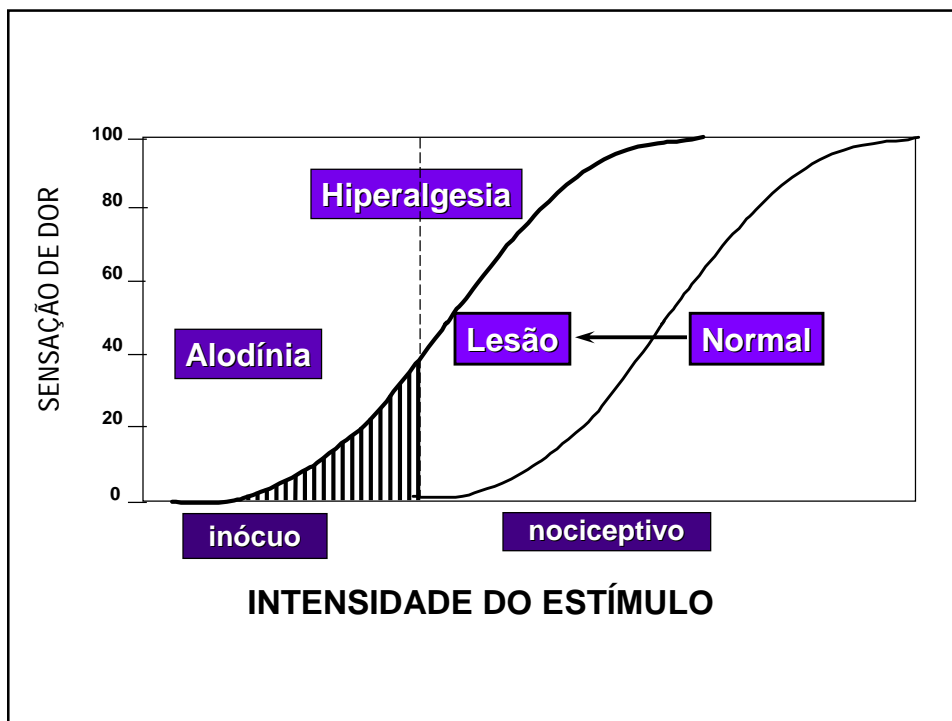


Farmacologia da dor

Prof. Dr. Ricardo M. Oliveira-Filho — rmofilho@usp.br
Dept. Farmacologia — ICB/USP

Definições

1. **Dor** é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada com lesão tecidual real ou potencial.
2. **Dor aguda** é dor de início recente e duração limitada. Há, em geral, uma relação causa-efeito identificável.
3. **Dor crônica** é dor persistente, em geral além do reparo tecidual. A relação causa-efeito nem sempre é identificável.
4. **Estímulo nociceptivo** é estímulo que lesa ou pode potencialmente lesar o tecido.
5. **Nociceção** é o processo de detectar e sinalizar a presença de um estímulo nociceptivo.
6. **Hiperalgisia e Alodínia**: dois conceitos difíceis.
7. **Comportamento de dor** é o que leva um observador treinado a inferir que o paciente está sofrendo dor.
8. **Algógeno** é um mediador químico (usualmente gerado no tecido lesado) que promove comportamento de dor.
9. **Analgésicos** são fármacos ou terapias que eficazmente eliminam ou pelo menos aliviam a sensação de dor.

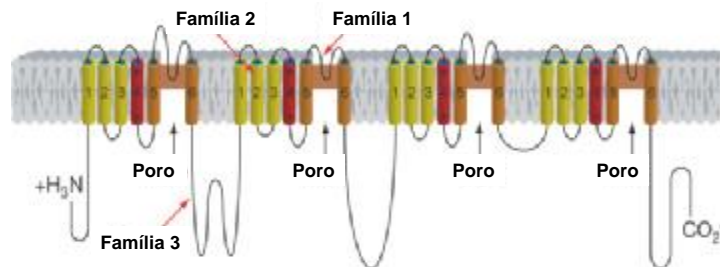


Considerações sobre dor

Natureza protetora da dor

Foram localizadas três famílias paquistanesas, uma com 3 crianças afetadas, outra com 2 e outra com 1 – um total de 6 pacientes portadores da rara condição analgesia congênita, onde os sentidos de tato, pressão, calor e frio estavam preservados, mas ausência completa de sensibilidade à dor. Um menino de 10 anos não pôde ser incluído no estudo porque morreu ao saltar de um telhado.

