

Analgésicos Opióides

Marcelo Cossenza

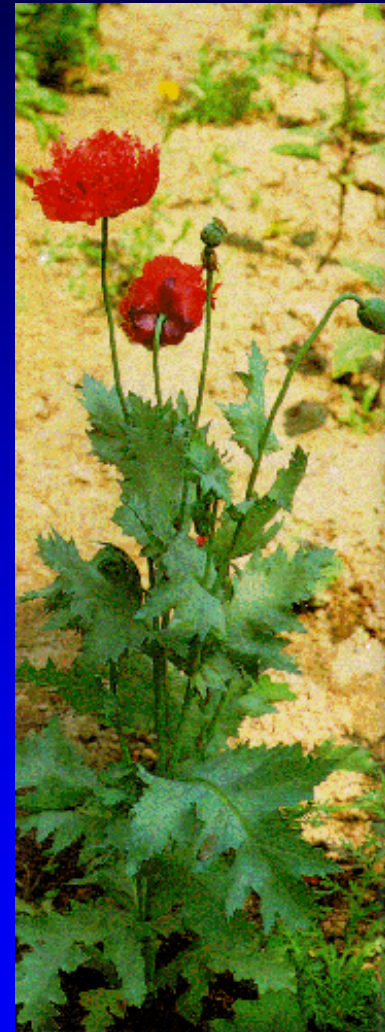
Departamento de Fisiologia e Farmacologia
Instituto Biomédico
Universidade Federal Fluminense

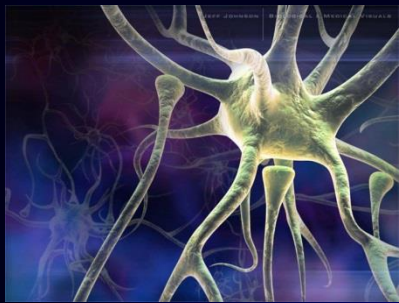


Ópio

Papaver somniferum

Opos: grego-suco
Suco de papoula





Ópio

(~20 alcalóides)

uso: 4000 AC - romanos, gregos

1000 DC - tratado médico chinês (diarréia)

séc. 17 — Sydenham

“Dentre os remédios que Deus Todo Poderoso houve por bem dar ao homem para aliviar-lhes os sufrimentos, nenhum é tão universal e tão eficaz quanto o ópio”

séc. 19 - proibição do comércio do ópio na China - “guerra do ópio”

- 1806 Sertürner descreveu o isolamento de uma substância pura e a denominou *morfina* (Morfeu- Deus grego dos sonhos).
- Extrato alcoólico utilizado era como produto analgésico chamado de Láudano.
- Segunda metade do séc. alcalóides puros no lugar de preparações grosseiras.



