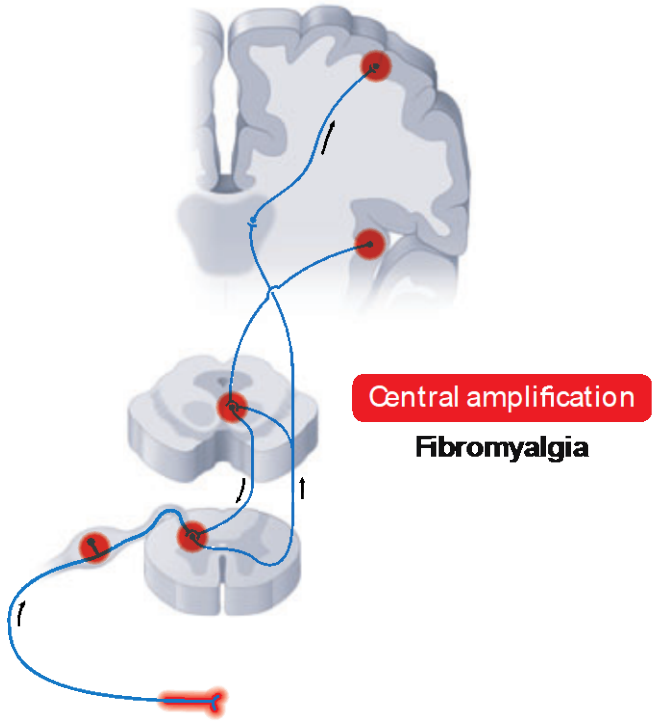
Dysfunctional pain

No known structural nervous system lesion or active peripheral in flammation

Spontaneous and stimulus-dependent pain
Sensory amplification
Evoked by low- and high-intensity
Present with lack of stimulus



Maladaptive and potentially persistent



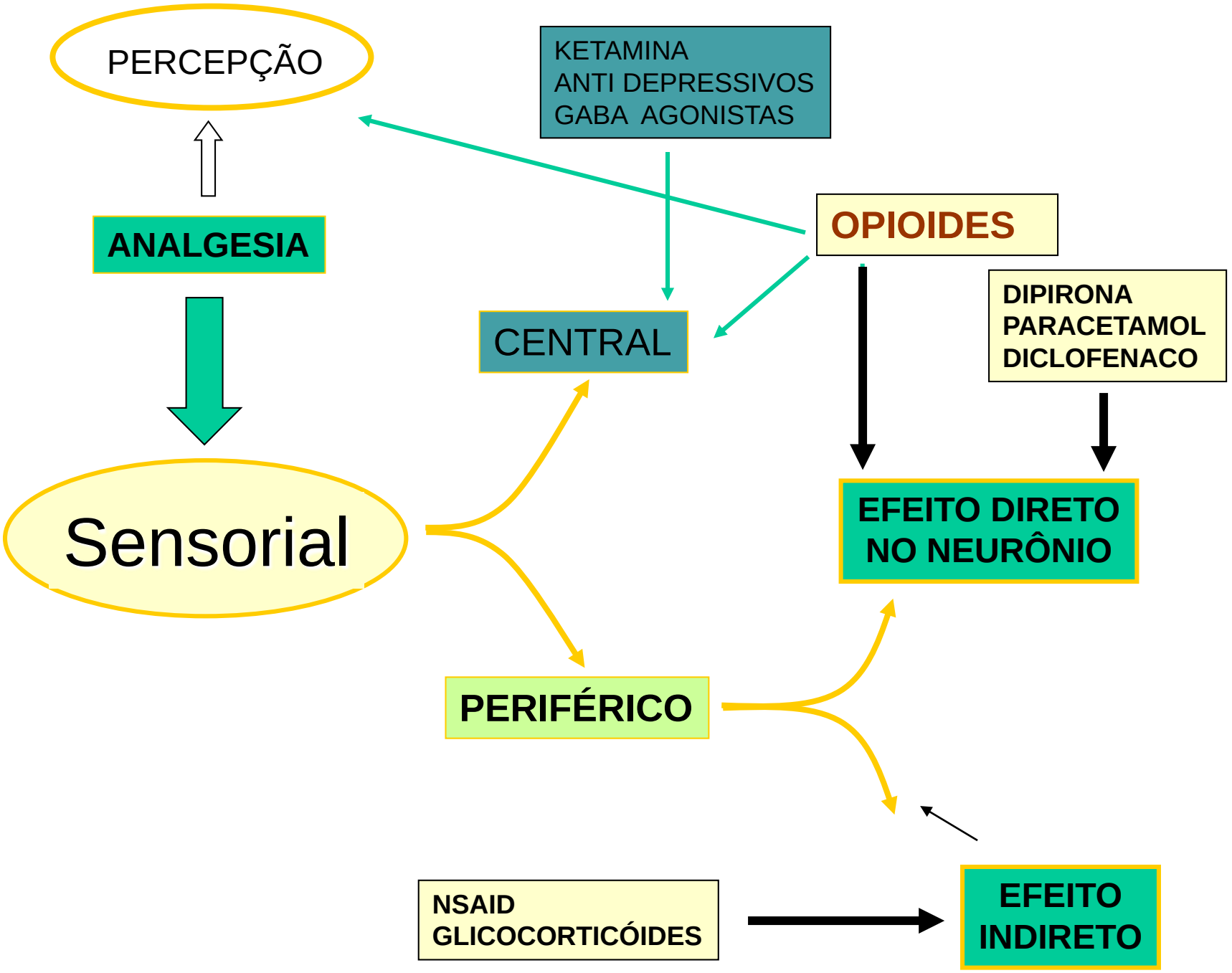
CONTROLE DA DOR

- Intervenções não-farmacológicas (cirúrgicas, acupuntura, musicoterapia, eletroterapia);
- Intervenções farmacológicas (anestésicos locais, opióides, antidepressivos, anticonvulsivantes, corticóides, AINEs).

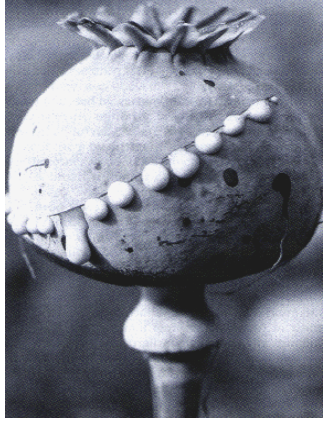
Depende:

- Do tipo de dor envolvida (inflamatória, neuropática, etc.)
- Da intensidade da dor
- Da duração do estímulo doloroso

- Analgésicos:
  - Não opióides: dor mais branda (aspirina), crônicas (pregabalina)
  - Opióides: dor moderada a intensa (morfina)


PERCEPÇÃO
KETAMINA
ANTI DEPRESSIVOS
GABA AGONISTAS
ANALGESIA
OPIOIDES
DIPIRONA
PARACETAMOL
DICLOFENACO
CENTRAL
Sensorial
EFEITO DIRETO
NO NEURÔNIO
PERIFÉRICO
NSAID
GLICOCORTICÓIDES
EFEITO
INDIRETO

OPIÓIDES



HISTÓRICO :

Ópio: Palavra derivada do grego e significa suco.
Obtido do suco da papoula (*Papaver somniferum)*

ASPECTOS HISTÓRICOS

4.000 a.C.

Sumérios => primeira referência escrita.

3.400 a.C.

Assírios, babilônicos e egípcios conheciam o efeito eufórico do ópio.

- Egípcios: Uso do ópio para extrações dentárias.
  Papiro de Ebers (1550 a.C): Tratamento de cefaléias, sedação.

- Árabes: controle de disenterias

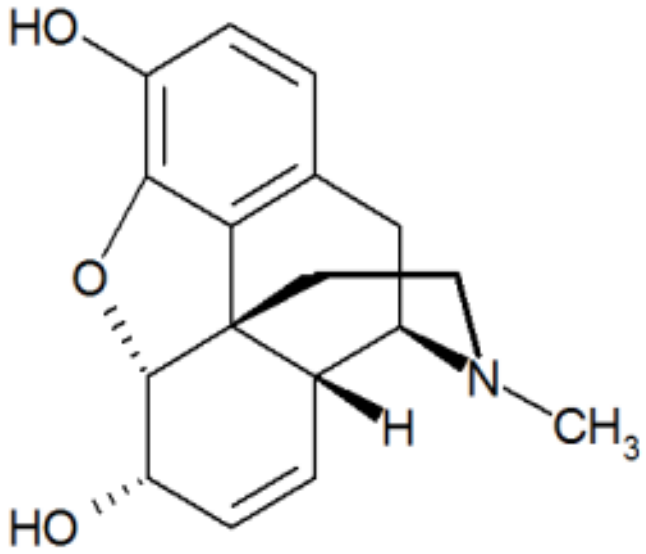
ASPECTOS HISTÓRICOS

1806

William Sertürner: isolou a MORFINA

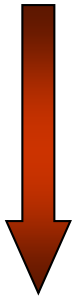
(O protótipo)

→ Morpheus, deus grego dos sonhos.

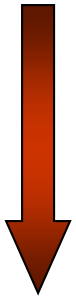


MORFINA

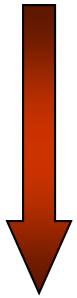
ÓPIO (Papoula)



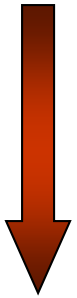
Morfina



Codeína

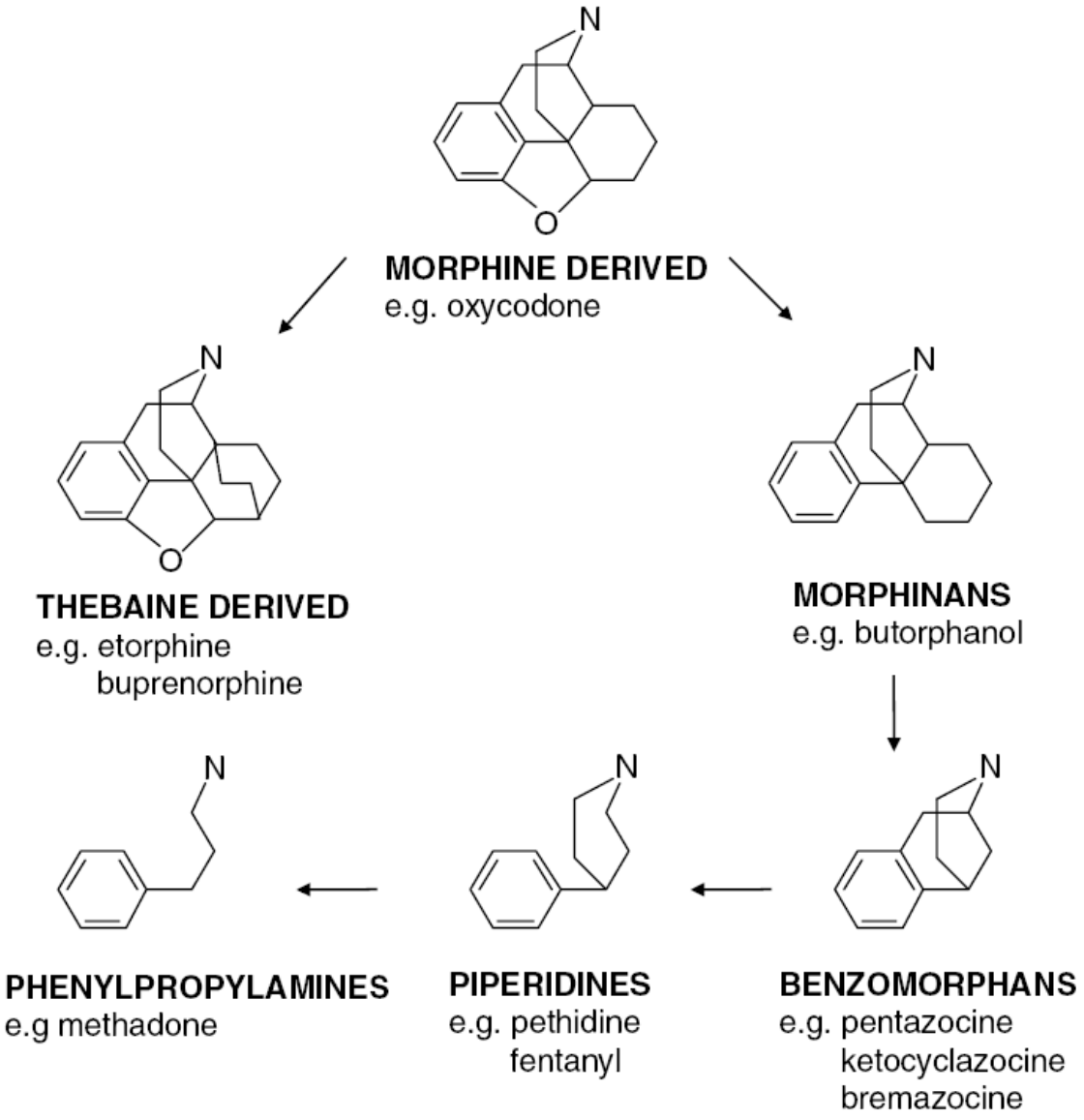


Papaverina



Tebaína

ESTRUTURA QUÍMICA



Agonistas e Antagonistas Opióides

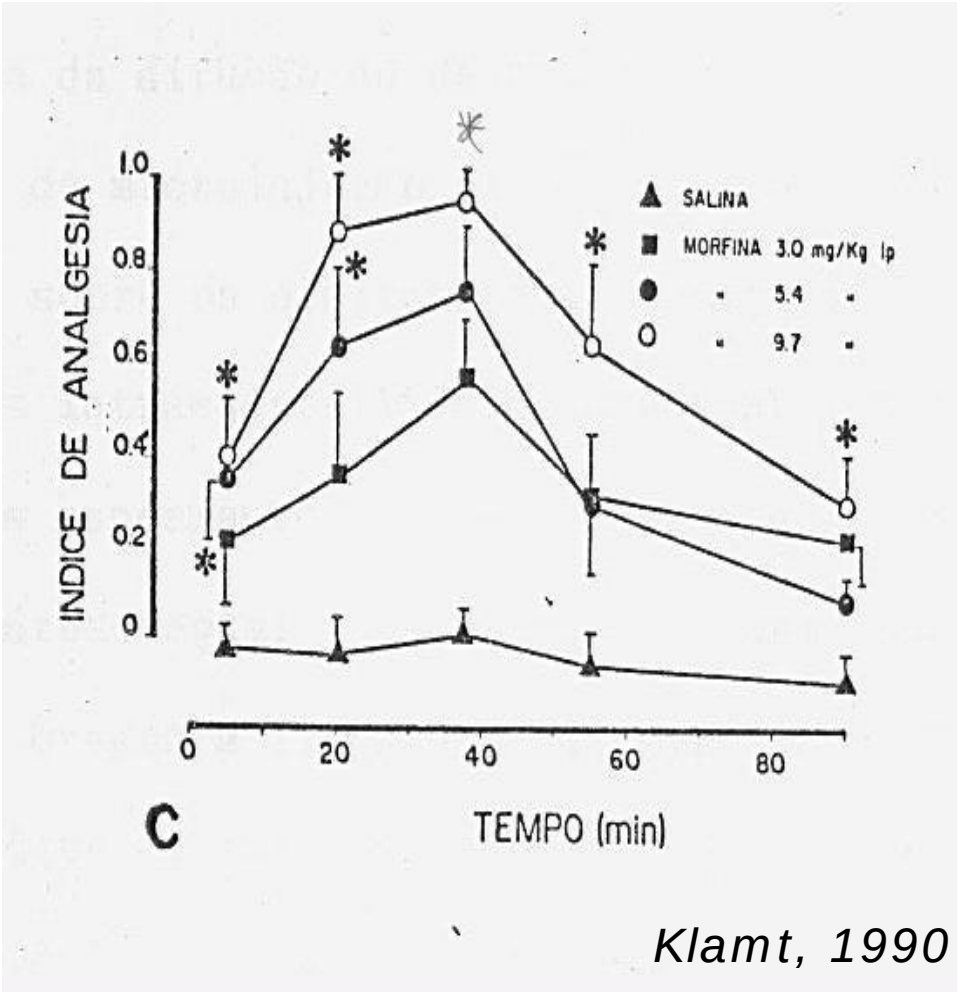
- **Agonistas:**
  - Morfina
  - Meperidina
  - Metadona
  - Codeína
  - Fentanil
  - Etorfina
  - Sulfentanil
  - Alfentanil

- **Agonistas parciais:**
  - Pentazocina
  - Nalburfina
  - Butorfanol
  - Buprenorfina
  - Dezocina
- **Antagonistas:**
  - Naloxona
  - Naltrexona
  - Naloxonazina
  - Nor-binaltorfimina
  - Ciclazocina

Goodman & Gilman. 10ª Ed.