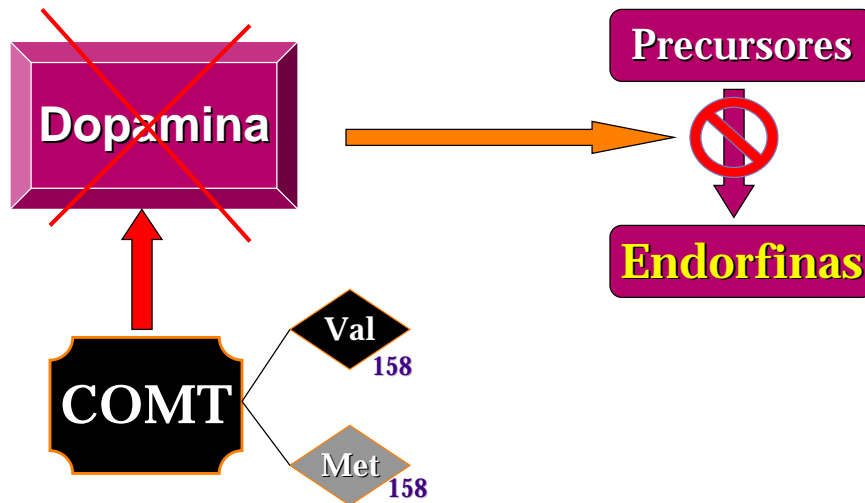
A árvore genealógica mostrou que as crianças afetadas eram filhos de casamentos consanguíneos. Análises do DNA das crianças revelou que o gene defeituoso situava-se no cromossomo 2 — trata-se do gene SCN9A, responsável pela expressão de canais de sódio em vias nociceptivas. Caracteriza-se, portanto, uma verdadeira "canalopatia".



Esquema da subunidade a do Na_v1.7 (canal de sódio operado por voltagem) codificado pelo gene SCN9A no cromossomo 2q24.3 e as mutações da analgesia congênita. O canal dobra-se em 4 domínios similares, cada um com 6 segmentos transmembranares α -helicoidais (marcados 1 a 6). Os segmentos 5 e 6 formam o revestimento do poro; o sensor de voltagem é indicado pelo símbolo + no segmento 4 de cada domínio. As localizações das mutações "nonsense" de cada família afetada estão indicadas pelas setas vermelhas. As mutações causam perda da função do canal. Como o SCN9A é requisito essencial e não-redundante para a nocicepção em seres humanos, há completa perda da função nociceptiva.

Cox et al., *Nature* **444**:831–2 (2006)

Considerações sobre dor: Dor “real” e dor “sentida”



Controle farmacológico da dor

- Analgésicos-antipiréticos, anti-inflamatórios
- Anestésicos locais
- Opioides
- Outros fármacos de ação central:
 - amitriptilina (antidepressivos, na dor crônica)
 - carbamazepina (na nevralgia do trigêmeo)¹
 - ergotamina (na enxaqueca)
 - sumatriptano (na enxaqueca)²

(1) Desde os anos 60. Principal uso: anticonvulsivante (desde 1974).

(2) Por ação vasoconstritora central (ação agonista 5-HT_{1D}).