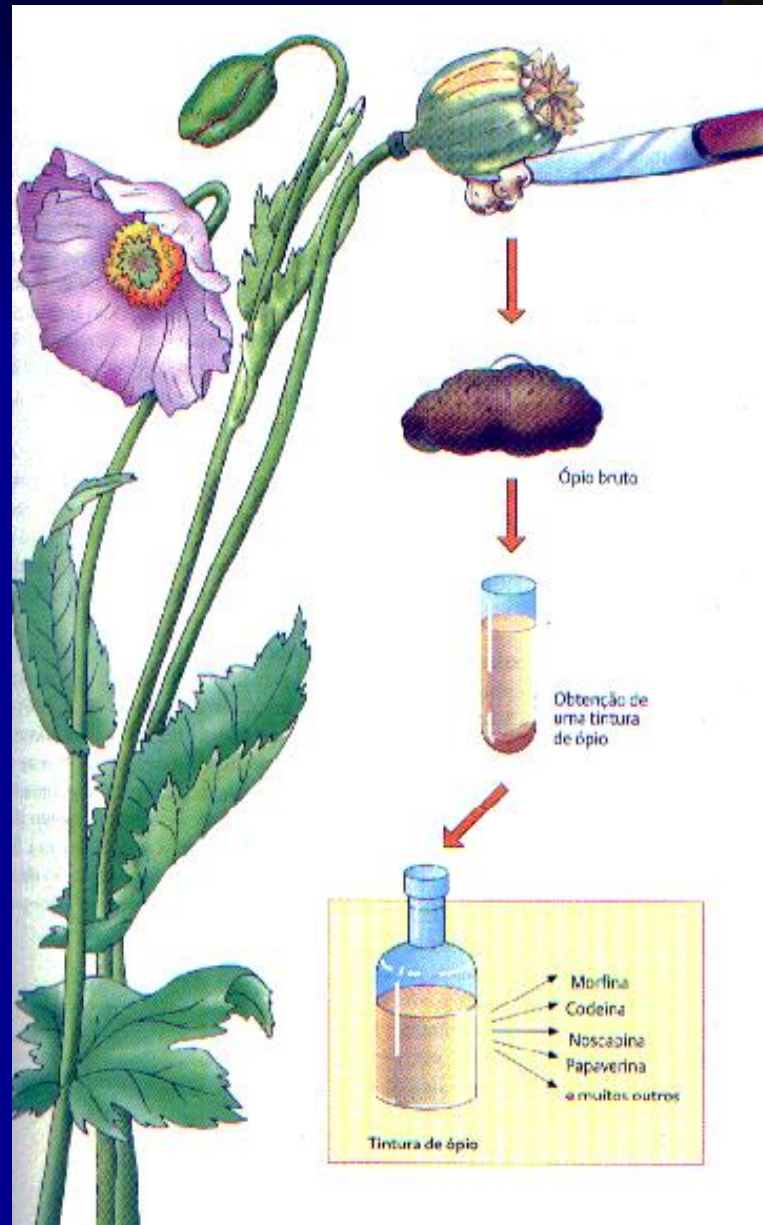
Ópio

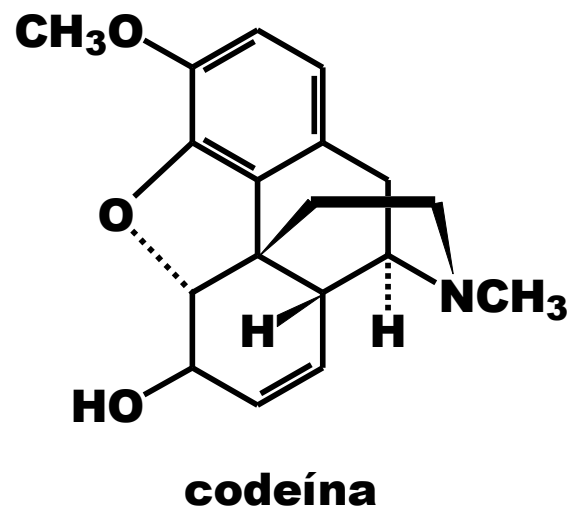
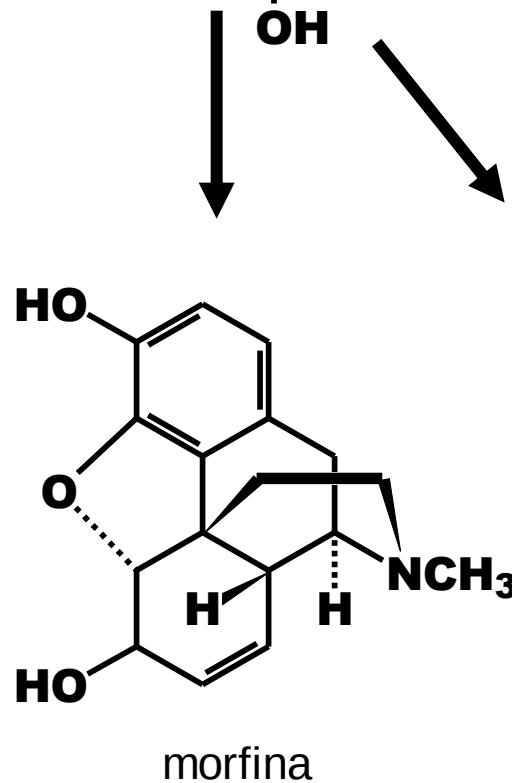
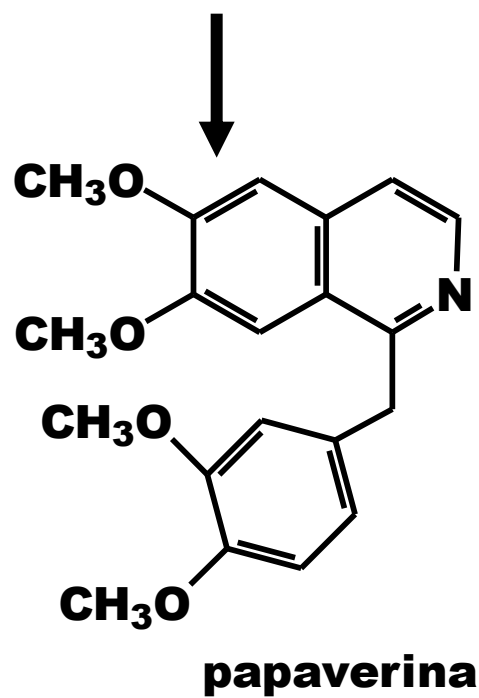
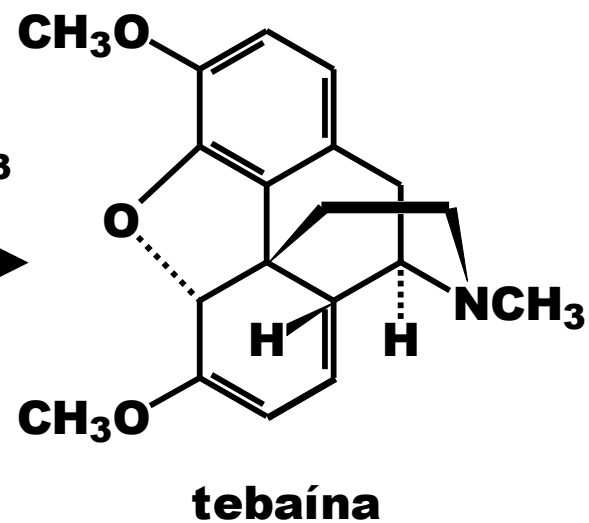
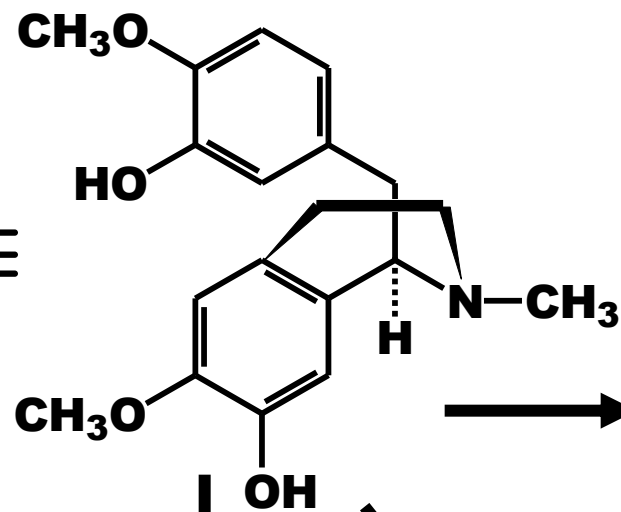
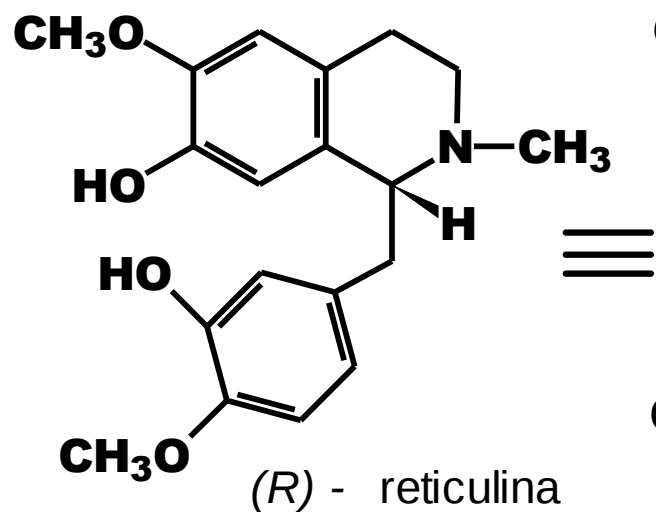
Papaver somniferum



Exsudato leitoso e
dessecado na qual
obtém-se o ópio

Morfina (10%)
codeína (0,5%)
papaverina (1%)
tebaína (0,2%)





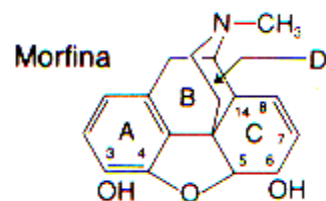


Ópio

Além dos efeitos benéficos (“poderosos”) os efeitos colaterais tóxicos e potencial de vício também são conhecidos há séculos



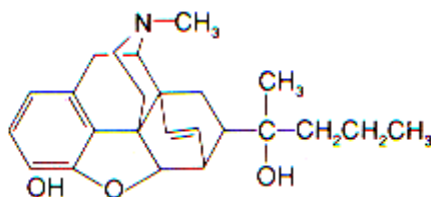
Busca por alcalóides
sintéticos



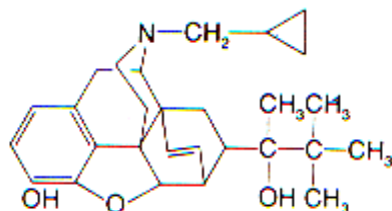
Droga	Substitutos			
	3	6	N	14
Morfina	—OH	—OH	—CH ₃	—H
Heroína	—OCO · CH ₃	—OCO · CH ₃	—CH ₃	—H
Codeína	—OCH ₃	—OH	—CH ₃	—H
Diidrocodeína	—OCH ₃	—OH	—CH ₃	—H (não possui ligação dupla C ₇ -C ₈)
Nalorfina	—OH	—OH	—CH ₂ CH=CH ₂	—H
Naloxona	—OH	=O	—CH ₂ CH=CH ₂	—HO (não possui ligação dupla C ₇ -C ₈)
Levorfanol	—OH	—H	—CH ₃	—H (não possui —O— em C ₄ -C ₅)
Levalorfan	—OH	—H	—CH ₂ CH=CH ₂	—H (não possui —O— em C ₄ -C ₅)

Derivados semi-sintéticos da tebaina

Etorfina



Buprenorfina





Sistema Opióide

Science 9 March 1973:

Opiate Receptor: Demonstration in Nervous Tissue

Proc. Nat. Acad. Sci. USA

August 1973

Properties of Opiate-Receptor Binding in Rat Brain

Candace B. Pert¹ and Solomon H. Snyder¹

¹ Departments of Pharmacology and Experimental Therapeutics and Psychiatry and the Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Proc. Nat. Acad. Sci. USA

July 1973

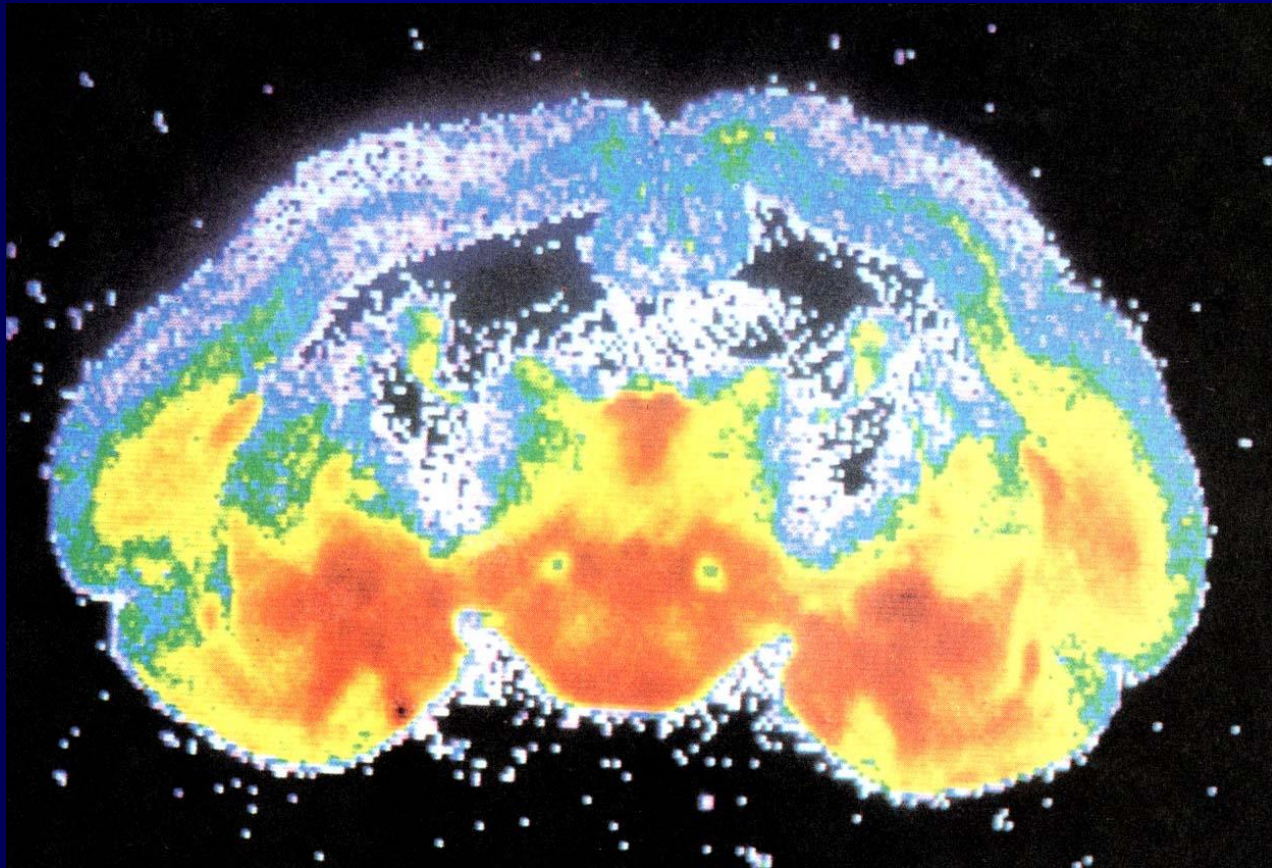
Stereospecific Binding of the Potent Narcotic Analgesic [³H]Etorphine to Rat-Brain Homogenate