Curva dose-resposta para administração de morfina por via subcutânea

Placa Quente

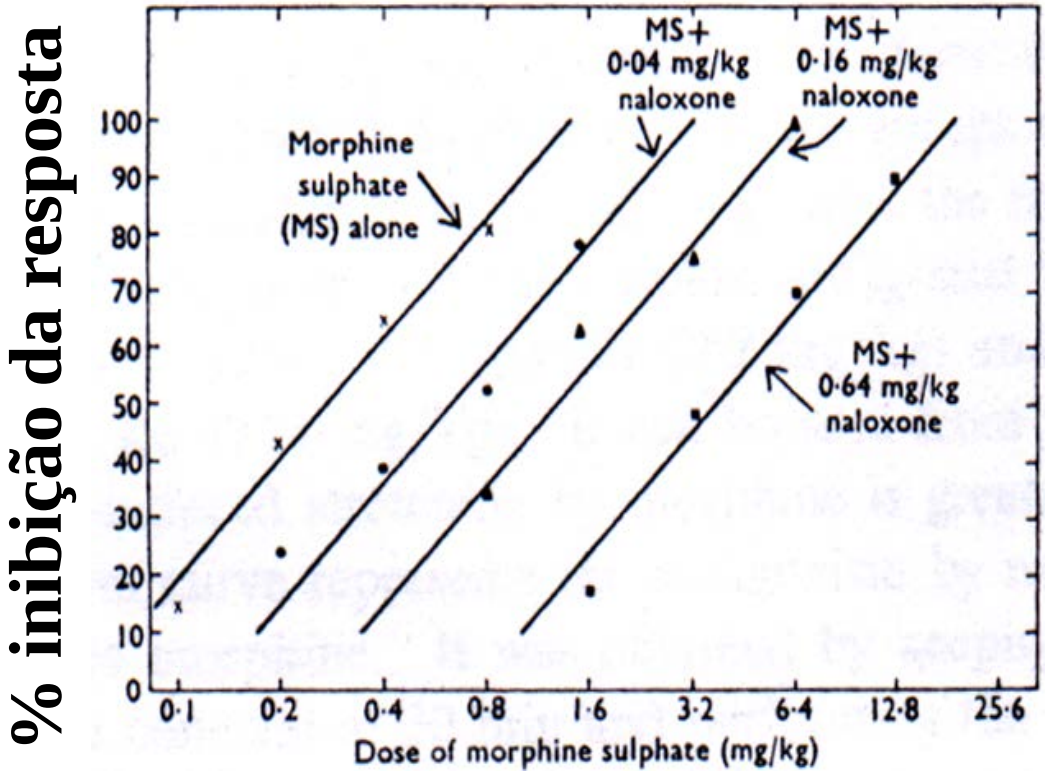


Klamt, 1990

Gallantine, Elizabeth L. & Meert, Theo F. 2005

Evidências da existência de possíveis sítios de ligação para as drogas opióides

Teoria dos receptores M (morfina) e N (nalorfina)



Smits & Takemori, 1970.

Opiate Receptor: Demonstration in Nervous Tissue

Abstract. *Tritiated naloxone, a powerful opiate antagonist, specifically binds to an opiate receptor of mammalian brain and guinea pig intestine. Competition for the opiate receptor by various opiates and their antagonists closely parallels their pharmacological potency. The opiate receptor is confined to nervous tissue.*

Pert & Snyder (1973). Science Volume 179

Solomon Snyder

Fraction	[³H]naloxone specifically bound (dpm/mg)	Percent of total
Rat brain		
Whole brain homogenate	2381 ± 235	
Subcellular		
Crude nuclear	896 ± 28	21 ± 3
Mitochondrial-synaptosomal	2214 ± 215	48 ± 1
Microsomal	3807 ± 246	32 ± 2
Soluble supernatant	< 250	
Regional distribution		
Striatum	8993 ± 483	
Midbrain	2246 ± 382	
Cortex	2089 ± 395	
Brainstem	1282 ± 63	
Cerebellum	< 250	
Guinea pig small intestine		
Myenteric plexus + longitudinal muscle	1400 ± 115	
Longitudinal muscle only (7 mg of protein)	< 250	
Human erythrocytes (11 mg of protein)	< 250	
Baker's yeast (4 mg of protein)	< 250	
Rat liver (6 mg of protein)	< 250	

Martin (1976): **Propuseram a existência de várias classes de receptores opióides**

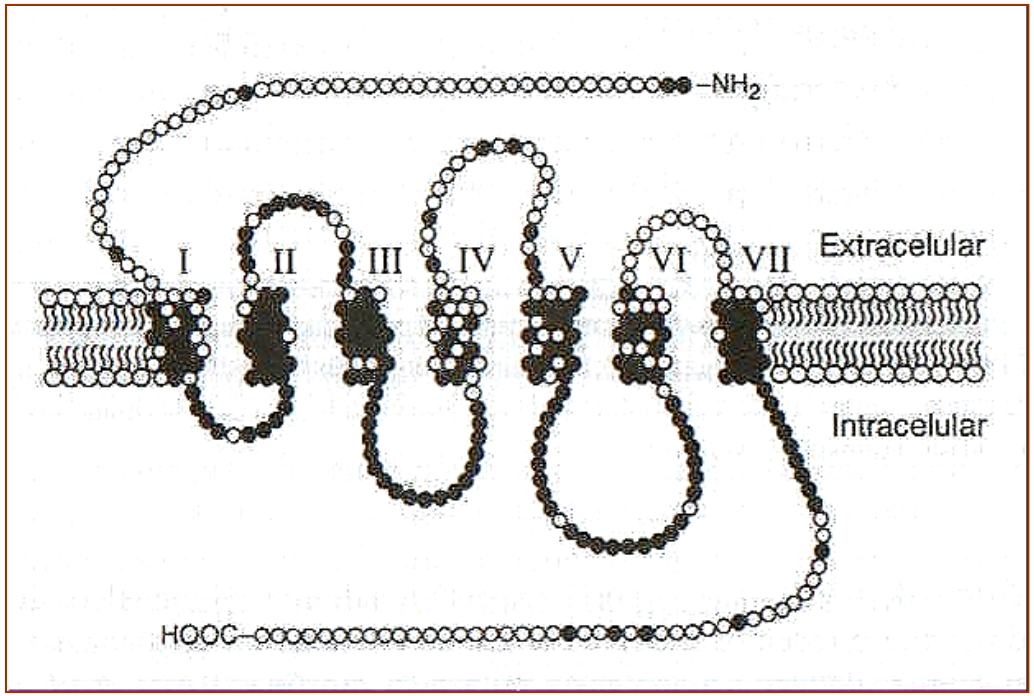
RECEPTORES OPIÓIDES

5 classes distintas:

Atualmente: Clonagem de receptores (5 classes);

- **μ (μ_1, μ_2)**
- **κ (κ_1, κ_2, κ_3)**
- **δ (δ 1, δ 2)**
- **γ**
- **ε**

→ Relacionados com analgesia



Brain Research, 88 (1975) 295–308

ISOLATION OF AN ENDOGENOUS COMPOUND FROM THE BRAIN WITH PHARMACOLOGICAL PROPERTIES SIMILAR TO MORPHINE

JOHN HUGHES

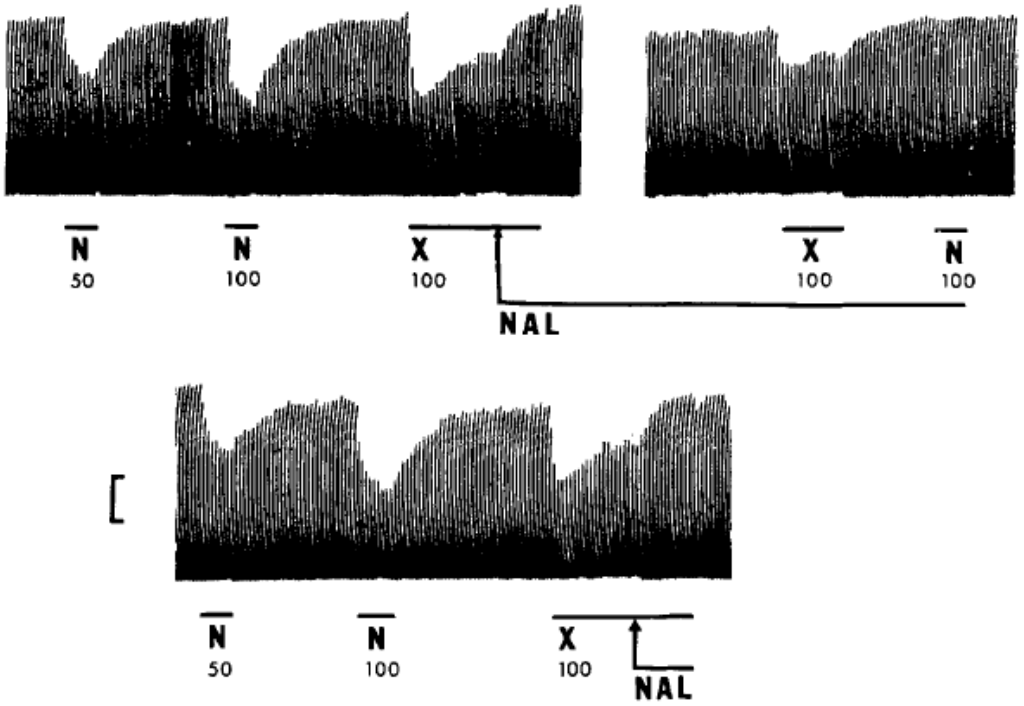
Unit for Research on Addictive Drugs, Marischal College, University of Aberdeen, Aberdeen AB9 1AS (Great Britain)

(Accepted December 4th, 1974)

Mouse Brain Extract

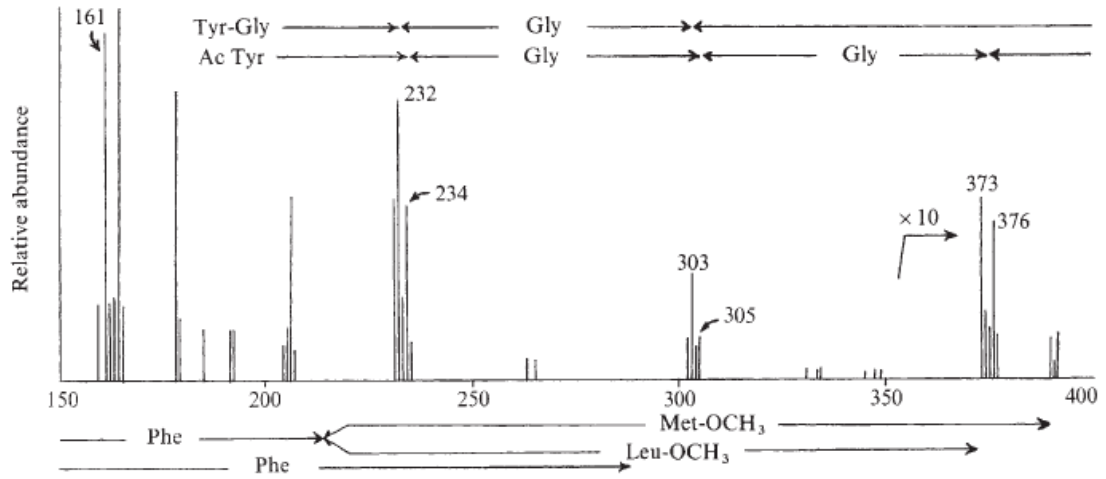
↓

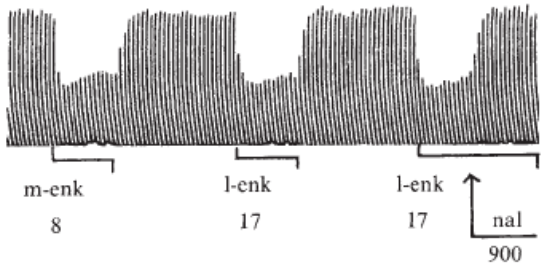
Bioassay
Myenteric Plexus Contraction

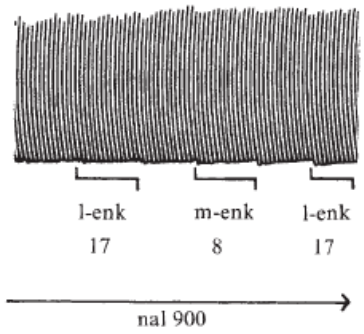


Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity

J. Hughes, T. W. Smith & H. W. Kosterlitz
Unit for Research on Addictive Drugs, Marischal College,
Linda A. Fothergill
Department of Biochemistry, Marischal College, University of Aberdeen, Aberdeen AB9 1AS, UK
B. A. Morgan
Pharmaceutical Division, Reckitt and Colman Ltd, Hull HU8 7DS, UK
H. R. Morris
Department of Biochemistry, Imperial College, London SW7 2AZ, UK