Regulação térmica: sede central

Reações ao frio:

- Vasoconstrição
- Aumento da atividade voluntária
- Diminuição da ingestão de água
- Enrolamento, horripilação
- Aumento da secreção de TSH

Reações ao calor:

- Vasodilatação
- Apatia, inércia, anorexia
- Aumento da ingestão de água
- Maior exposição ao ambiente
- Diminuição da secreção de TSH

Analgésicos-antipiréticos: classificação

- **Salicilatos**
 - ácido acetil-salicílico
- **p-Aminofenólicos**
 - paracetamol (acetaminofeno)
- **Pirazolônicos**
 - dipirona

Mecanismos de ação:

- **Ação analgésica:**

Inibição da síntese de PGs

Ação em receptores NMDA

Salicilatos: via 15-epi-lipoxina cf. Svensson CI et al. J. Exp. Med. 2007 (www.jem.org/cgi/doi/10.1084/jem.20061826)

Através de vias "cininérgicas" (?) (*)

Através de vias "nitrérgicas" (?) (**)

- **Ação antipirética:**

Inibição da síntese de PGE₂ e PGI₂ no hipotálamo — reajuste do termostato

(*) ver Mortari *et al.* - Inhibition of acute nociceptive responses in rats after i.c.v. injection of Thr6-bradykinin, isolated from the venom of the social wasp, *Polybia occidentalis*. *British Journal of Pharmacology* 151:860-869 (2007)

(**) Picoletto & Cury - Peripheral neuronal nitric oxide synthase activity mediates the antinociceptive effect of *Crotalus durissus terrificus* snake venom, a δ - and κ -opioid receptor agonist. *Life Sciences* 75:559-573 (2004). ["ENPAK" está em fase 1]

Salicilatos: efeitos colaterais

- Aparelho digestório
- Respiração
- Gravidez
- Sangue:
 - vida média das hemácias
 - **agregação plaquetária**
 - antigenicidade da albumina
- Eliminação de uratos

Movimentação renal de uratos nos túbulos proximais

Anzai N, Jutabha P, Amonpatumrat-Takahashi S & Sakurai H - Recent advances in renal urate transport: characterization of candidate transporters indicated by genome-wide association studies. *Clin Exp Nephrol* 16:89-95 (2012)

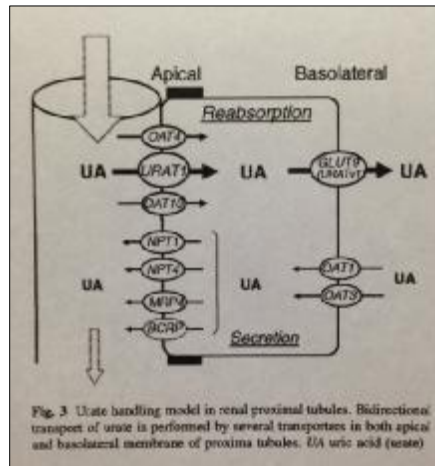


Fig. 3 Urate handling model in renal proximal tubules. Bidirectional transport of urate is performed by several transporters in both apical and basolateral membrane of proximal tubules. UA uric acid (urate)

Este modelo propõe as vias pelas quais os uratos trafegam pelo néfron. Dos 100% de ácido úrico (UA) que passam para o fluido glomerular renal (seta larga, à esquerda acima), apenas 10% são eliminados (seta mais fina, à esquerda abaixo). A maior porcentagem de reabsorção é conduzida pelos transportadores URAT1 (na membrana apical) e GLUT9 (na membrana basolateral).

Abreviaturas:

URAT1 = transportador renal específico de uratos
OATx = transportadores de ânions orgânicos
GLUT9 = transportador de uratos voltagem-dependente (este transportador pertence à família de transportadores de glicose)
NPT1 = transportador de fosfato sódio-dependente tipo I
NPT4 = variante do NPT1
MRP4 = transportador de ânions orgânicos (relacionado ao transporte de purinas)
BCRP = proteína de resistência do câncer de mama (relacionado ao transporte de vários xenobióticos e compostos endógenos)

Salicilatos: efeitos colaterais

§ Síndrome de Reye*

- § Primeiro caso associando esta síndrome com salicilatos em crianças portadoras de doença viral prévia (principalmente influenza e catapora): 1980
- § De 1981 a 1985: foram relatados 1.003 casos a US Centers for Disease Control.
- § Há relação definida entre salicilatos e síndrome de Reye.