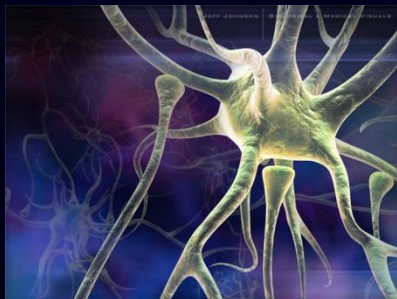
ERIC J. SIMON, JACOB M. HILLER, AND IRIT EDELMAN

Department of Medicine, New York University Medical Center, New York, N.Y. 10016



Sistema Opióide





Sistema Opióide

Br J Psychiatry. 1977 Mar;130:298-304

Peptides with morphine-like action in the brain

Adv Exp Med Biol. 1977

Opiate receptors and endogenous opioid peptides in tolerance and dependence.

Kosterlitz HW, Hughes J.

Br. J. Pharmac. 1977

THE DISTRIBUTION OF METHIONINEENKEPHALIN AND LEUCINE-ENKEPHALIN IN THE BRAIN AND PERIPHERAL TISSUES

J. HUGHES, H.W. KOSTERLITZ & T.W. SMITH

Unit for Research on Addictive Drugs, University of Aberdeen, Marischal
College, Aberdeen

Sistema Opióide

Table 3 Distribution of enkephalins in guinea-pig brain

	<i>Cyanogen bromide assay</i>			<i>t.l.c. assay</i>
	<i>ME</i> (<i>pmol/g</i>)	<i>LE</i>	<i>Ratio</i>	<i>Ratio</i>
Cortex	67 ± 9	51 ± 5	1.3	1.5
Hippocampus	150 ± 11	70 ± 9	2.1	1.7
Striatum	750 ± 41	180 ± 25	4.2	4.0
Pons + medulla	139 ± 12	20 ± 5	6.9	5.8
Thalamus	157 ± 12	21 ± 3	7.4	6.3
Hypothalamus	453 ± 52	54 ± 18	8.4	—
Cerebellum	<10	<10		

ME = methionine-enkephalin; LE = leucine-enkephalin. The peptides were differentially assayed by determining opioid activity before and after treatment with cyanogen bromide. The means ± s.e. of 4 experiments are shown. In two separate experiments the ratio of the two peptides was determined after separation by t.l.c.

Table 4 Distribution of enkephalins in rabbit brain

	<i>Cyanogen bromide assay</i>			<i>t.l.c. assay</i>
	<i>ME</i> (<i>pmol/g</i>)	<i>LE</i>	<i>Ratio</i>	<i>Ratio</i>
Cortex	42 ± 7	29 ± 7	1.5	1.6
Hippocampus	85 ± 11	49 ± 18	1.7	2.2
Striatum	681 ± 31	209 ± 38	3.0	3.7
Pons + medulla	145 ± 11	50 ± 7	2.9	3.5
Thalamus	162 ± 14	38 ± 8	4.3	3.8
Hypothalamus	575 ± 63	100 ± 13	5.8	4.8
Cerebellum	52 ± 4	<10	∞	∞

ME = methionine-enkephalin; LE = leucine-enkephalin. Means ± s.e. of 4 experiments where the peptides were differentially assayed by the cyanogen bromide technique. The ratios as determined after t.l.c. represent the means of 2 experiments.

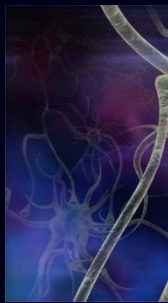


Table 6 Enkephalin distribution in guinea-pig and rabbit ileum

	Cyanogen bromide assay			t.l.c. ratio
	ME (pmol/g)	LE (pmol/g)	Ratio	
Guinea-pig myenteric plexus	410 ± 50	151 ± 16	2.7	3.8
Rabbit myenteric plexus	270 ± 36	113 ± 14	2.4	2.2
Guinea-pig circular muscle	49 ± 4	11 ± 1	4.7	4.2
Rabbit circular muscle	25 ± 2	21 ± 6	1.5	0.9

Methionine-(ME) and leucine-enkephalin (LE) concentrations were determined by assaying opiod activity before and after cyanogen bromide treatment. The means ± s.e. of 4 experiments are shown. The ratio of methionine-enkephalin to leucine-enkephalin was also determined after t.l.c., the means of two separate experiments are shown.

Table 5 Enkephalin content of gastro-intestinal tract

	n	Total enkephalin (pmol/g)
Mouse ileum	4	18 ± 2
Rat ileum*	5	25 ± 6
Rabbit ileum	4	120 ± 13
Guinea-pig stomach	3	75 ± 6
duodenum	3	390 ± 14
ileum	3	190 ± 14
caecum	3	60 ± 10
colon	3	85 ± 9

Total enkephalin content assayed against methionine-enkephalin as standard. Means ± s.e. of *n* experiments. * In two experiments not recorded here a considerable proportion of the inhibitory activity was not reversed by naloxone and it was therefore impossible to measure the enkephalin activity accurately.

Table 7 Enkephalin-like activity in peripheral tissues

	n	Methionine-enkephalin assay (pmol/g)
Guinea-pig kidney	3	3–15
liver	3	2–7
Rat atria	6	0–16
lung	3	0–3
vagus	6	0–40
Rabbit atria	5	0–11
sympathetic chain	5	0–25
vagus	4	0–11
sciatic nerve	4	0–5

The range of concentrations found in (*n*) tissues is given. No means or standard errors were calculated in view of the wide variation and the non-occurrence of activity in a number of assays. Naloxone only reversed 50–70% of the inhibition induced by these extracts.

Sistema Opióide

Atualmente

Opiopeptinas

Quadro 21.1 *Peptídeos opióides endógenos e sintéticos*

Peptídeos opióides endógenos selecionados

[Leu⁵]encefalina
[Met⁵]encefalina
Dinorfina A
Dinorfina B
 α -Neoendorfina
 β -Neoendorfina
 β_h -Endorfina

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Thr
Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu

→ **Motivo opióide**

Novos peptídeos endógenos relacionados com os opióides

Orfanina FQ/Nociceptina

Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln

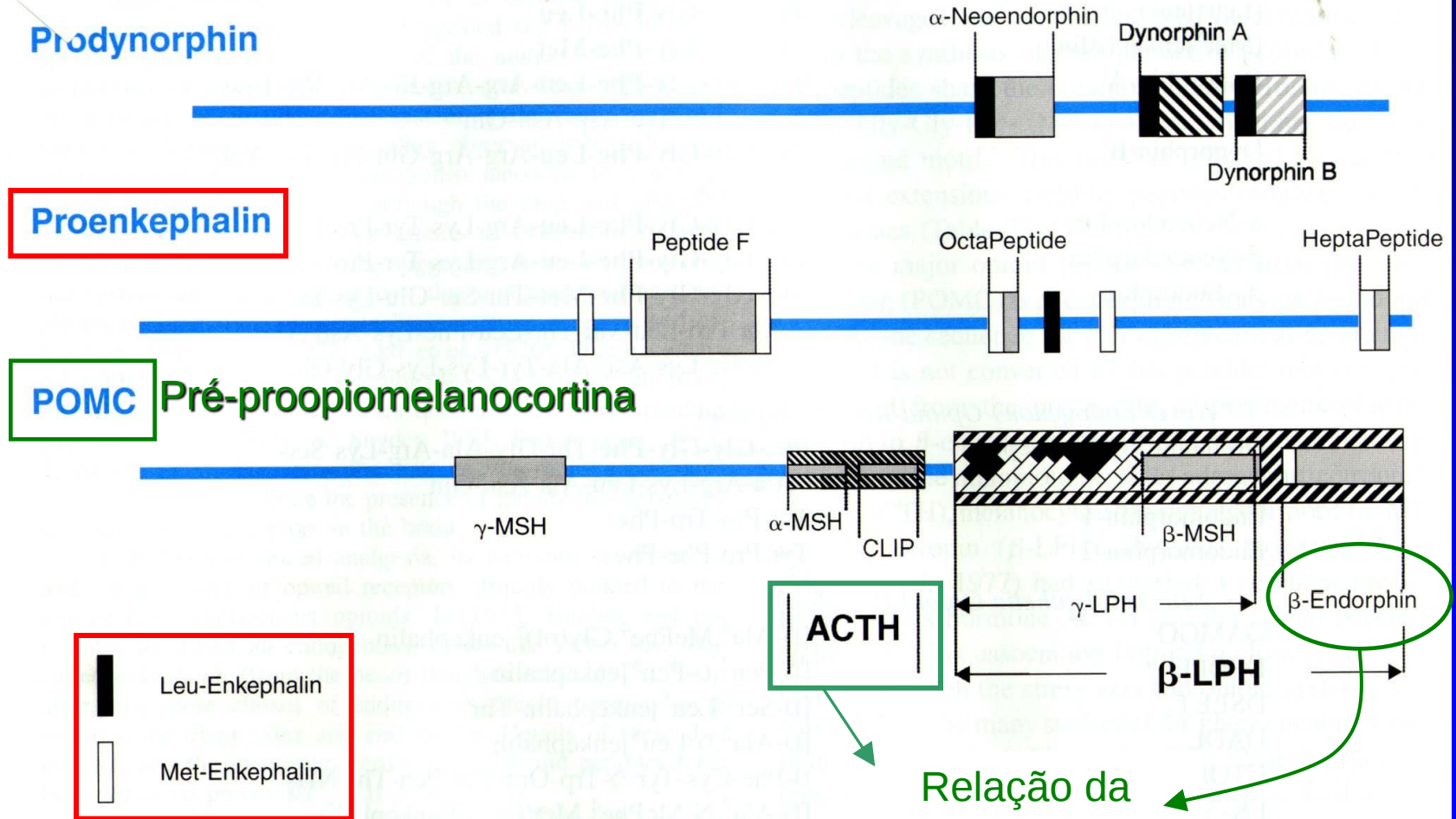
Peptídeos opióides sintéticos selecionados

DAMGO	[D-Ala ² , MePhe ⁴ , Gly(ol) ⁵]encefalina
DPDPE	[D-Pen ² , D-Pen ⁵]encefalina
DSLET	[D-Ser ² , Leu ⁵]encefalina-Thr ⁶
DADL	[D-Ala ² , D-Leu ⁵]encefalina
CTOP	D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH ₂
FK-33824	[D-Ala ² , N-MePhe ⁴ , Met(O) ⁵ -ol]encefalina
[D-Ala ²]Deltorfina I	Tyr-D-Ala-Phe-Asp-Val-Val-Gly-NH ₂
[D-Ala ² , Glu ⁴]Deltorfina (Deltorfina II)	Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH ₂
Morfeceptina	Tyr-Pro-Phe-Pro-NH ₂
PL-017	Tyr-Pro-MePhe-D-Pro-NH ₂
DALCE	[D-Ala ² , Leu ⁵ , Cys ⁶]encefalina

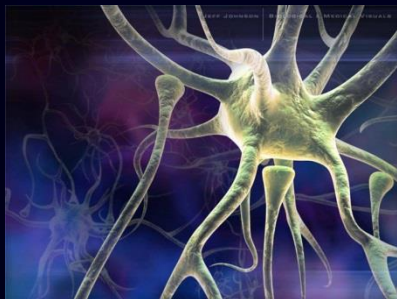


Sistema Opióide

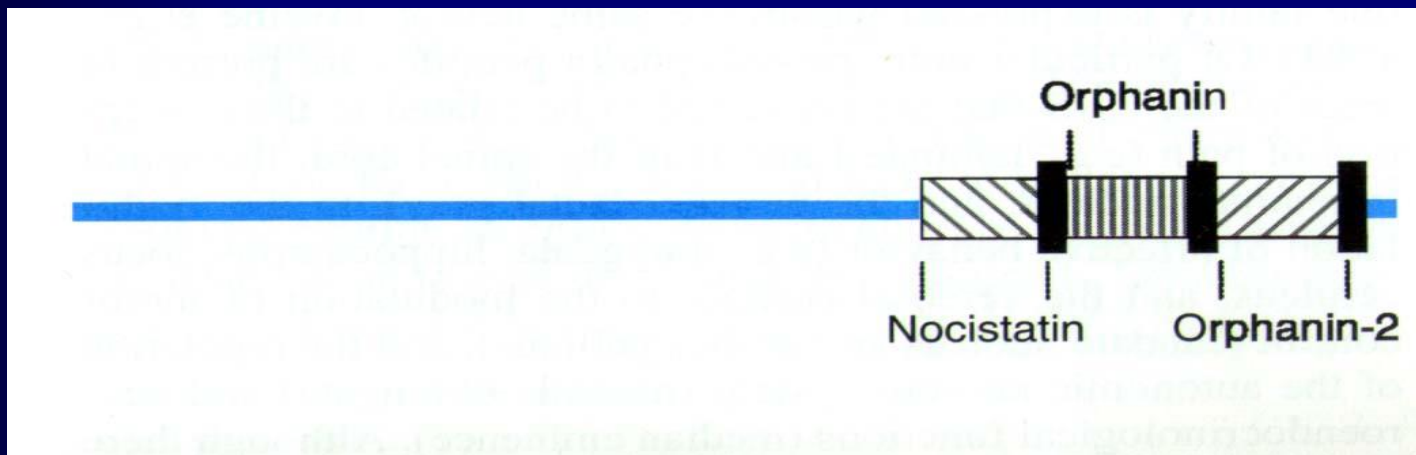
Peptídeos Precursores



Relação da
analgésia com o
estresse



Sistema Opióide



1995 – ORFANINA FQ (OFQ) = NOCICEPTINA (N)
GENE AINDA NÃO FOI CLONADO

Diminuiu o limiar da DOR sob certas condições

Propriedades modulatórias da DOR e COMPORTAMENTO distintas

The Molecular and Behavioral Pharmacology of the Orphanin FQ/Nociceptin Peptide and Receptor Family

JEFFREY S. MOGIL AND GAVRIL W. PASTERNAK¹

Pharmacol Rev 53:381–415, 2001

TABLE 5
Systems-level biological phenomena in which OFQ/N has been implicated

Phenomenon	Effect of OFQ/N Administration	Reference ^a
Anxiety	Anxiolytic	See Section X.B.
Cardiovascular	Anti-arrhythmic	Maslov et al., 1999
	Bradycardia	Salis et al., 2000
	Hypotension	Salis et al., 2000
	Vasodilatation (cerebral)	Armstead, 1999
	Vasodilatation (peripheral)	Salis et al., 2000
Circadian rhythms	Blocks light-induced phase shift	Allen et al., 1999
Dependence	Induces withdrawal symptoms	See Section X.C.
Feeding	Hyperphagia	See Section X.E.
Hearing	Unknown ^b	Nishi et al., 1997
Gastrointestinal function	Stimulates motility (in rat)	Osinski and Brown, 2000
	Inhibits motility (in mouse)	Osinski and Brown, 2000
Immunity	Inhibits surgical immunosuppression	Du et al., 1998
Inflammation	Increases vascular permeability	Kimura et al., 2000
Learning (spatial)	Impairment	See Section X.D.
Locomotion	Hypo- or hyperlocomotion	See Section X.A.
Long-term potentiation	Impairment	See Section X.D.
Memory (passive avoidance)	Impairment	See Section X.D.
Pain	Controversial	See Section VIII.
Renal function	Diuresis, antinatriuresis	Kapusta, 2000
	Inhibits micturition reflex	Lecci et al., 2000a
Reward (cocaine)	Induces sensitization	See Section X.A.
Reward (ethanol)	Blocks intake, place preference	See Section X.A.
Reward (morphine)	Blocks place preference	See Section X.A.
Respiration	Inhibits bronchoconstriction	Peiser et al., 2000
Sexuality	Facilitates lordosis	Sinchak et al., 1997
	Facilitates erection	Champion et al., 1997
Thermoregulation	Hypothermia	Yakimova and Pierau, 1999
Tolerance	Unknown ^b	See Section X.C.
Vestibular functioning	Decreases vestibulo-ocular reflex gain	Sulaiman et al., 1999

^a Not exhaustive; the most recent review of the subject is cited where available.