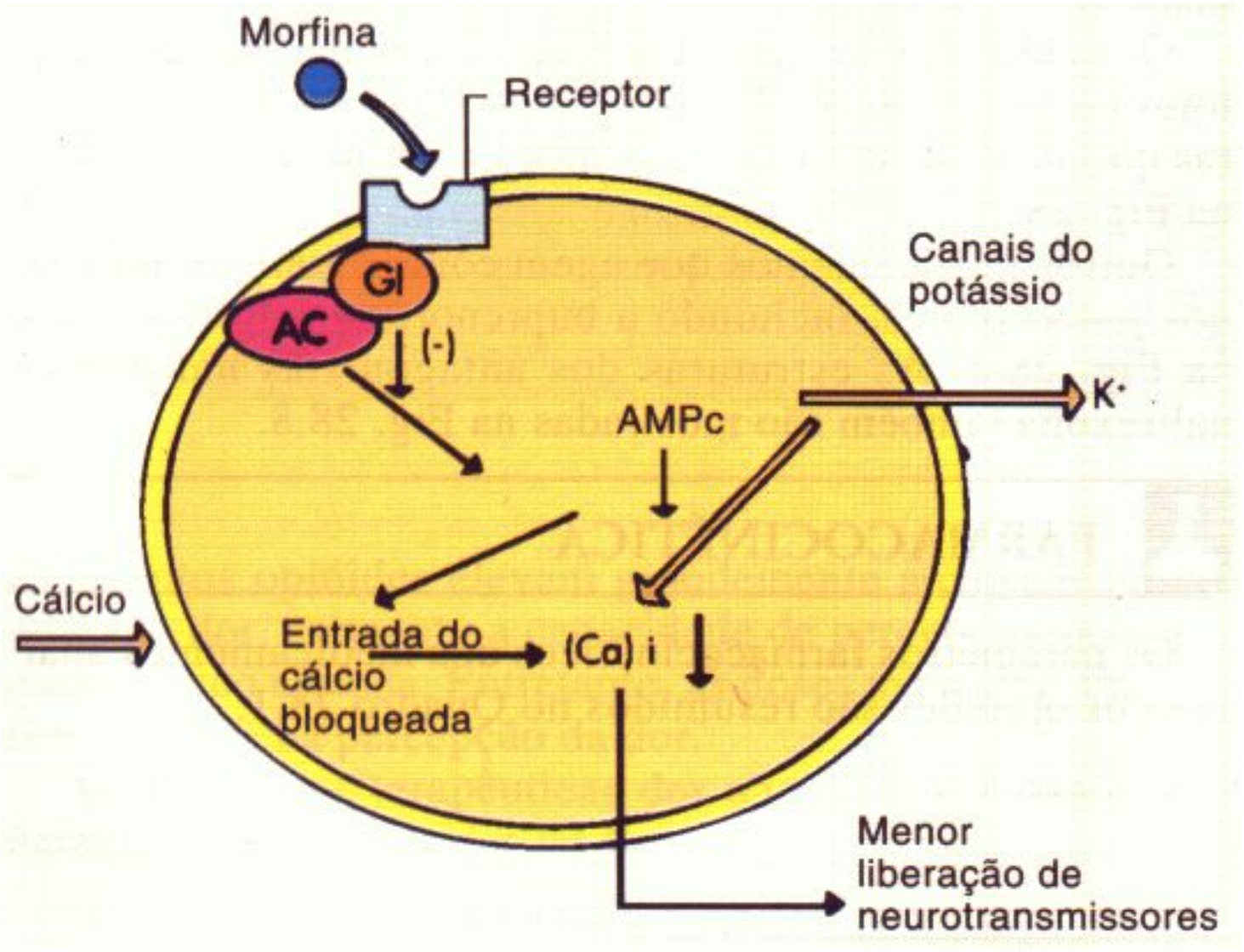
Identification of two pentapeptides

OPIÓIDES ENDÓGENOS

Table 1 Endogenous opioid peptides

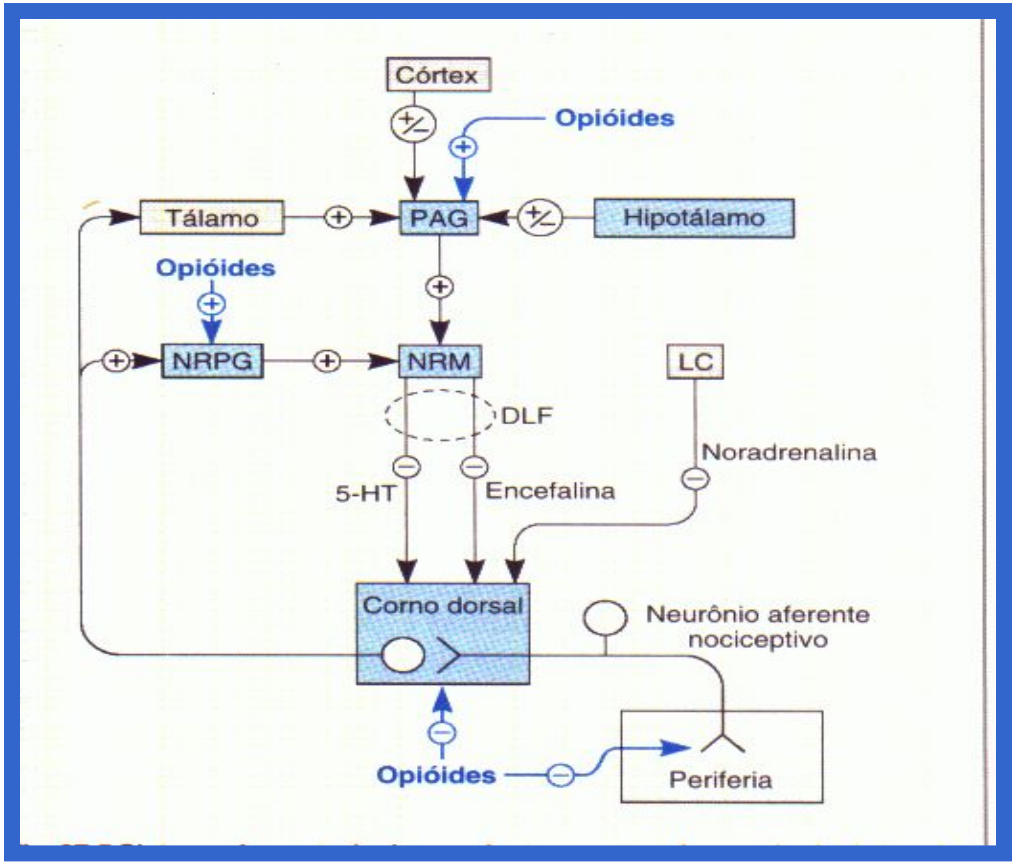
Precursor	*Opioid peptide product*	*Amino acid sequence*
Pro-enkephalin	[Met]-enkephalin	**YGGFM**
	[Leu]-enkephalin	**YGGFL**
		YGGFMRF
		YGGFMRGL
	Peptide E	**YGGFM**RRVGRPEWWMDYQKRYGGFM
	BAM 22P	**YGGFM**RRVGRPEWWMDYQKRYG
	Metorphamide	**YGGFM**RRVNH_2
Pro-opiomelanocortin	β-Endorphin	**YGGFM**TSEKSQTPLVTLFKNAIIKNAYKKGE
Prodynorphin	Dynorphin A	**YGGFL**RRIRPKLKWDNQ
	Dynorphin A(1–8)	**YGGFL**RRI
	Dynorphin B	**YGGFL**RRQFKVVT
	α-Neoendorphin	**YGGFL**RKYPK
	β-Neoendorphin	**YGGFL**RKYP
Pronociceptin/orphanin-FQ	Nociceptin/orphanin-FQ	FGGFTGARKSARKLANQ
	Endomorphin-1	YPWF-NH_2
	Endomorphin-2	YPFF-NH_2
Prodermorphin and prodeltorphin*	Dermorphin	Y(D)AFGYPS-NH_2
	Deltorphin	Y(D)MFHLMD-NH_2
	Deltorphin I	Y(D)AFDVVG-NH_2
	Deltorphin II	Y(D)AFEVVG-NH_2

MECANISMO DE AÇÃO: AÇÕES CELULARES



DROGAS ANALGÉSICAS OPIÓIDES: LOCAIS DE AÇÃO NO SISTEMA NOCICEPTIVO

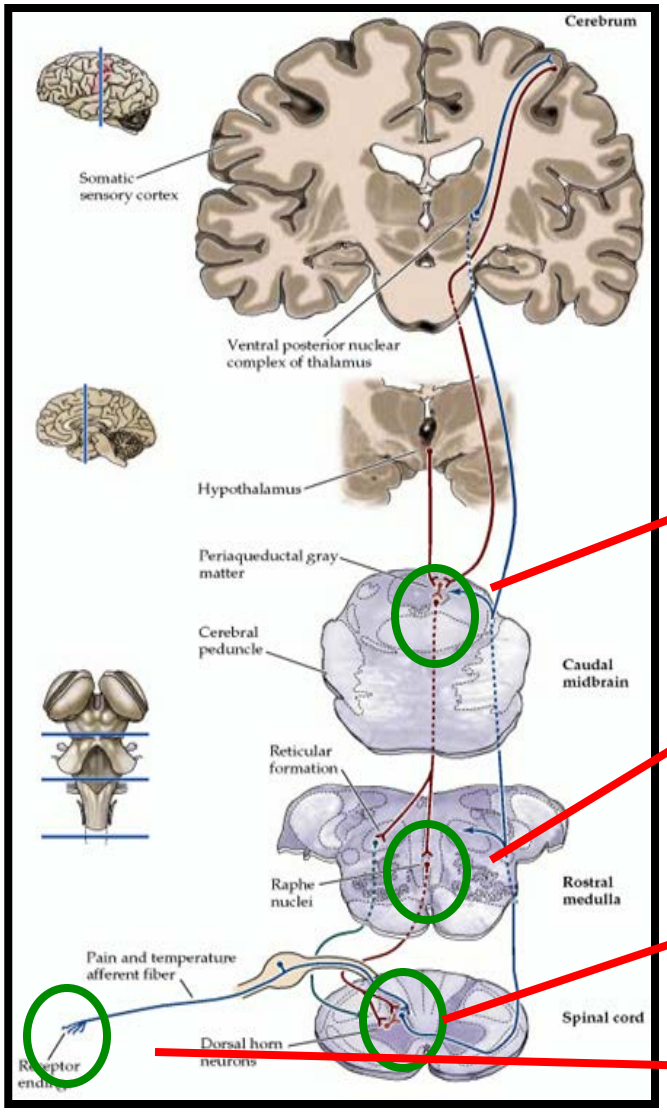
Componente sensorial da dor.



Componente afetivo, motivacional da dor. Efeito sobre estruturas límbicas (Núcleo acumbens (DA), amigdala),

Farmacologia dos Opióides

ANALGESIA



MURFIN e col., 1976: **Microinjeção de Opióides**

LIEBESKIND e col., 1973: **Estimulação da SCP**

Analgesia

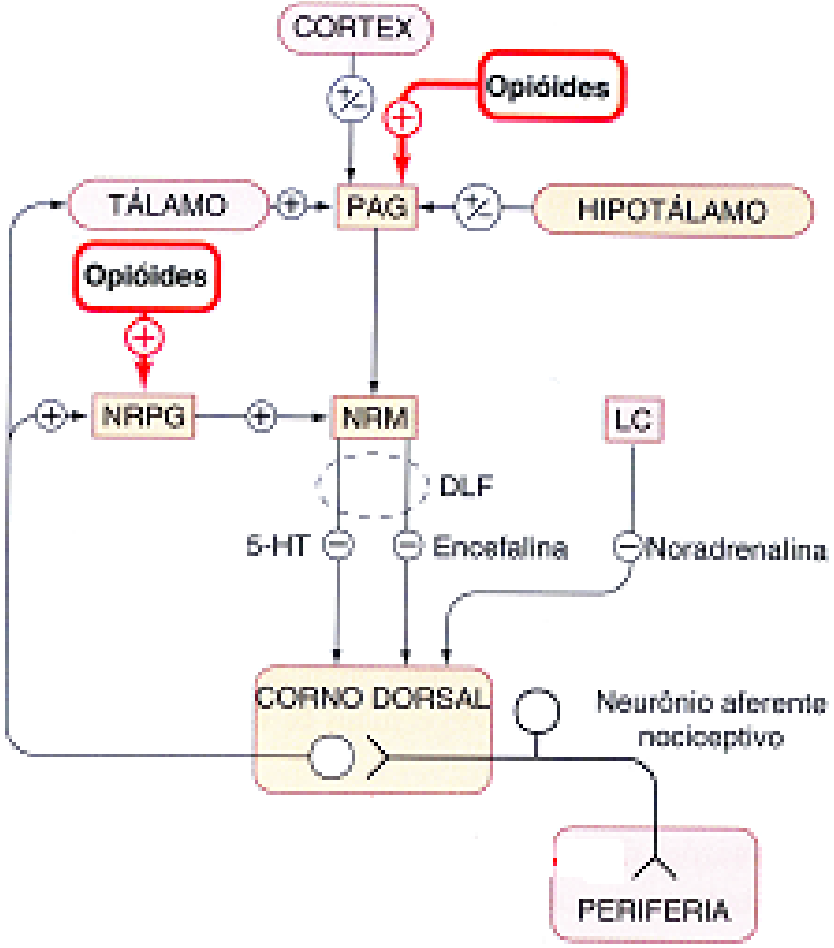
Substrato Neural Comum

YAKSH, 1980; BASBAUM &. FIELDS. 1984: **SCP → RVM**

JESSEL & IVERSEM, 1977: **Encefalinas inibem as aferências primárias Aδ e C**

Ferreira, 1979: **Opiodes apresentam efeito periférico**

1. Ação nas vias descendentes inibitórias da dor produz analgesia.

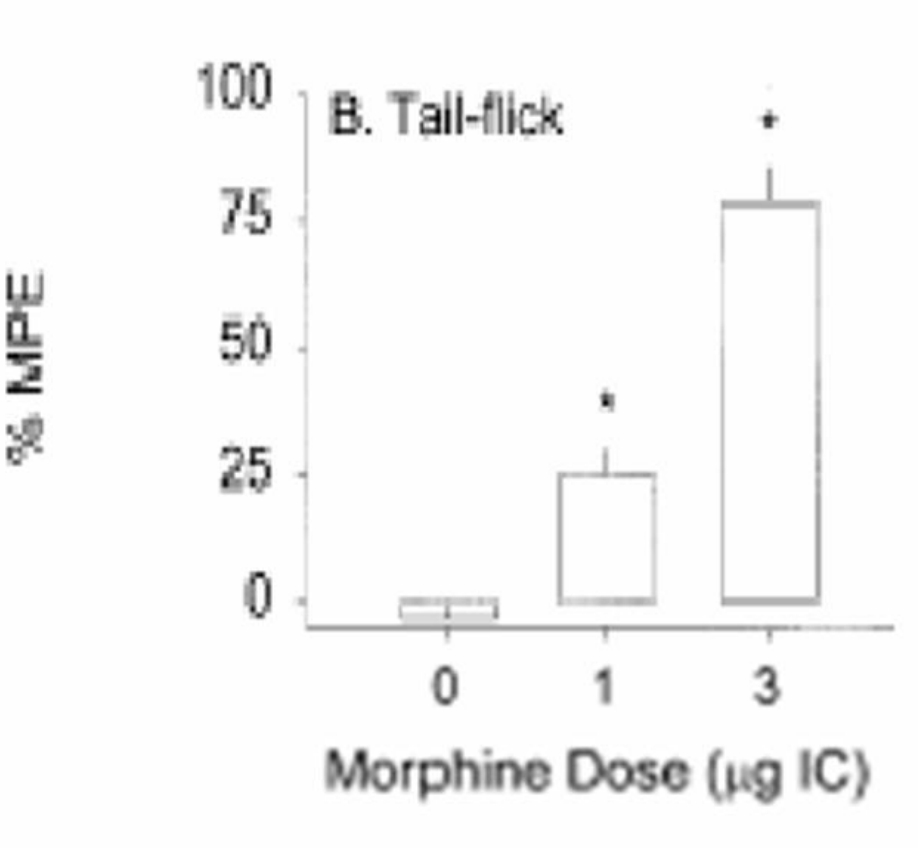


Inibição de neurônios GABAérgicos, que inibem a via descendente da dor.