(*) = “fígado gorduroso com encefalopatia”. Exclusiva abaixo dos 15 anos. São típicos: vômitos e sinais de progressivo dano do SNC, sinais de lesão hepática (sem icterícia) e hipoglicemia. Índice de mortalidade = 50%. Tratamento: infusões de glicose e plasma fresco, e manitol para reduzir o edema cerebral.

Salicilatos: usos

- Dor, febre
- Antiagregante plaquetário
- Agente ceratolítico
- “Antigripal”
- Flavorizante

Salicilatos: contraindicações

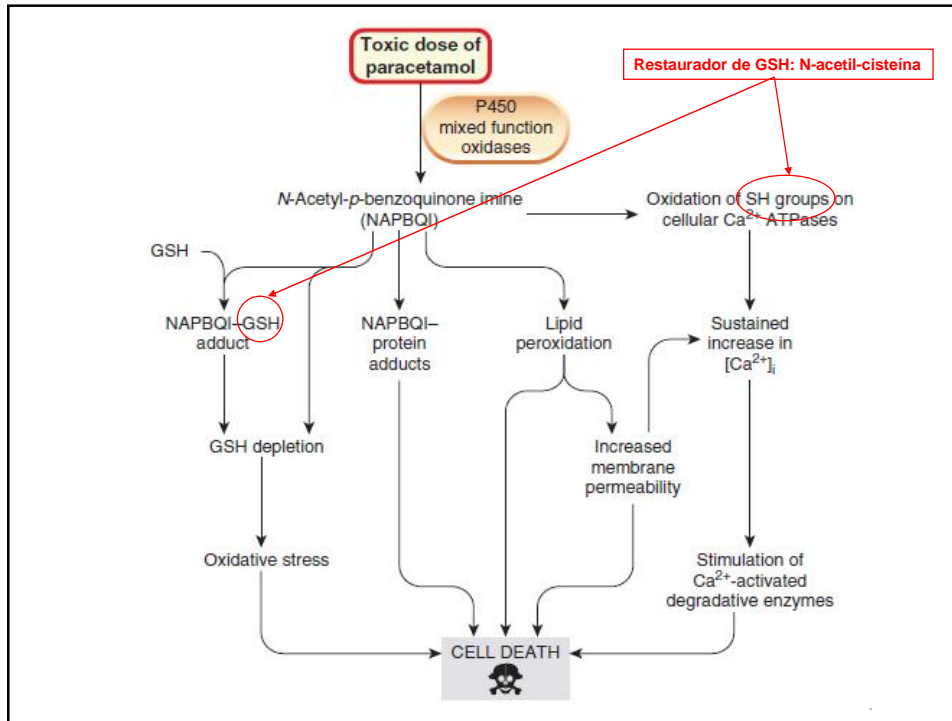
- Alergia a salicilatos
- Histórico de asma, hipersensibilidade a outros agentes
- Úlcera péptica
- Febre de origem viral, <15 anos de idade
- Suspeita de dengue

Ácido acetil-salicílico: preparações

**AAS, Aspirina, Bufferin,
Melhoral Infantil, Somalgin...**

***p*-Aminofenólicos: efeitos colaterais**

- Sangue:
 - metemoglobinemia
 - - número de plaquetas
- Tendência ao hábito (neuroadaptação)
- Rim
- Fígado



Paracetamol: preparações

**Anador, Dôrico,
Naldecon-Dor, Sonridor,
Trimedal, Tylenol...**

Pirazolônicos: efeitos colaterais

Sangue:

- agranulocitose
- - tendência hemorrágica

- Queixa de "queda de pressão" com dipirona: ver Cardoso & Oliveira-Filho – *Âmbito Odontológico* 4(1):4-12, 1995.