^b The involvement of OFQ/N in these phenomena has been suggested via experimental approaches other than the direct injection of the peptide (e.g., antibody/antisense/antagonist administration, knockout mouse phenotype).



Sistema Opióide

Estudos de ligação em receptores e posterior clonagem

Três tipos principais:

Segundo comitê Internacional

μ

MOP

δ

DOP

κ

KOP

Quarto tipo (clonado em 1994) receptor da orfaninaFQ:

ORL-1 (**OPIOID-RECEPTOR-LIKE 1**, não possui afinidade com os ligantes opióides clássicos)

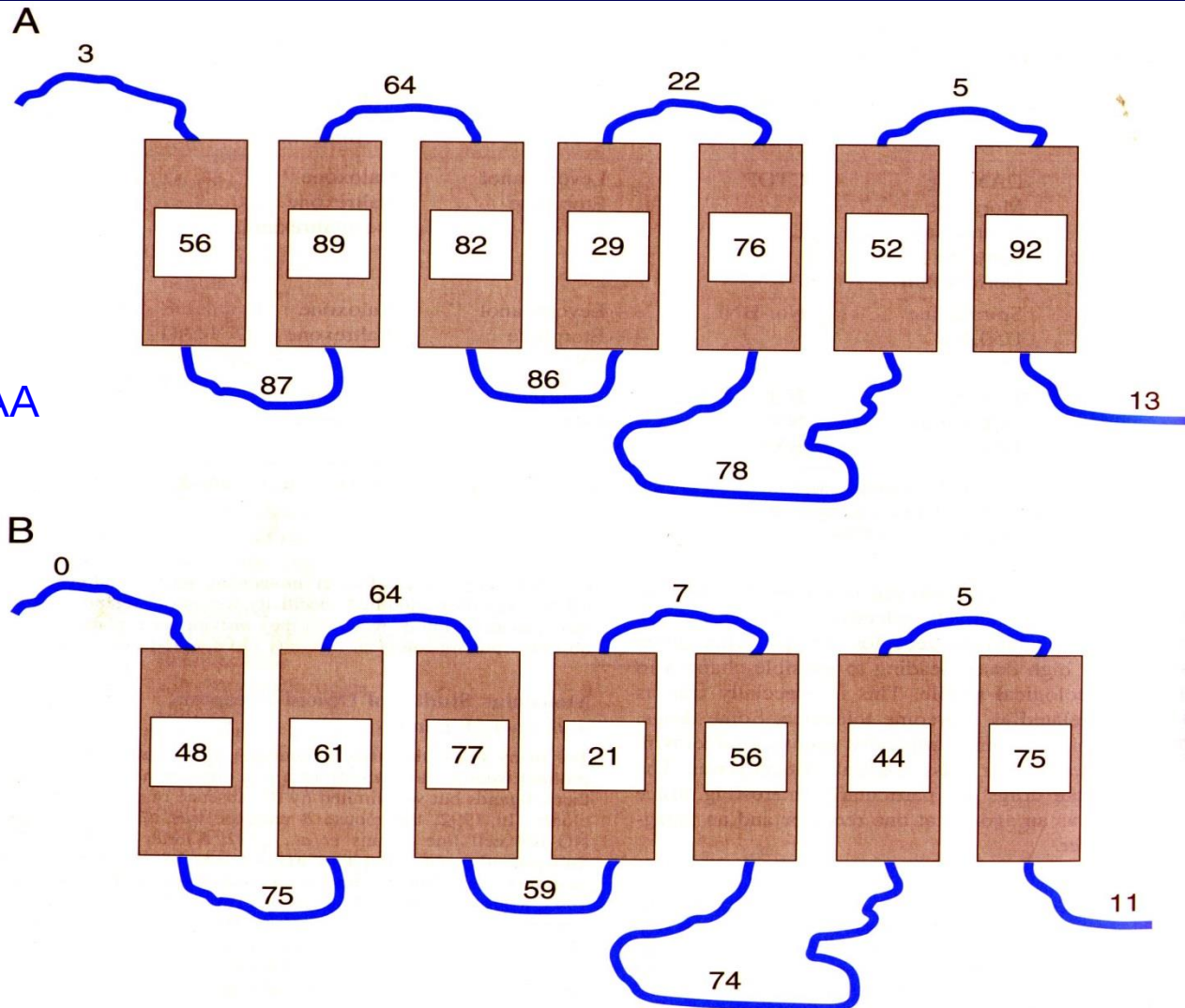
NOP



Sistema Opióide

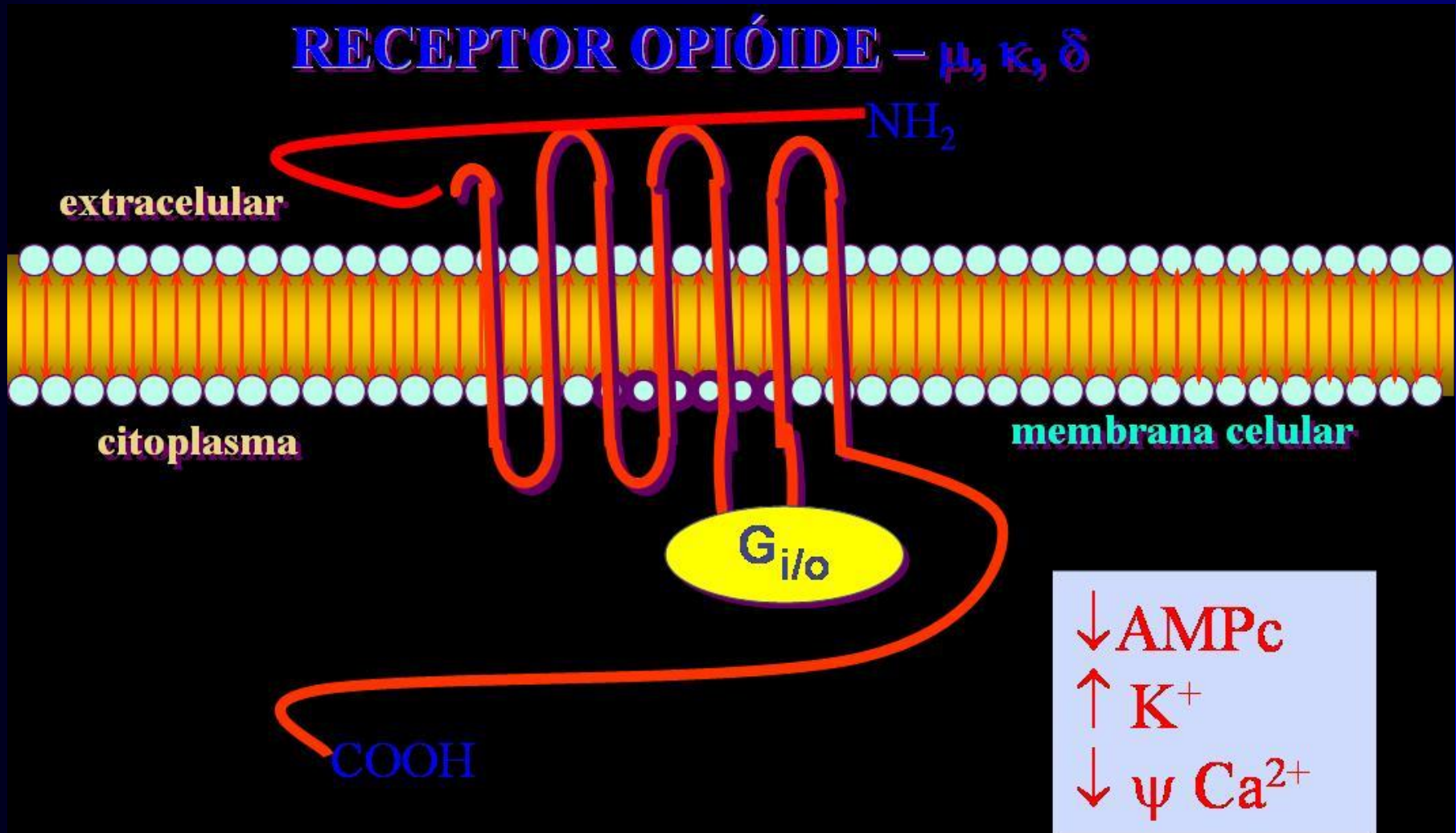
opióides X N/OFQ

Percentual de AA
idênticos





Sistema Opióide





Sistema Opióide

Subtipos de receptores...!!!