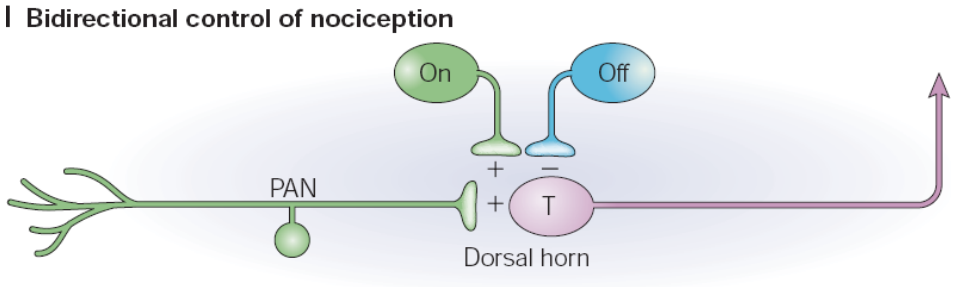
- **Essa via é capaz de inibir a transmissão nociceptiva na região dorsal da medula.**

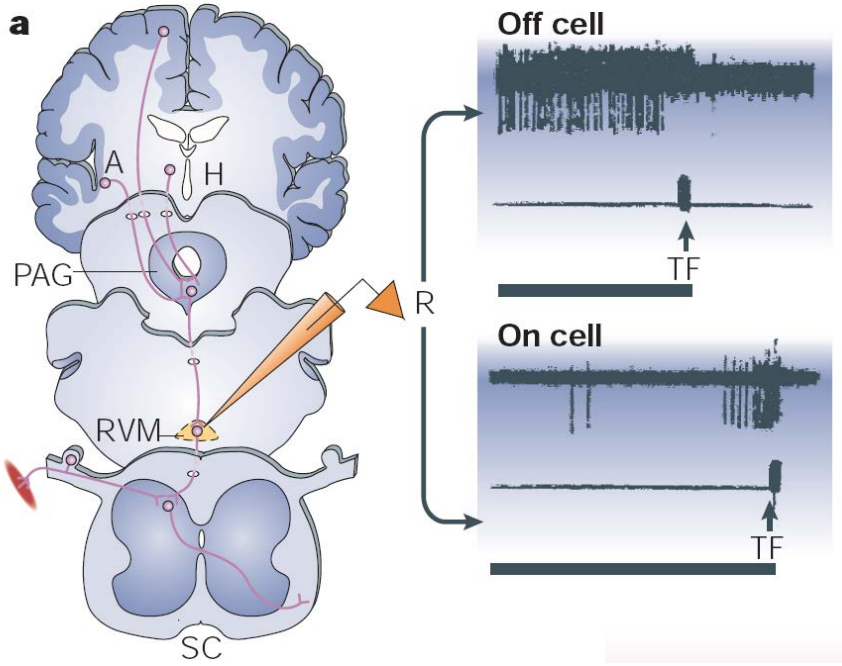
Basbaum and Fields, 1973 PNAS

Analgesia induzida pela microinjeção de morfina na SCP em ratos



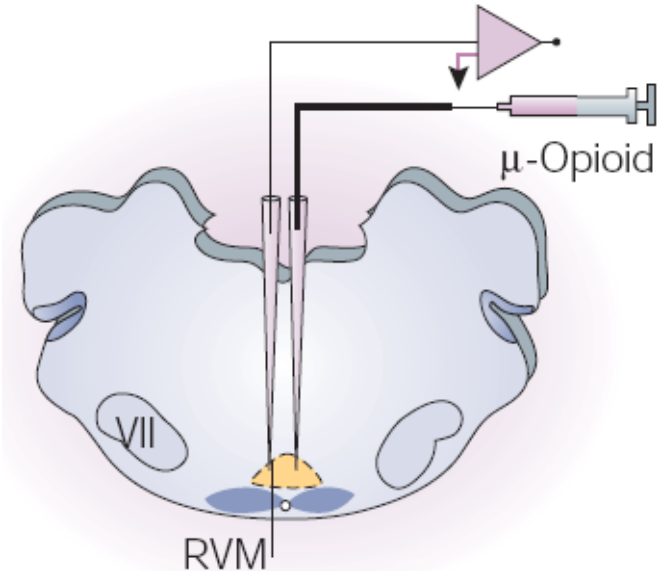
Estimulação das Vias Descendentes: Hipótese das células "On/Off“

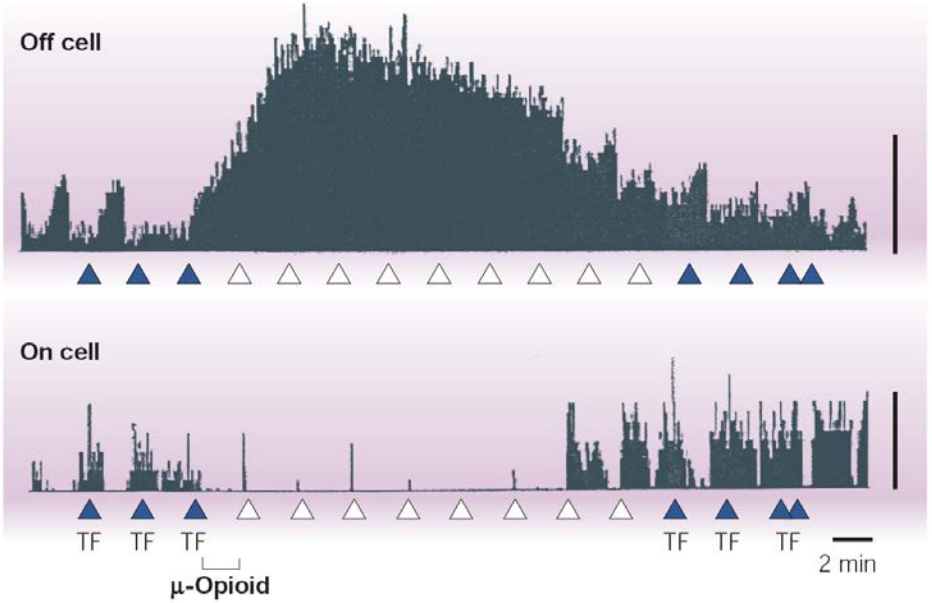




Estimulação das Vias Descendentes: Hipótese dos neurônios "On/Off“

Administração direta de DAMGO no RVM

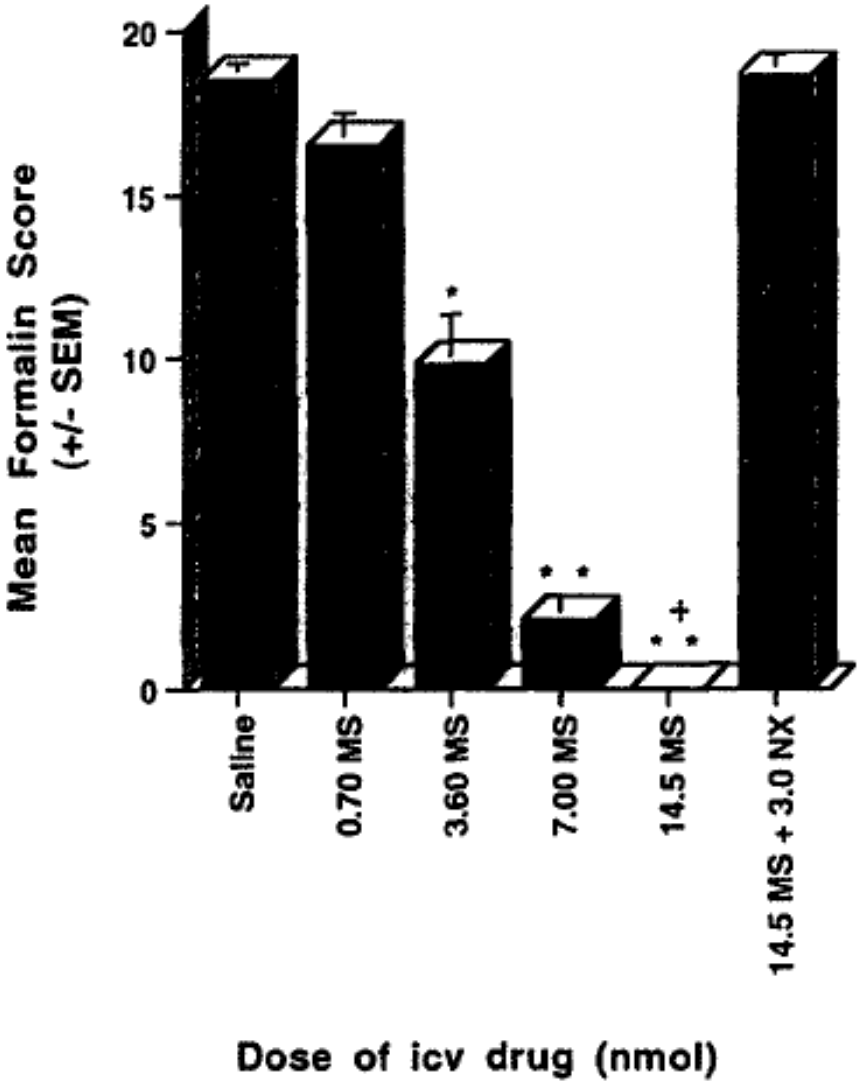


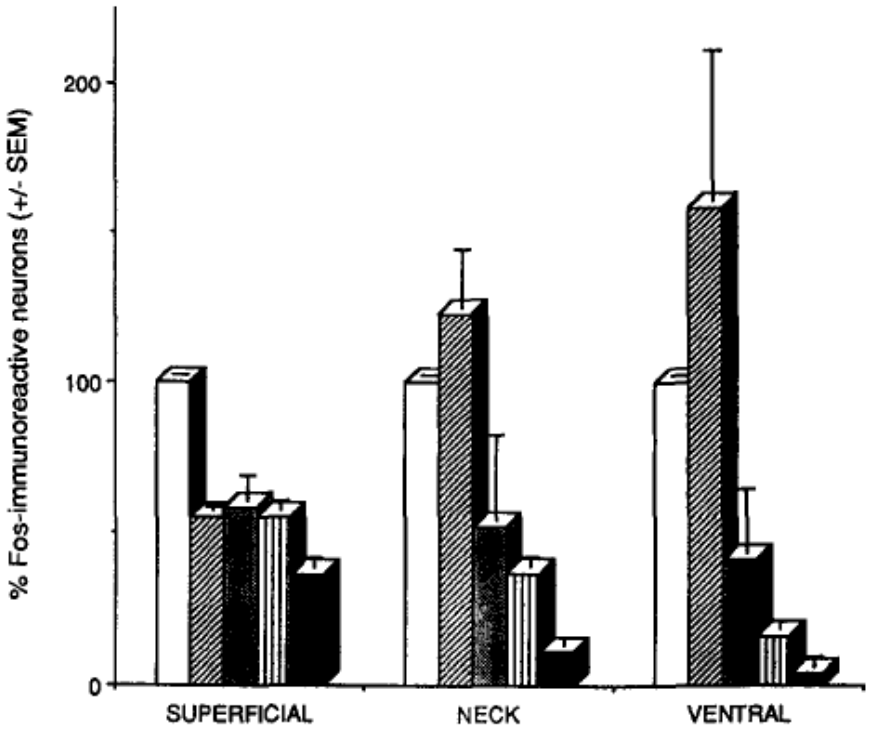


Opióides inibem neurônios On e ativam neurônios Off

Neuroscience Vol. 63, No. 1, pp. 279–288, 1994

Analgesia induzida pela morfina supraspinal: efeito na entrada do estímulo nociceptivo espinal