Dipirona: preparações

**Anador, Baralgin M,
Conmel, Magnopyrol,
Novalgina...**

Associações analgésicas

Entre analgésicos:

AAS + paracetamol: *Cibalena*

Com cafeína:

paracetamol: *Excedrin*

ác. acetil-salicílico: *Melhoral*

Com antiinflamatórios:

Algi-Reumatril (ibuprofeno + paracetamol)

Com antiácidos:

Sonrisal (AAS + carbonato de sódio)

Com vasoconstritores centrais:

Migrane (AAS + ergotamina +)

Ormigrein (paracetamol + ergotamina +)

Com opioides:

Codex, Tylex, Vicodil (paracetamol + codeína)

Paratram, Ultracet (paracetamol + tramadol)

Com “miorrelaxantes centrais”:

Dorciflex, Dorflex (dipirona + orfenadrina +)

Dorilax (paracetamol + carisoprodol +)

Mioflex, Tandrilax (paracetamol + carisoprodol +)

Com relaxantes de musculatura lisa:

Buscopan Composto, Escopen (dipirona + hioscina)

Outras:

Beserol (paracetamol + diclofenaco + carisoprodol + cafeína)

Fluviral (paracetamol + clorfeniramina + fenilefrina)

Bromalgina (dipirona + codeína + hioscina)

Lisador (dipirona + adifenina + prometazina)

Sedalène (dipirona + papaverina + adifenina + hioscina)

Engov (aspirina + mepiramina + cafeína + Al(OH)₃)

Analgésicos opioides

Sinonímia: Opiáceos [derivados da papoula, *Papaver somniferum*], Narcoanalgésicos, “Hipnoanalgésicos”, Analgésicos maiores, Analgésicos entorpecentes.

Peptídeos opioides

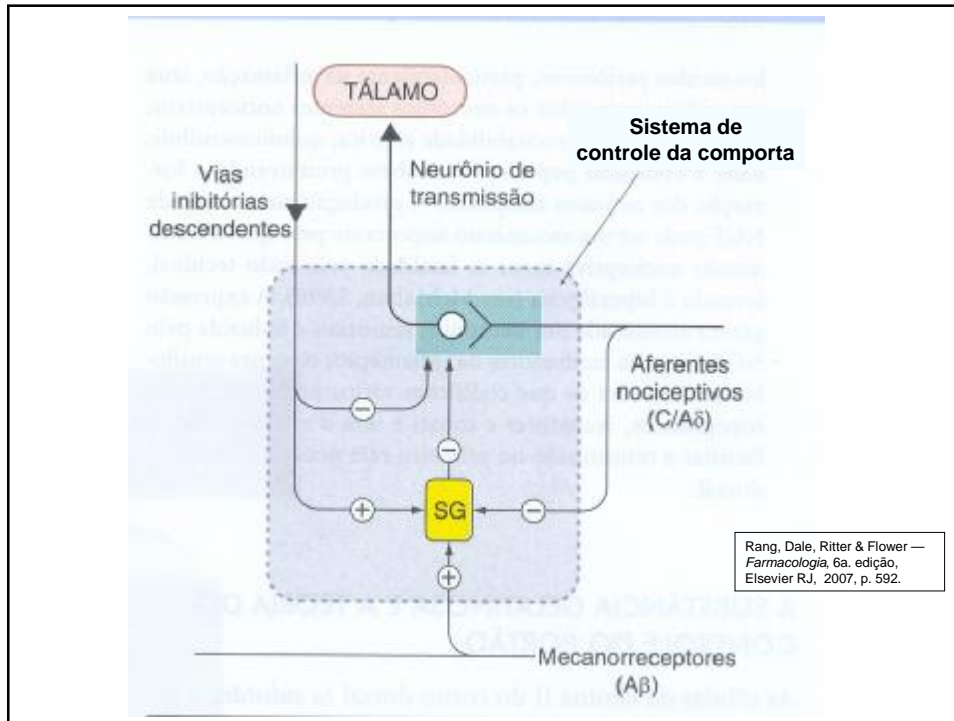
proencefalina → encefalinas*

prodinorfina → dinorfinas*

POMC** → endorfinas → g-MSH + ACTH

(*) Encefalinas, dinorfinas e seus precursores são encontrados no SNC (interneurônios curtos) e no SNP.