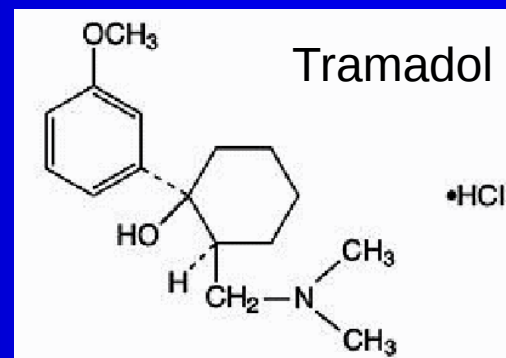
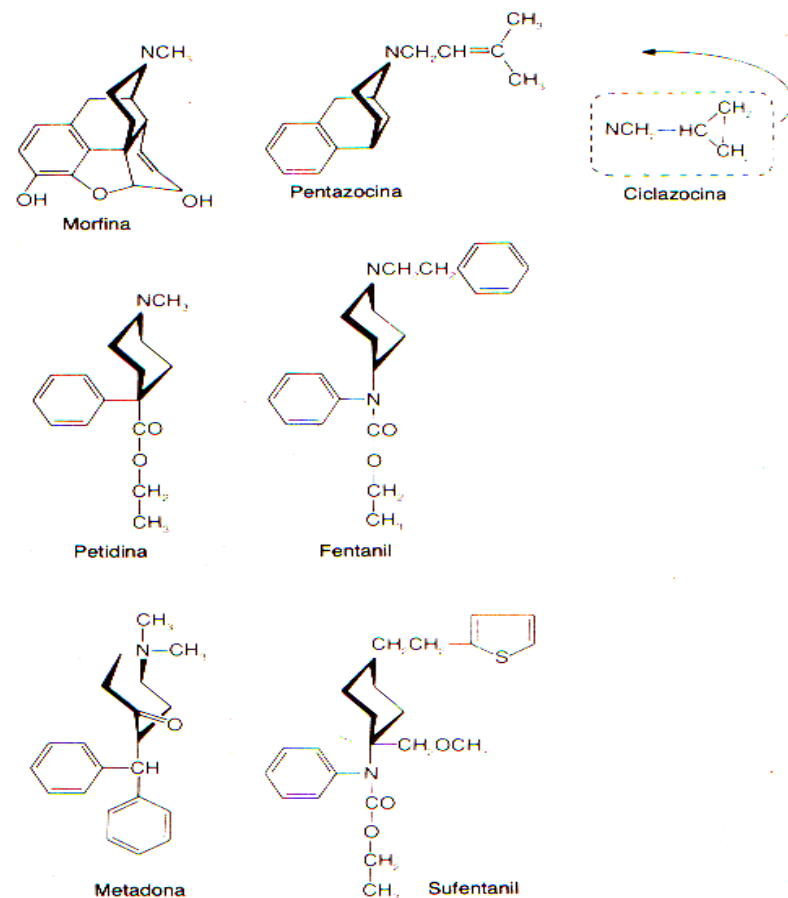
Pouca concordância!!!

Estudos de ligação: Apóiam a possibilidade múltiplos receptores δ , evidência forte em estudos comportamentais (δ_1 , δ_2).

Local μ_1 foi proposto como de alta afinidade, mas com pouca discriminação entre ligantes μ e δ .

Uma hipótese paralela e atraente é a existência de dímeros μ/δ .

COMPOSTO	R_1	R_2	R_3
Meperidina	$-\text{CH}_3$		$-\text{COCH}_2\text{CH}_3$
Difenoxilato	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{CN})$		$-\text{COCH}_2\text{CH}_3$
Loperamida	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2)$		$-\text{OH}$
Fentanila	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		$-\text{H}$
Sufentanila	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$
Alfentanila	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{N}=\text{N})-\text{CH}_2\text{CH}_3$		$-\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$
Remifentanila	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$		$-\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$





Sistema Opióide

Opiopeptinas

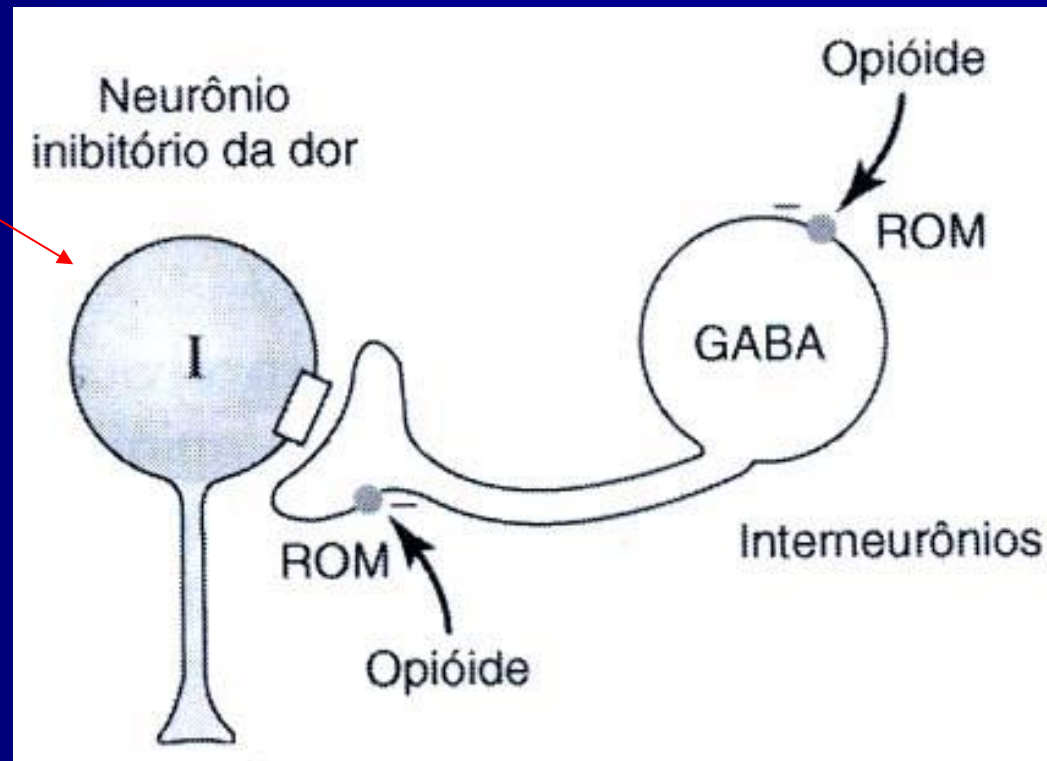
- Inibem seu neurônio alvo
- São seletivos para subtipos específicos de receptores opióides
- Atuam junto com outros neurotransmissores (GLU, ACh, 5-HT e NE)
- Atuam junto com outros neuro-peptídeos (substância P no corno dorsal)



Sistema Opióide

Opiopeptinas

"Solta o freio"





Função

Opiopeptinas

- Presentes em áreas sabidamente envolvidas na dor/analgesia (matéria cinzenta periaquedutal, núcleo reticular paragigantocelular e medula espinhal)
- Provoca analgesia quando injetada nestas áreas



Função

RECEPTORES OPIÓIDES

	μ	δ	κ
Analgesia			
Supramedular	+++	—	—
Medular	++	++	+
Periférica	++	—	++
Depressão respiratória	+++	++	—
Constricção da pupila	++	—	+
Redução da motilidade GI	++	++	+
Euforia	+++	—	—
Disforia	—	—	+++
Sedação	++	—	++
Dependência física	+++	—	+

	μ	δ	κ
Peptídios endógenos			
β -endorfina	+++	+++	+++
Leu-encefalina	+	+++	-
Met-encefalina	++	+++	-
Dinorfina	++	+	+++
Opiáceos			
<i>Agonistas puros</i>			
Morfina, codeína, oximorfona, dextropropoxifeno	+++	+	+
Metadona	+++	-	-
Petidina	++	+	+
Etorfina, bramazocina	+++	+++	+++
Fentanil, sufentanil	+++	+	-

<i>Agonistas parciais/mistos</i>			
Pentazocina, cetociclazocina	+	+	++
Nalbufina	+	+	(++)
Nalorfina	++	-	(++)
Buprenorfina	(+++)	-	++

<i>Antagonistas</i>			
Naloxona	+++	+	++
Naltrexona, diprenorfina	+++	+	+++

Instrumentos de pesquisa (seletivos para receptores)

DAMGO*	+++	-	-
DPDPE*	-	++	-
U50488	-	-	+++
CTOP*	+++	-	-
Naltrindol	-	+++	-
Nor-binaltorfimina	+	+	+++

SELETIVIDADE DOS AGENTES OPIÓIDES E PEPTÍDIOS PARA DIFERENTES SUBTIPOS DE RECEPTORES

Observação: Os símbolos + em azul representam atividade **agonista**, os agonistas parciais estão entre parênteses.
 Os símbolos + em preto indicam atividade **antagonista**.
 Os símbolos - representam atividade **fraca** ou nenhuma atividade.
 *DAMGO, DPDPE e CTOP são peptídios sintéticos semelhantes aos opióides, mais seletivos do que os opióides endógenos para receptores.
 O U50488 é um opiáceo sintético.