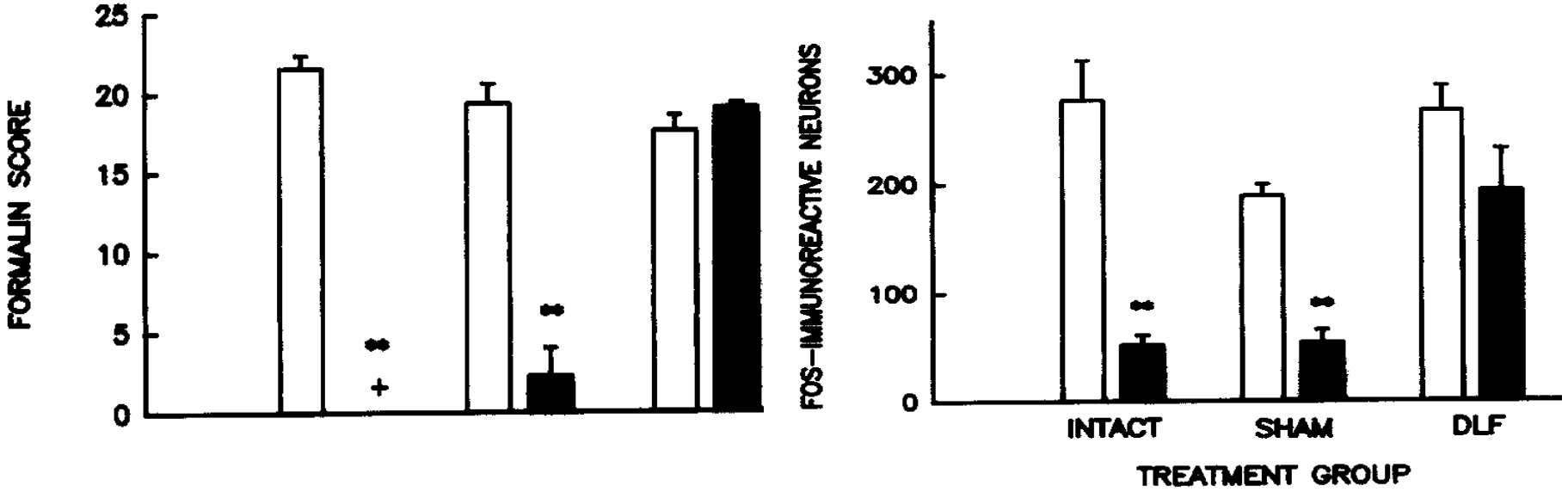




Spinal cord Fos-Expression

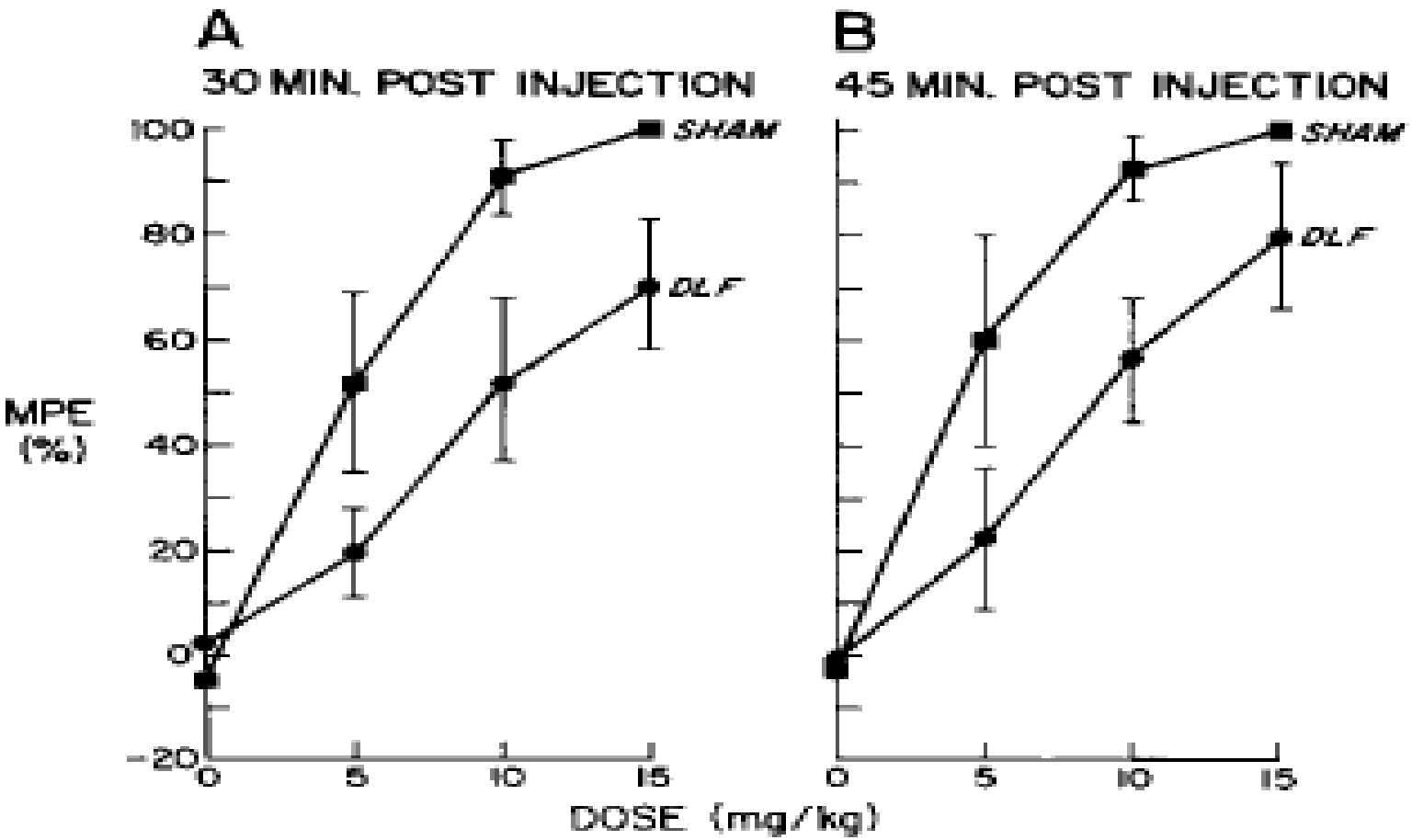
Pain, 65 (1996) 9–15

Analgesia induzida pela morfina supraspinal depende da ativação do controle descendente



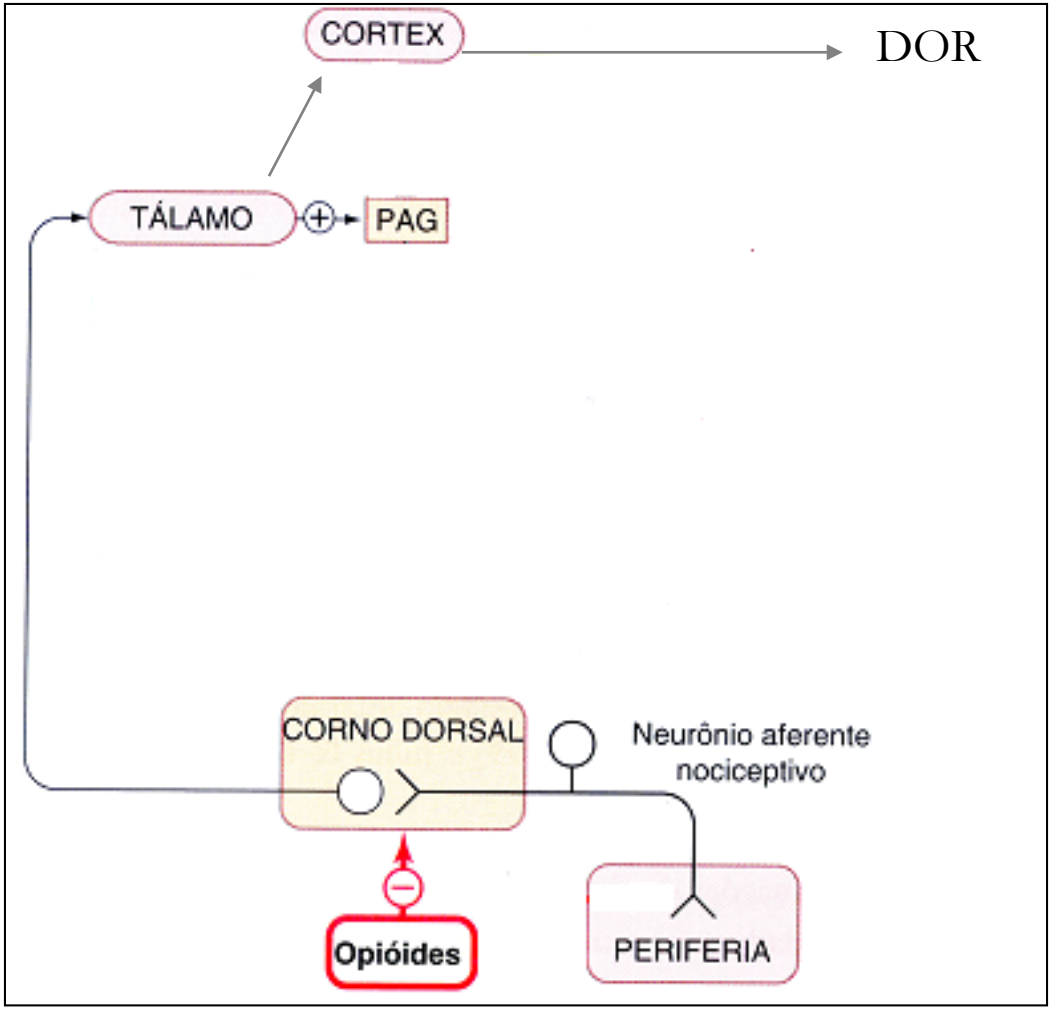
Neuroscience Vol. 42, No. 3, pp. 617–628, 1991