(**) A POMC ("pro-opiomelanocortina") e seus derivados são encontrados na hipófise e no hipotálamo, principalmente.



Mecanismo de ação

(comum aos 4 tipos de receptores opioides)

Receptores opioides			
μ	δ	κ	λ (ORL ₁)
MOPr	DOPr	KOPr	NOPr
<p>Todos pertencem à família de receptores acoplados à proteína G_i/G_o. Sua ativação provoca:</p> <p>1. Abertura de canais de K⁺ retificadores de entrada .: há aumento do limiar de disparo neuronal.</p> <p>2. Inibição da abertura de canais de Ca²⁺ voltagem-dependentes .: há menor liberação de neurotransmissores.</p>			

Abreviaturas: MOPr = um opioid receptor; DOPr = delta opioid receptor; KOPr = kappa opioid receptor; ORL₁ = opioid receptor-like 1; NOPr = non-opioid receptor

Efeitos farmacológicos da morfina

SNC: “ações narcóticas” — dependência

- analgesia, sonolência, alterações do humor, obnubilação mental (incapacidade de coordenação de movimentos e de concentração, apatia etc.)
- hipotálamo: ↓ temperatura corpórea e ↑ secreção HAD
- olhos: **miose**
- respiração: depressão por ↓ sensibilidade ao pCO_2
- zona do gatilho do bulbo: inicialmente estimula, depois deprime

Efeitos farmacológicos da morfina

TGI:

- estômago: ↓ HCl, ↓ motilidade, ↑ tono do antro = retardo de esvaziamento por cerca de 12 horas
- vias biliares: espasmo do esfíncter de Oddi; espasmo e ↑ da pressão biliar no colédoco
- intestinos: ↓ das contrações propulsoras; ↑↑ tono; ↓ da secreção biliar e pancreática = efeito constipante (anti-diarréico)

Efeitos farmacológicos da morfina

Outros:

- **Útero:** ↓ sensibilidade à ocitocina = dificulta o parto

- **Intoxicação Aguda:** alteração da consciência; ↓ temperatura corporal; ↓ frequência respiratória; hipóxia de extremidades; ↓ PA; miose; ↓ tono da musculatura esquelética... ptose lingual

- **Tratamento:** reversão cuidadosa (naloxona*).

(*) Narcan®, Narcan Neonatal® (Cristália)

Efeitos farmacológicos

(relacionados com o subtipo de receptor opioide)

Função	μ, δ	κ	σ
analgesia	espinal, supra esp.	espinal	-
depr. resp.	++	+	-
pupila	miose++	-	midríase+
mot. TGI	redução	-	-
humor	euforia++ sedação++	disforia+ sedação+	disforia++ alucinações
dependência	++	+	-

Outros analgésicos opioides

Composto	Ação nos receptores opioides		
	m	d	k
Codeína (Tylex, Codaten)¹ *	+	+	+
Tramadol ² (Tramal, Sylador)*	+
Flupirtina (Katadolon) não-opioide!
Oxicodona (Oxycontin)**	+
Meperidina (Dolantina, Dolosal)*	++	+	+

(*) somente uso adulto; (**) adultos e crianças

+ = agonista; - = antagonista; ± = agonista parcial; ... = não há dados

⁽¹⁾ associações com paracetamol e diclofenaco respectivamente;

⁽²⁾ há associação com paracetamol (*Ultracet*)