Função dos Opióides

- **Usados para tratamento da dor independente de sua causa**
- **Características comuns**
 - potentes analgésicos
 - antitussígenos
 - antiperistálticos intestinais
 - alto potencial de abuso e desenvolvimento de dependência física

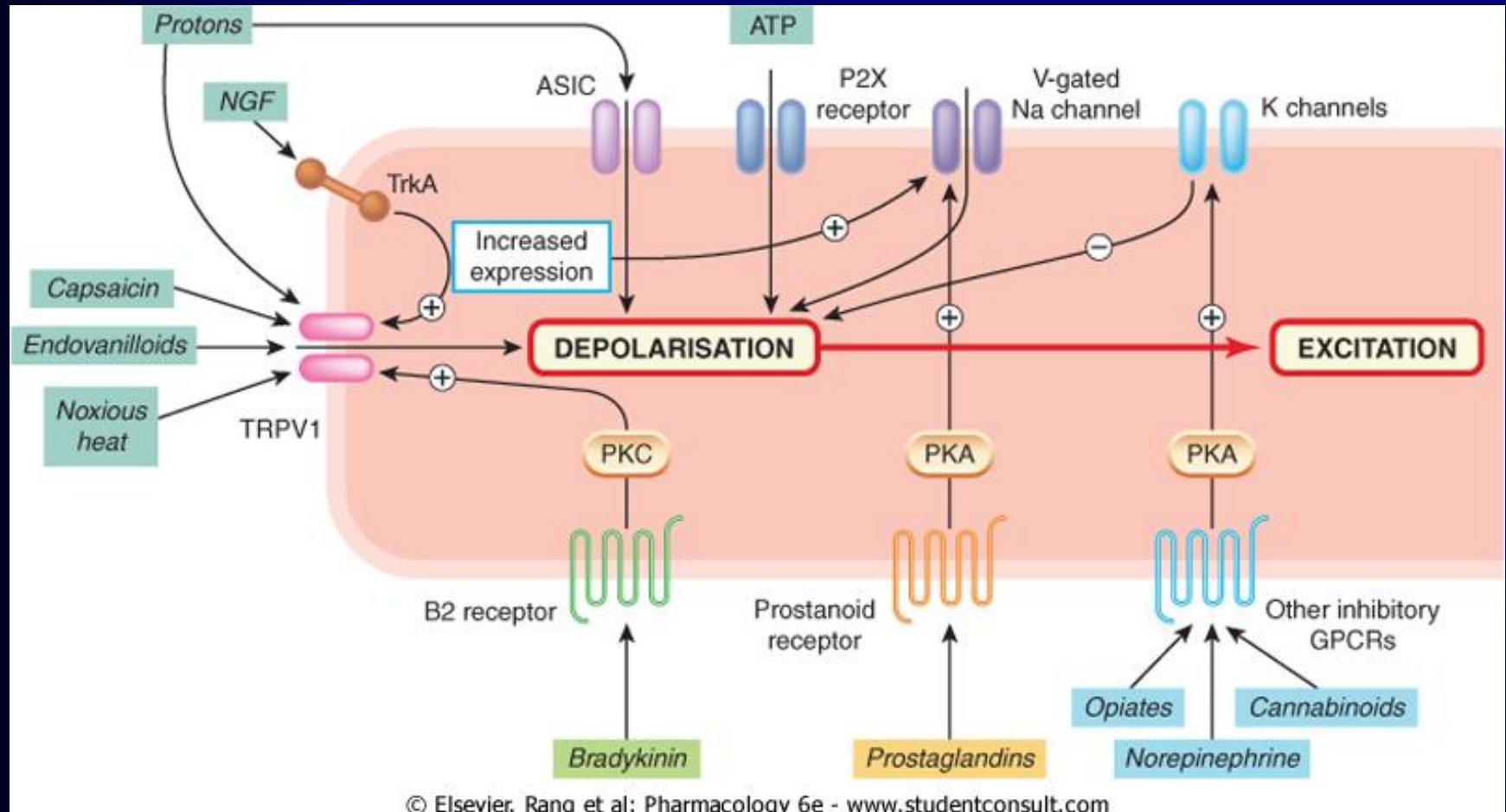


Processos envolvidos na dor e na percepção da dor

- “EXPERIÊNCIA SENSORIAL E EMOCIONAL DESAGRADÁVEL, RELACIONADA COM LESÃO TECIDUAL REAL OU POTENCIAL , OU DESCRITA EM TERMOS DESTE TIPO DE DANO”
(Pain glossary - Pain 1979, 6:249-52)
- DOIS COMPONENTES: NOCICEPÇÃO E A REATIVIDADE EMOCIONAL À DOR