Analgesia induzida pela morfina sistêmica: efeito supraespinal e espinal

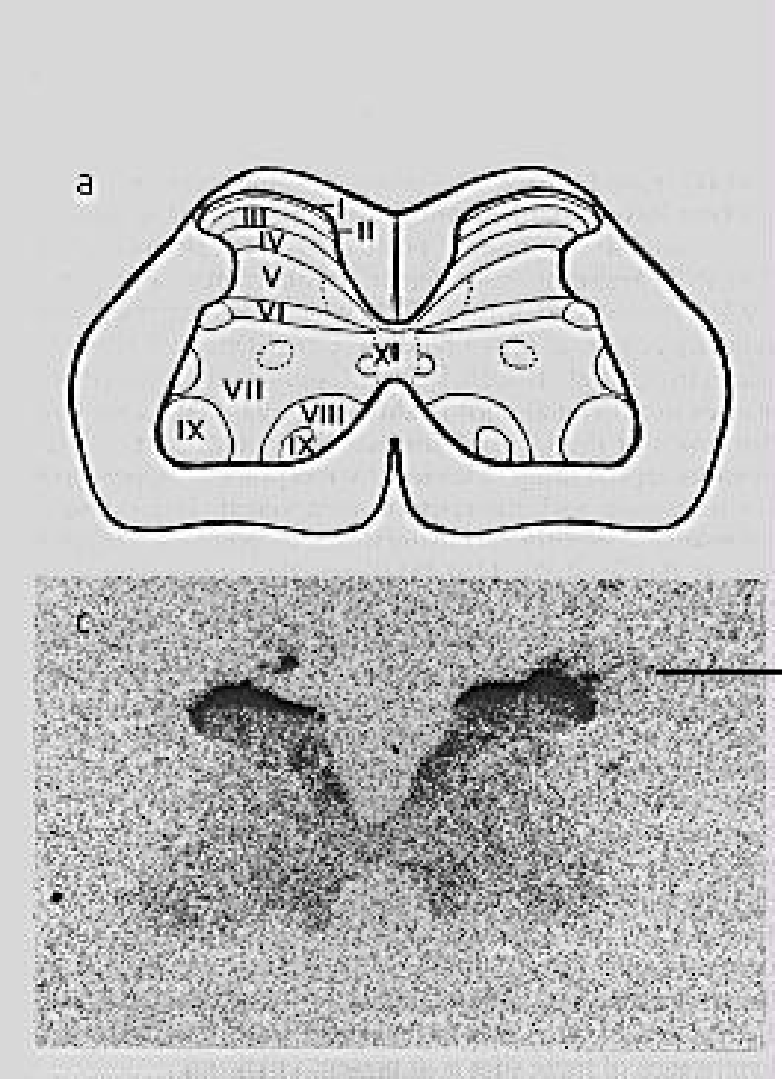


Brain Research, 188 (1980) 487–498

2. Efeito espinal: inibem a liberação de NTS excitatórios e hiperpolarizam neurônio de segunda ordem.



Receptores opióides na medula espinal

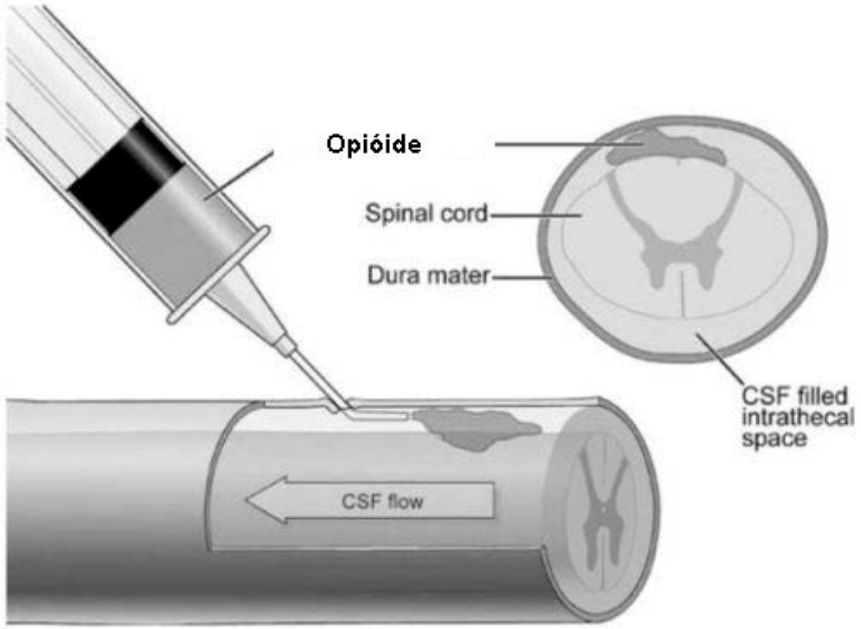


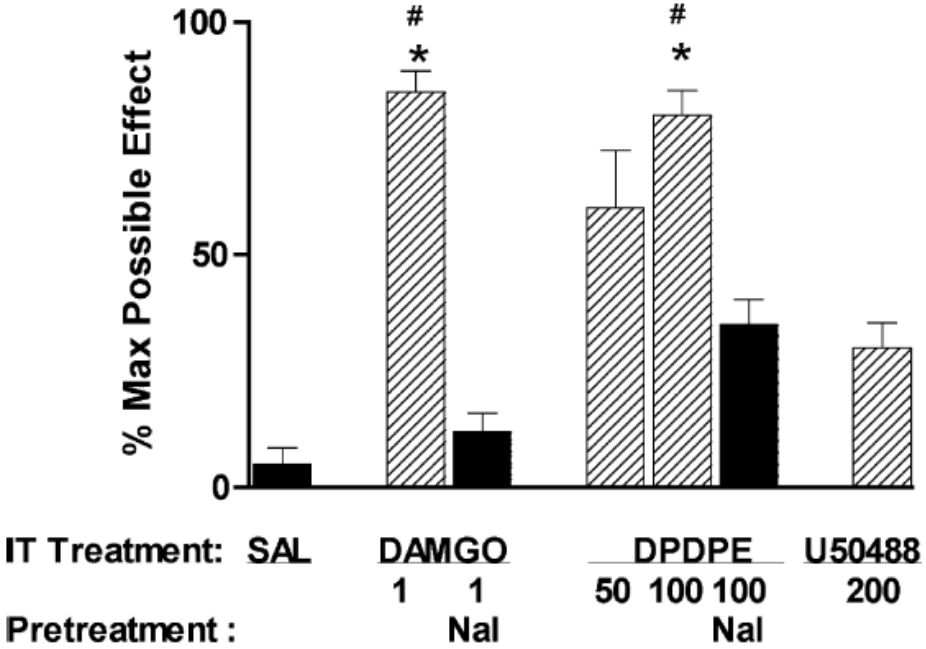
Morris & Herz, 1987

Laminas superficial

INIBIÇÃO DAS VIAS ASCENDENTES: MEDULA SPINAL

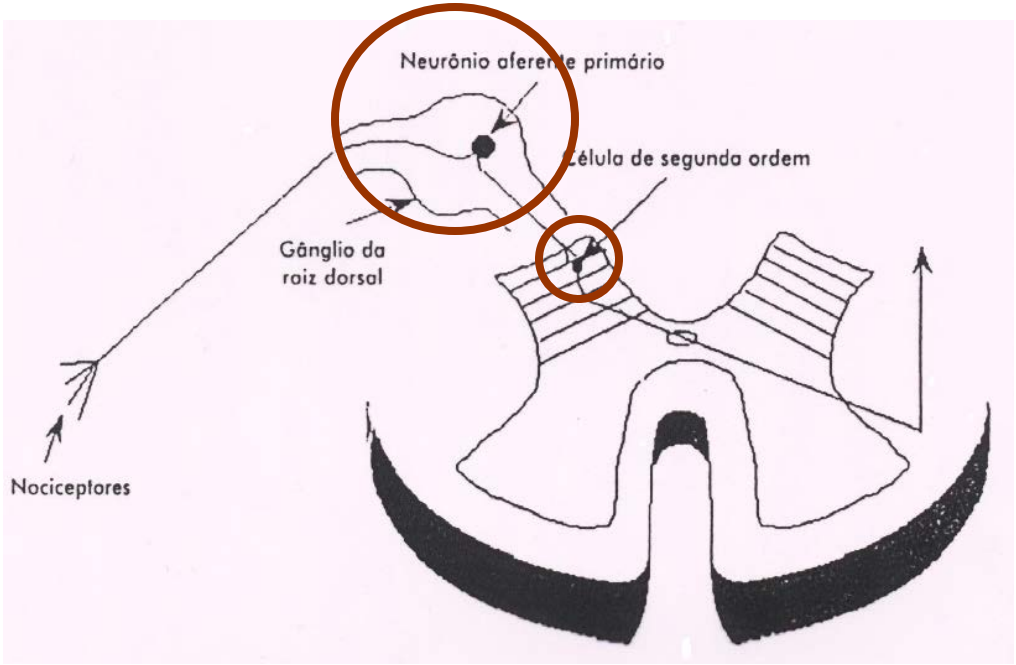
Injeção intratecal

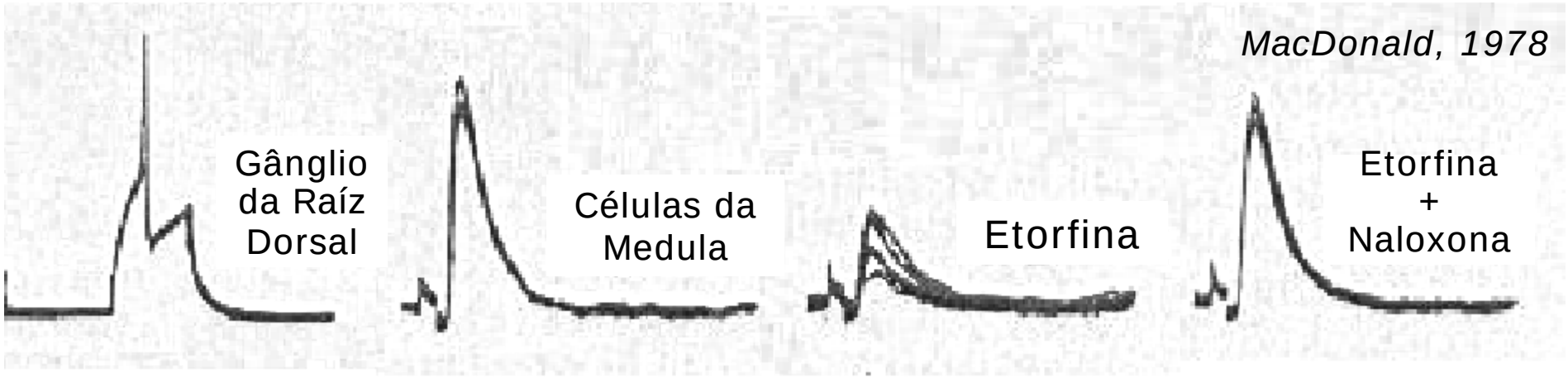




Kondo et al, 2005

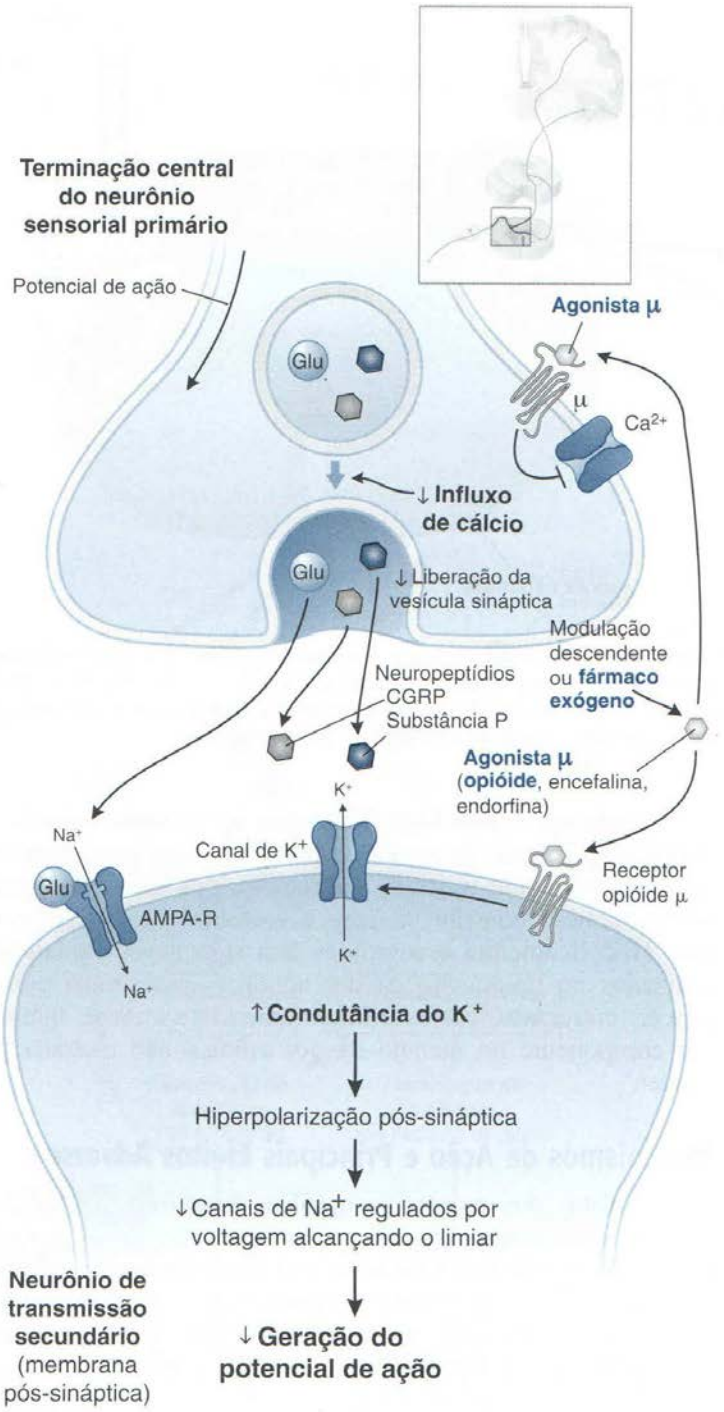
Inibição das Vias Ascendentes





MacDonald, 1978

INIBIÇÃO DAS VIAS ASCENDENTES: MEDULA SPINAL



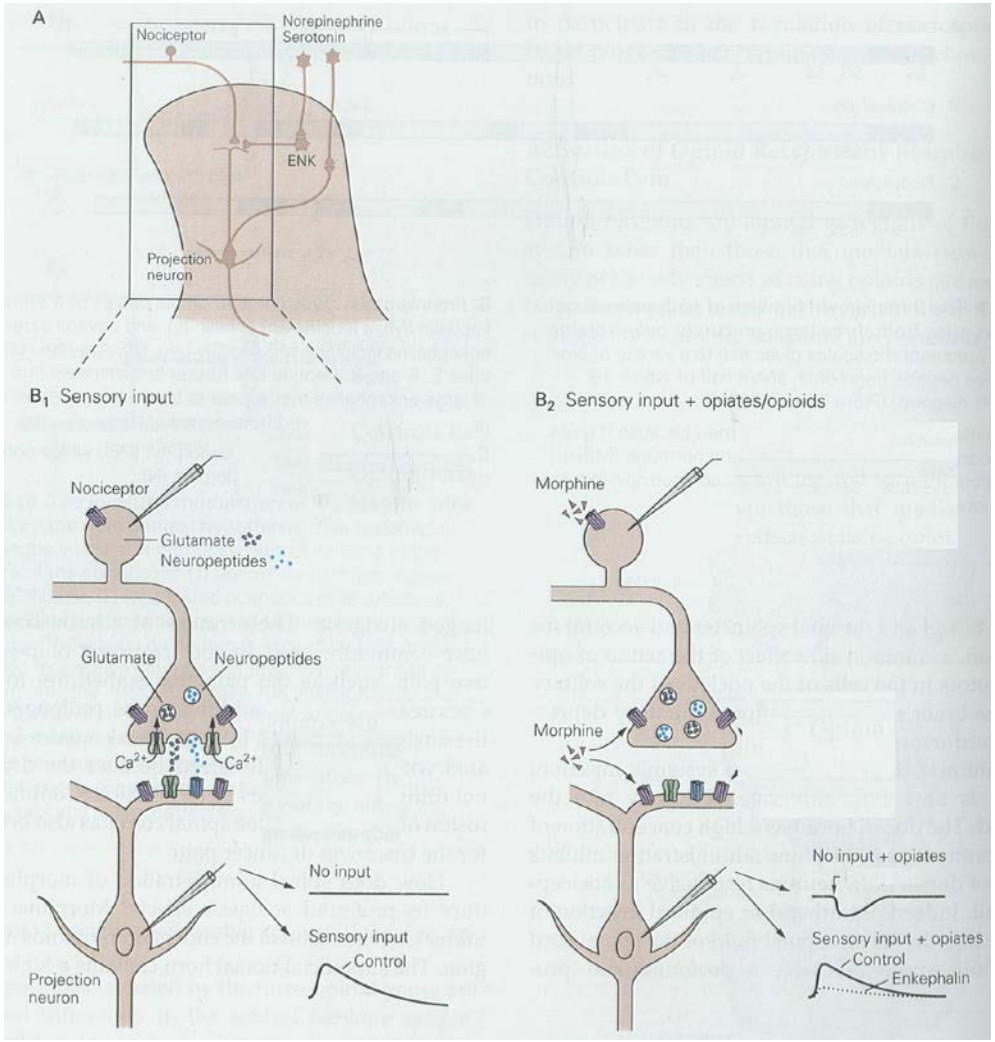
1) Efeito pré-sináptico:

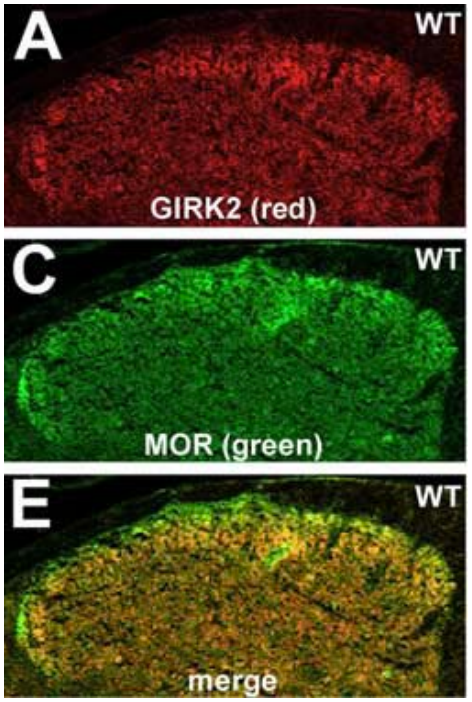
Reduzem a liberação de neurotransmissores (Inibe) Canais de Ca^{++}

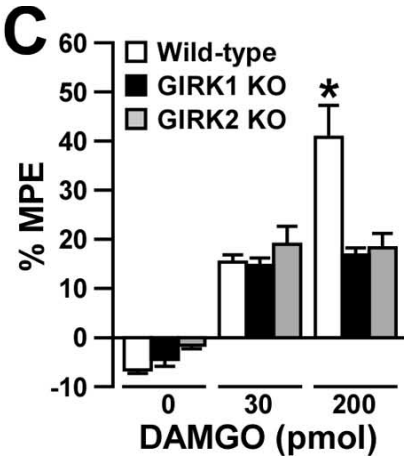
2) Efeito pós-sináptico:

Hiperpolarização da fibra pós-sináptica (Ativa Canais de K+)

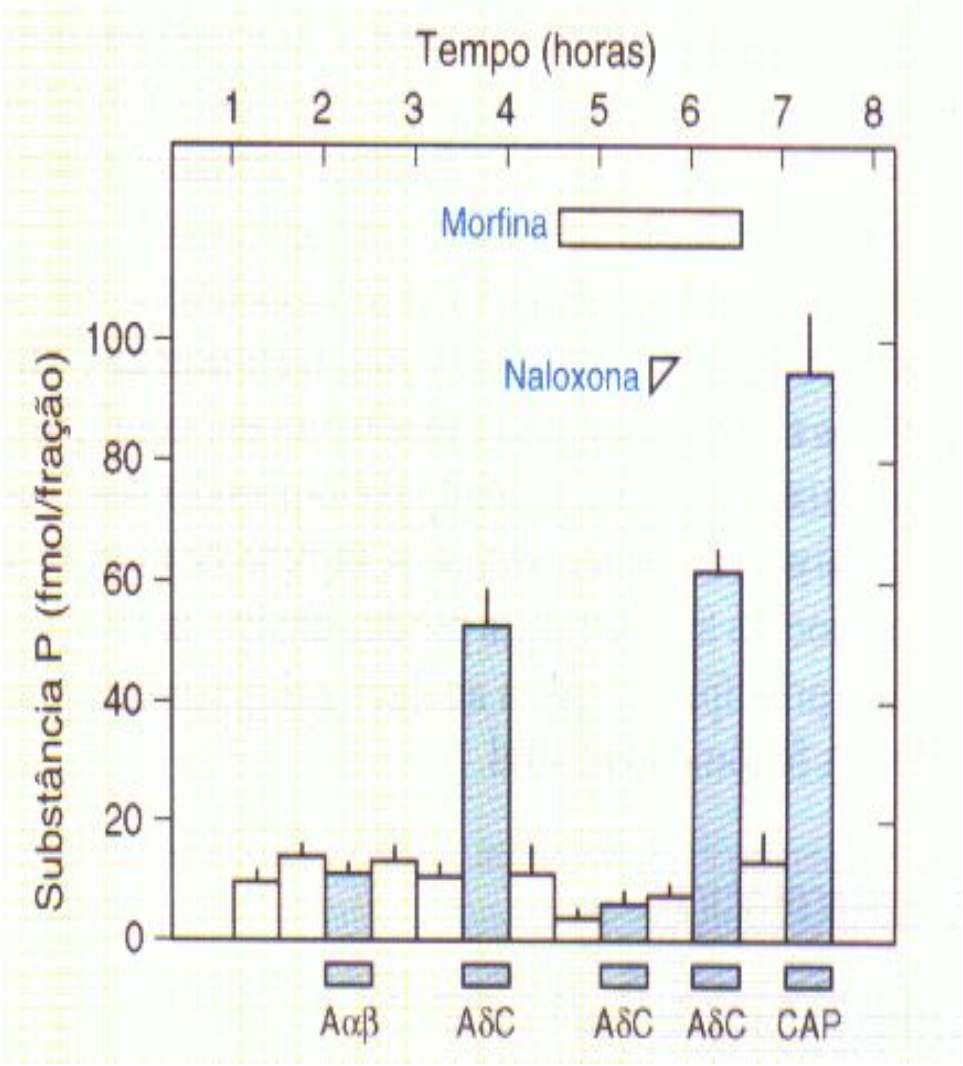
Inibição da sinapse na medula: hiperpolarização do neurônio de segunda ordem: abertura de canais GIRK



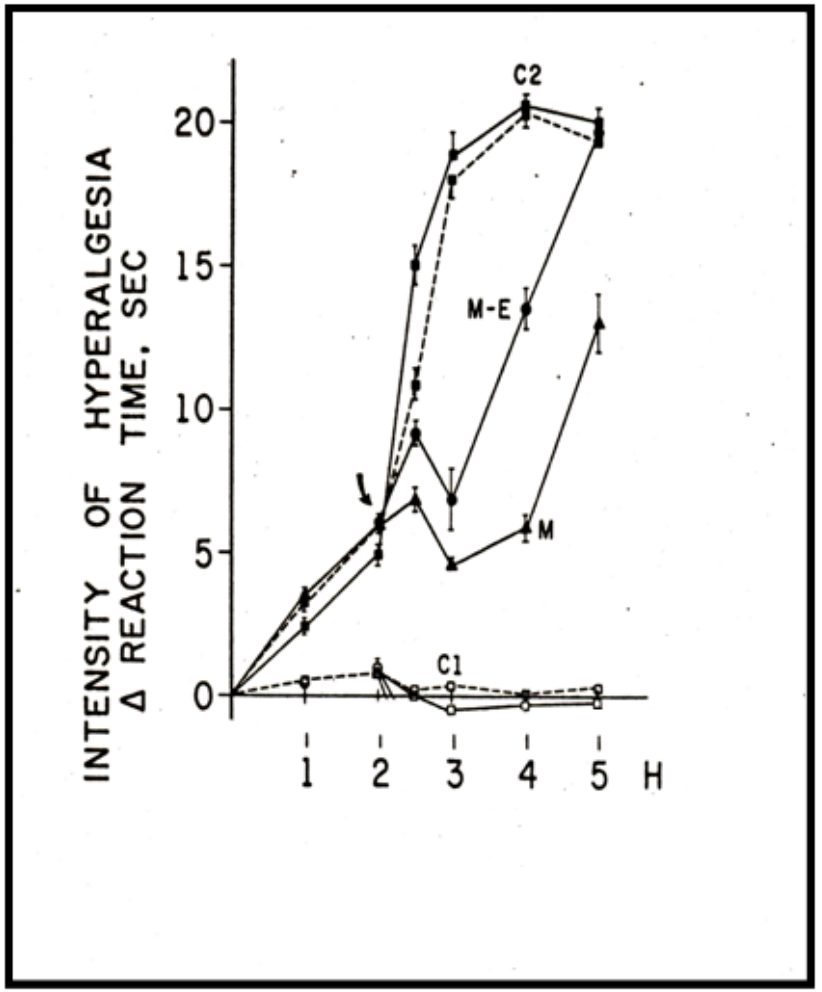




Efeitos da Morfina sobre a via nociceptiva: Inibição da liberação de neurotransmissor

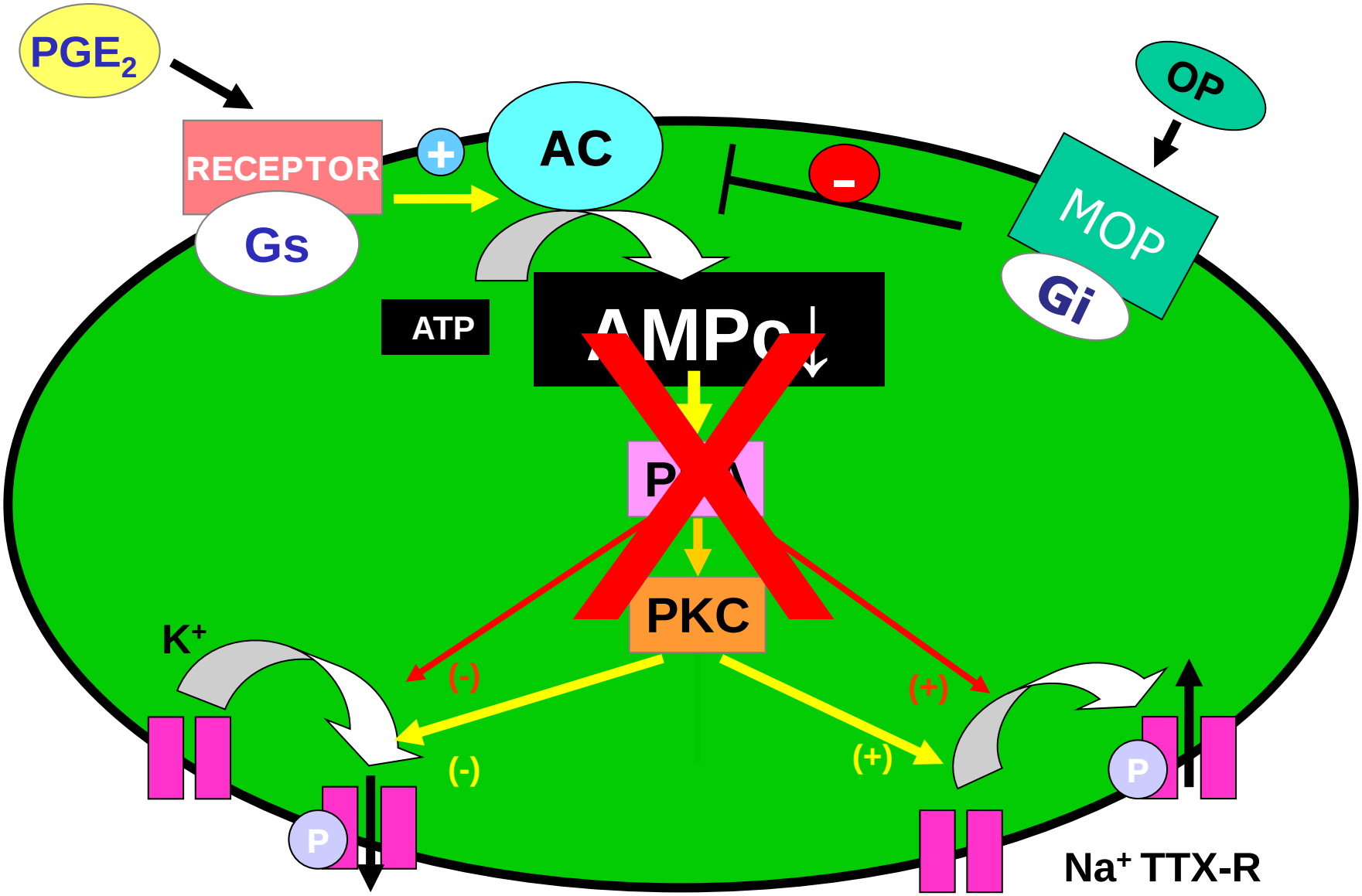


3. Inibição do neurônio aferente primário que conduz a informação nociceptiva.

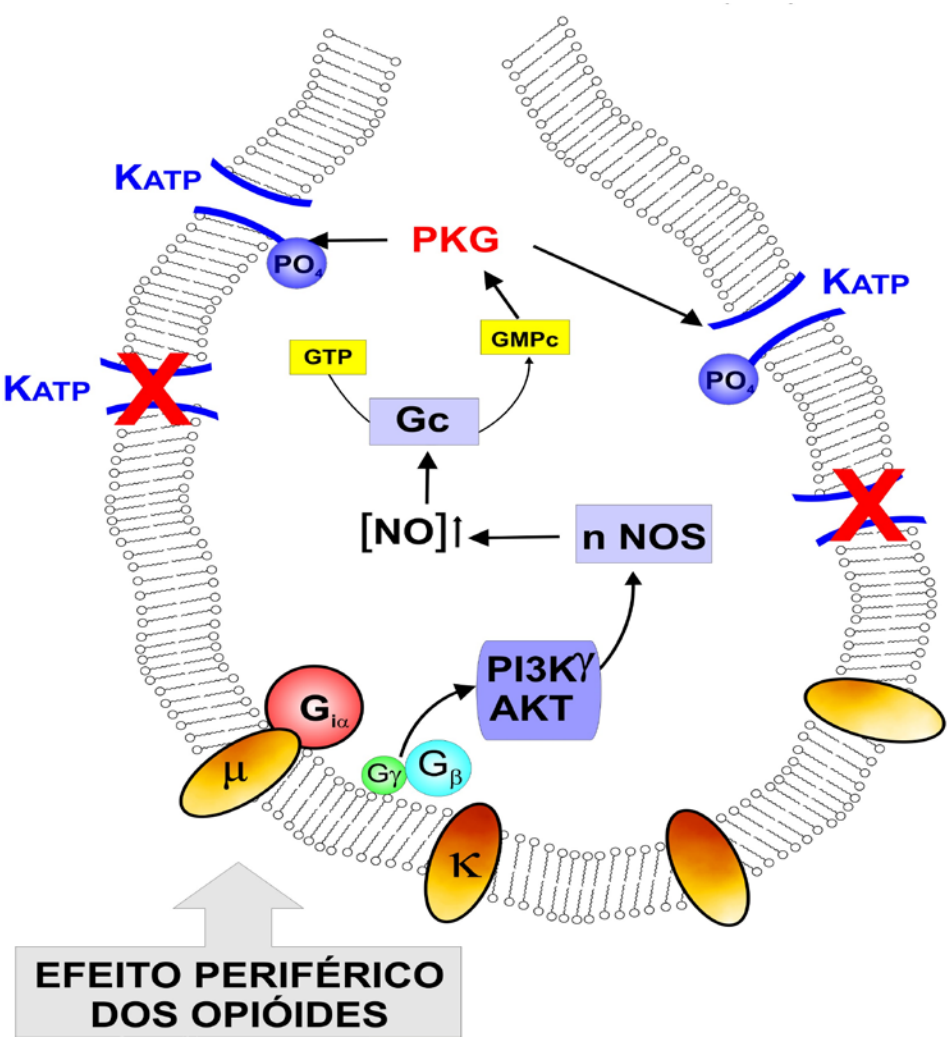


FERREIRA & NAKAMURA, Prostaglandins. 1979.

INIBIÇÃO DA ADENILATO CICLASE: MECANISMO DO EFEITO PERIFÉRICO DOS OPIÓIDES



Mecanismo: hiperlarização do neurônio aferente primário



Cunha TM, PNAS 2008

USO CLÍNICO DE ANALGÉSICOS OPIÓIDES

Tratar vários tipos de dores;

Abordagem progressiva (AINES ⇒ suplementando com analgésicos opióides fracos e a seguir por opióides fortes);

Opióides fortes ⇒ [injeção (morfina, fentanil)] ⇒ dor severa aguda- Pós-operatória, pós-traumática;

Opióides fortes ⇒ via oral, intratecal, epidural ou subcutânea ⇒ dor severa (câncer);

ESCADA ANALGÉSICA - OMS

PRINCIPAIS OPIÓIDES DE INTERESSE CLÍNICO

Morfina “protótipo da classe” Dor aguda e crônica

Codeína Dor crônica e Antitussígeno

Meperidina Dores agudas e crônicas

Nalburfina Dores agudas e crônicas

Fentanil Dor aguda e coadjuvante na anestesia

Metadona e Buprenorfina Dor crônica - Efeito prolongado (retirada)

Naloxona – reversão coma e depressão respiratória. Precipita SA

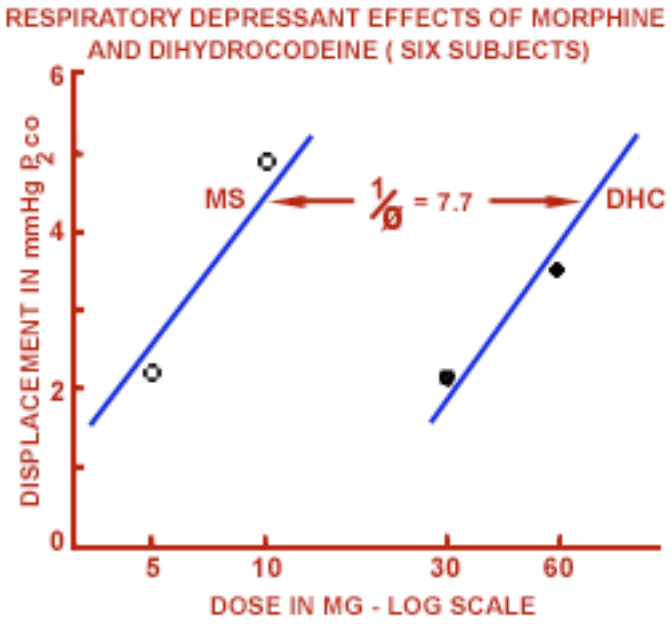
Capacidade de ligação dos opióides aos receptores	μ	δ	κ
Morfina	+++	+	++
Codeína	+	+	+
Metadona	+++		
Etorfina	+++	+++	+++
Fentanil	+++		
Buprenorfina	Agonista Parcial		--
Naloxona	---	-	--
Naloxonazine	---	-	-

Goodman & Gilman. 10ª Ed.

Efeitos adversos

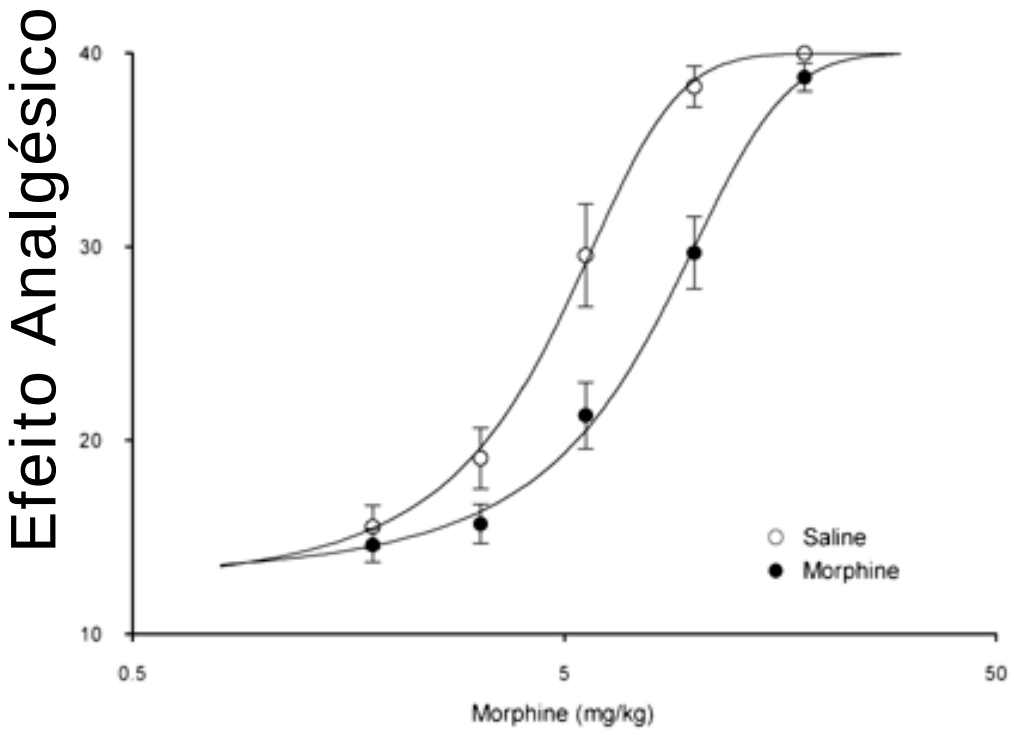
Depressão Respiratória

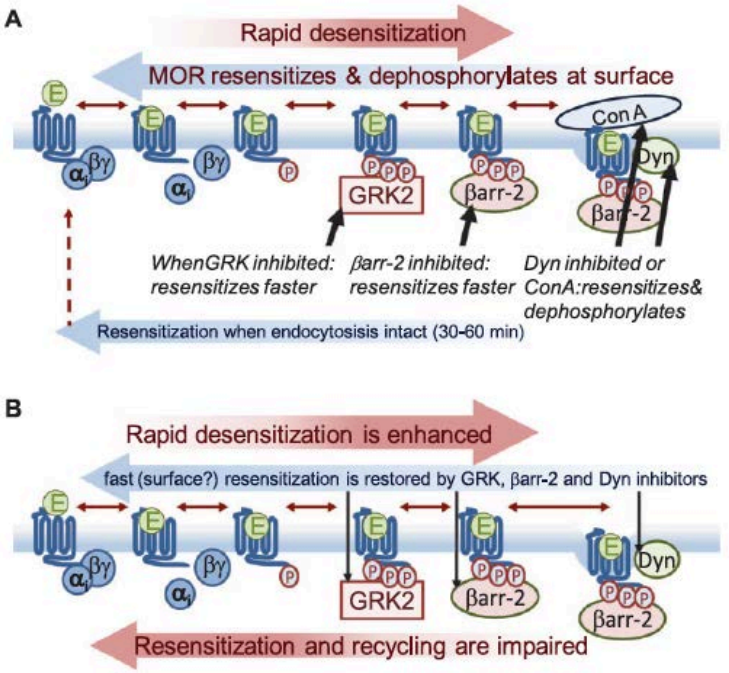
- Diminuição da responsividade ao PCO2 (centros respiratórios do tronco cerebral).



Opióides Tolerância

- **é a diminuição do efeito da droga com administrações repetidas.** *Goodman & Gilman. 10ª Ed.*





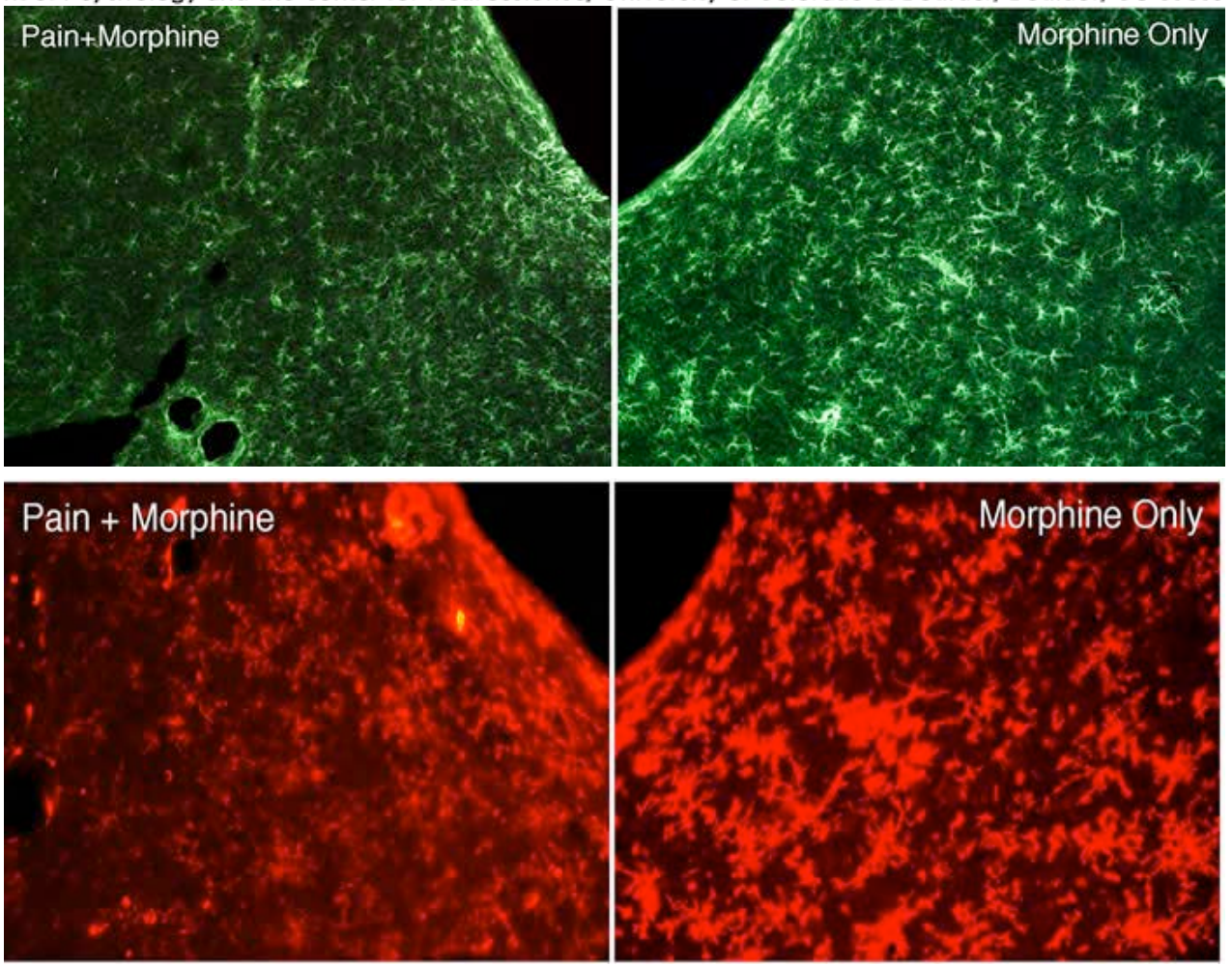
British Journal of Pharmacology (2012) **165** 1704–1716

Review TRENDS in Neurosciences Vol.28 No.12 December 2005

Glia: novel counter-regulators of opioid analgesia

Linda R. Watkins, Mark R. Hutchinson, Ian N. Johnston and Steven F. Maier

Department of Psychology and the Center for Neuroscience, University of Colorado at Boulder, Boulder, CO 80309-0345, USA



Microglia

Astrócitos

Dependência

Complexas mudanças no ajuste homeostásico do organismo – retirada brusca do medicamento causa um distúrbio na homeostasia.

Física: relacionada à tolerância – síndrome de abstinência

Psicológica: Desejo mórbido pela droga

Dependência Física

Síndrome de Abstinência

interrupção abrupta após administração crônica do opióide:

Ansiedade
Suplica pela droga
Lacrimejamento
Rinorréia

Estagio 1

(2-36h)

Midriase
Irritabilidade
Distúrbio de sono
Tremor
Sudorese
Calafrios

Estagio 2

(12-72h)

Náuseas, Vômitos
Dores abdominais
Insonia severa

Estagio 3

(36-72h)

Dependência Química

Pain 129 (2007) 355–362

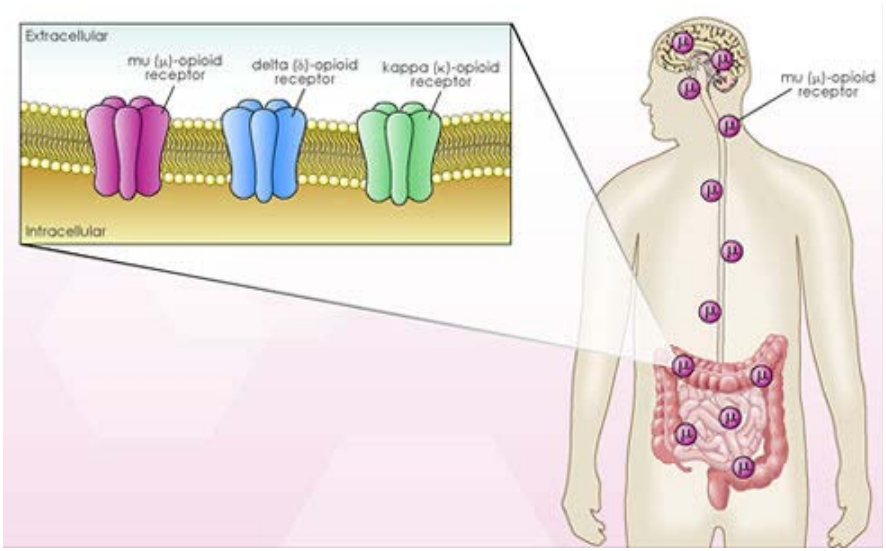
PAIN

www.elsevier.com/locate/pain

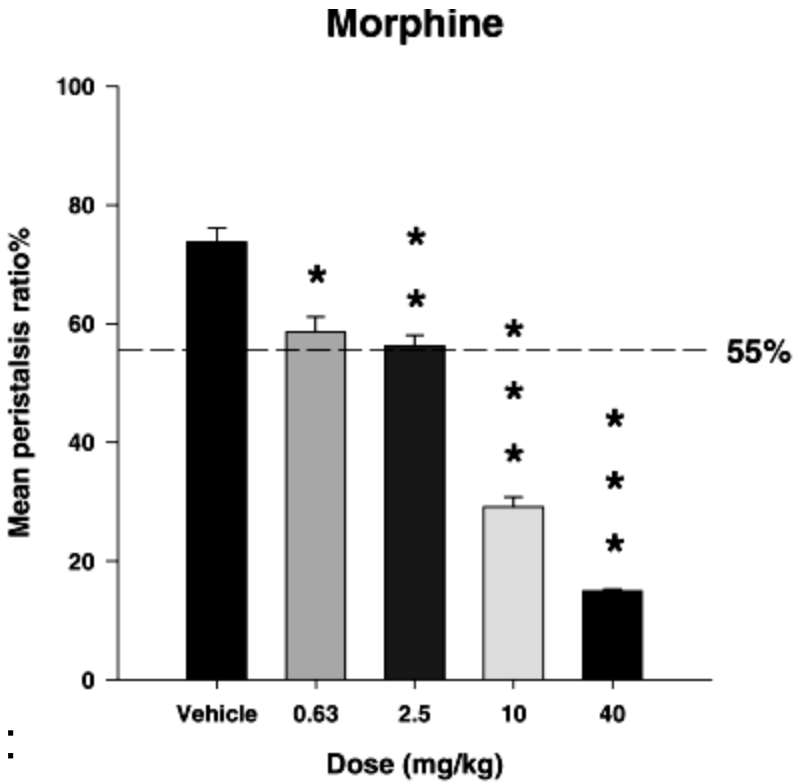
Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain

Mark J. Edlund [a,b,*], Diane Steffick [a,b,c], Teresa Hudson [a,b], Katherine M. Harris [d], Mark Sullivan [e]

Trato Gastrointestinal: constipação



Receptores **μ** e **κ** presentes no TG: inibem peristaltismo



Gallantine, Elizabeth L. & Meert, Theo F. 2005

Mecanismos: Inibem a liberação de neurotransmissores (Ach) envolvidos na indução de motilidade intestinal

Metil-Naltrexona (Relistor) antagonista opióides periférico

Diminui efeitos colaterais (constipação)

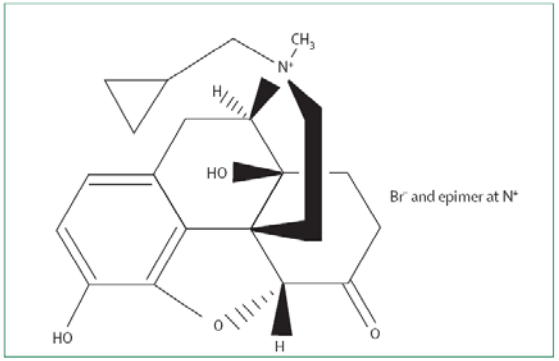
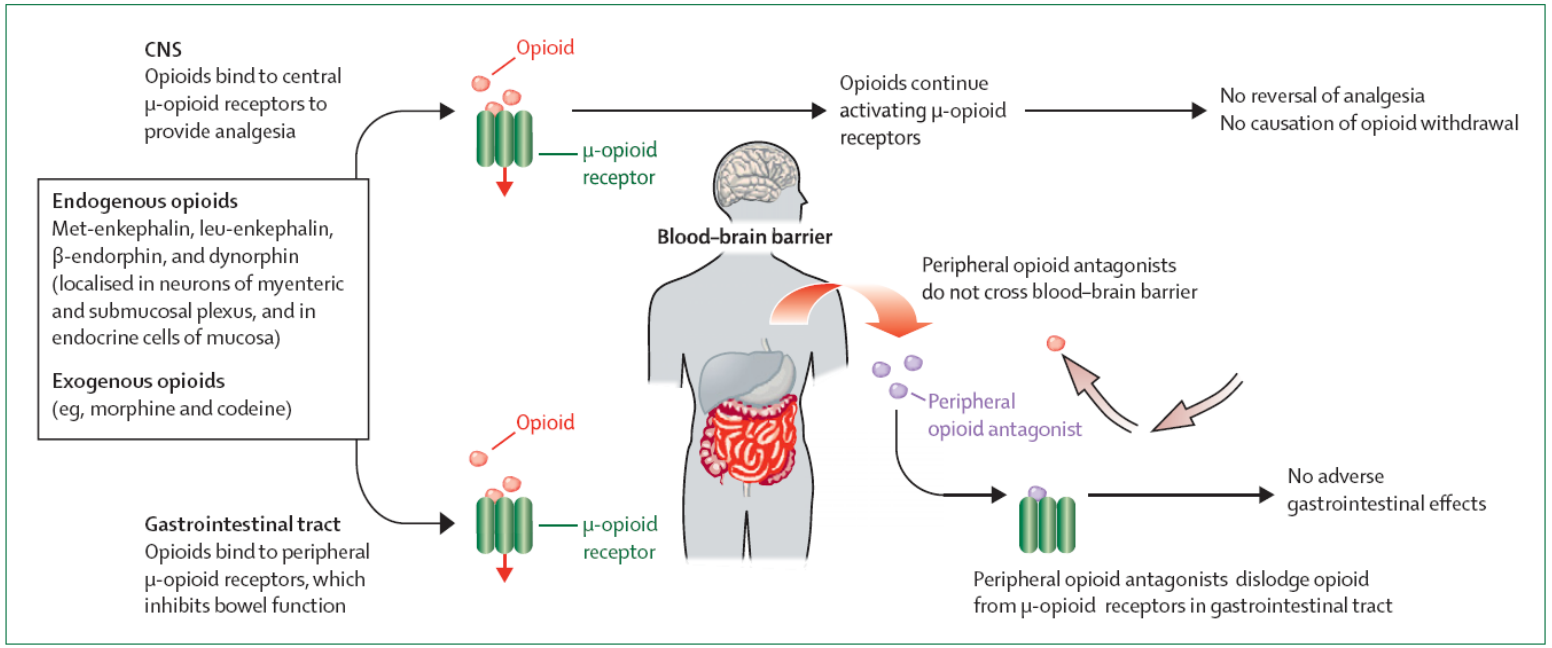


Figure 2: Chemical structure of methylnaltrexone bromide
Structure taken from Martindale.

Amina quaternária



Efeitos adversos

Sistema Nervoso Central

Sedação: Afeta funções corticais → dificuldade concentração - sonolência.

Náusea e Vômitos: Estimulação direta zona deflagradora quimiorrecetora para êmese (bulbo, área postrema);

Miose: Receptores μ e κ: ação excitatória nervo parassimpático; Sinal de intoxicação importante

*** Euforia:** Elevação do humor, diminui ansiedade → sentimento de tranquilidade.

Disforia: ansiedade desagradável e desânimo

Efeitos adversos

Pele

- Rubor e alergia → liberação de histamina por degranulação de mastócitos (morfina);

Efeitos cardíacos

- Hipotensão ortostática e desmaio (vasodilatação periférica → histamina);

“Entre os medicamentos que Deus Todo Poderoso se dignou dar ao homem para alívio de seus sofrimentos nenhum é tão universal e tão eficiente quanto o ópio”.

Sydenham, 1680