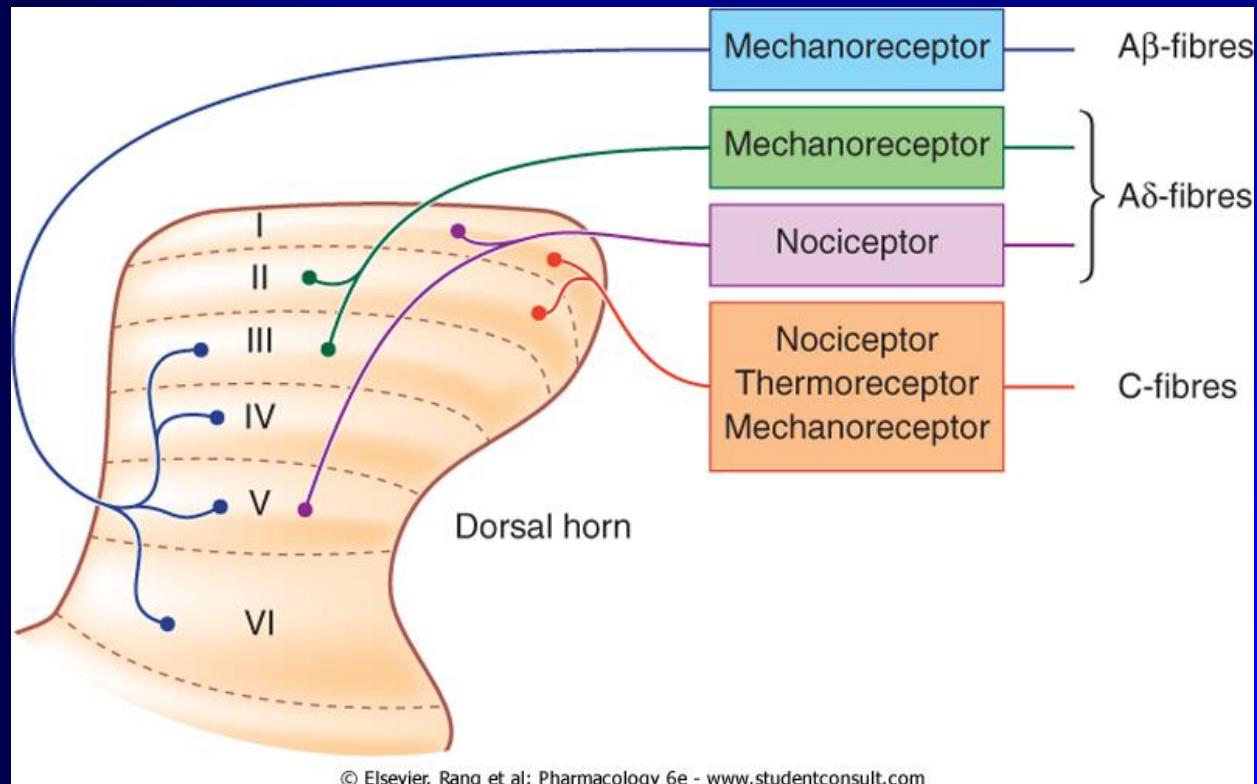


Processos envolvidos na dor e na percepção da dor



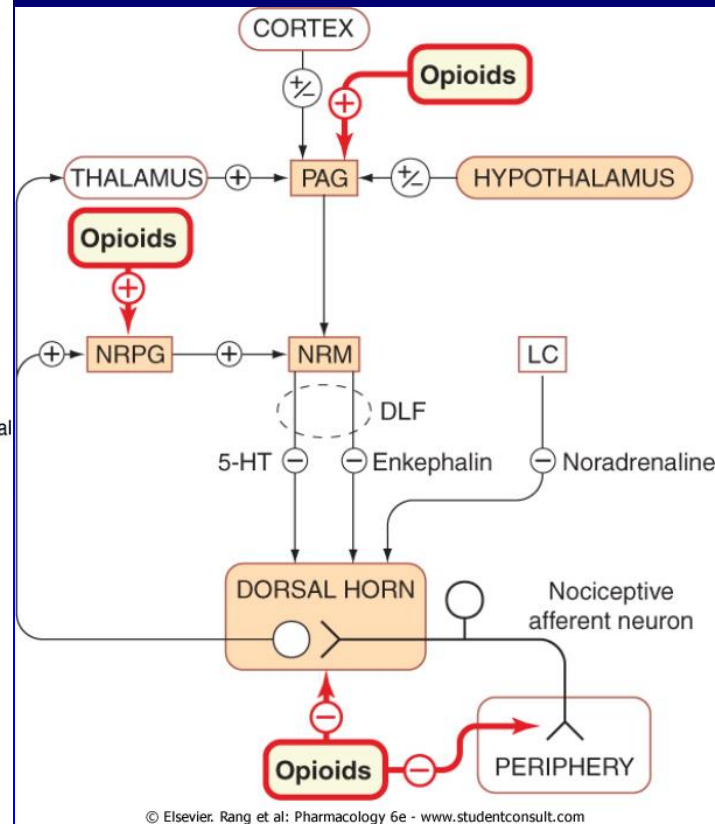
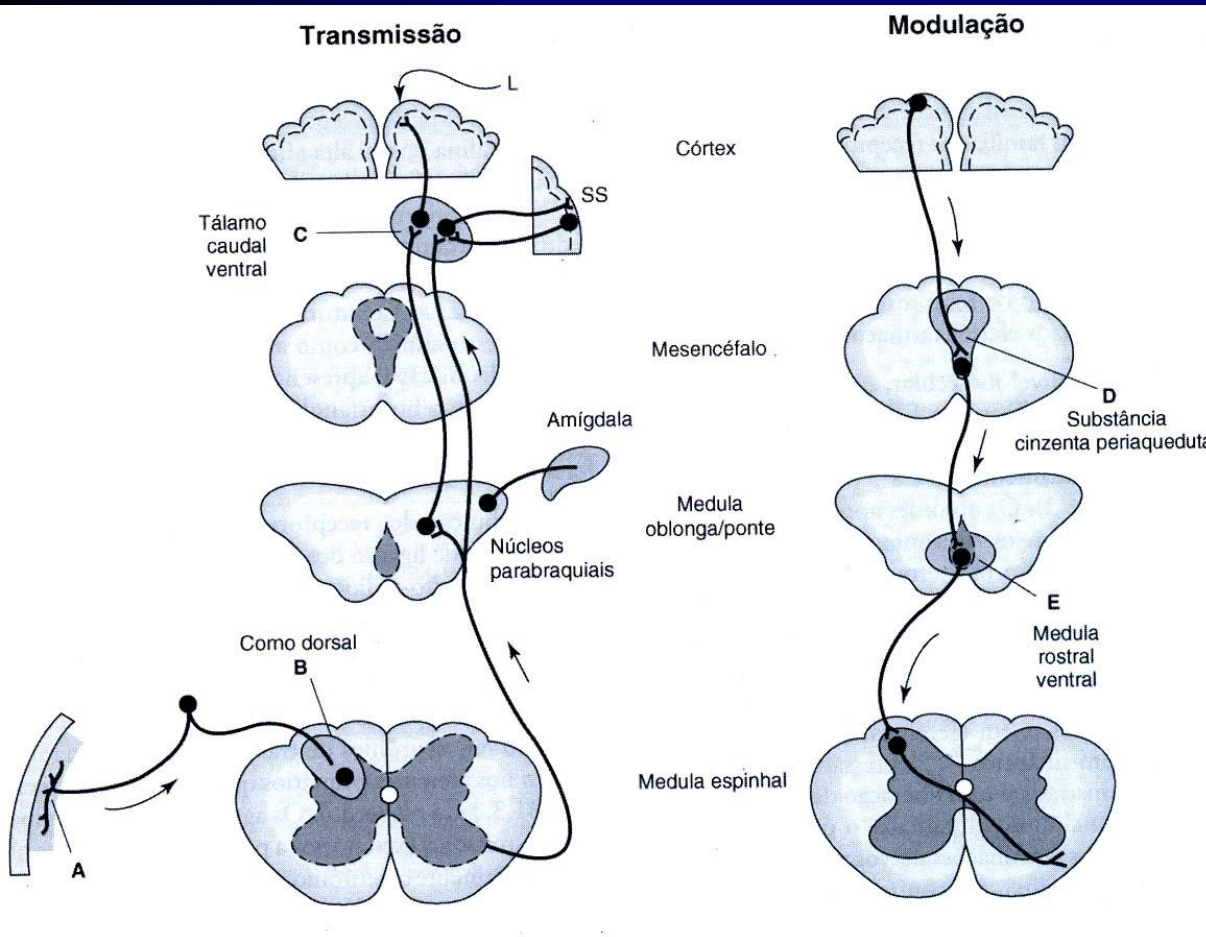


Processos envolvidos na dor e na percepção da dor

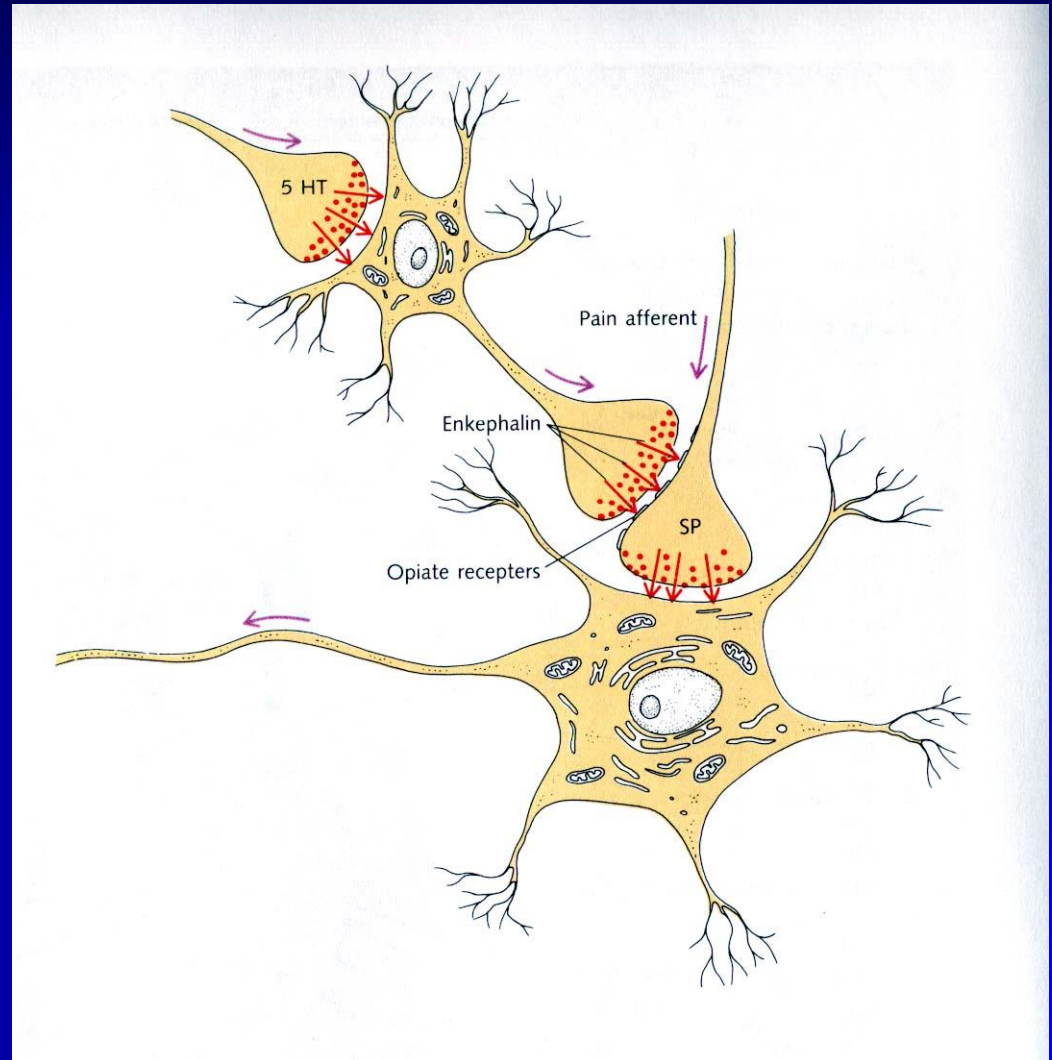
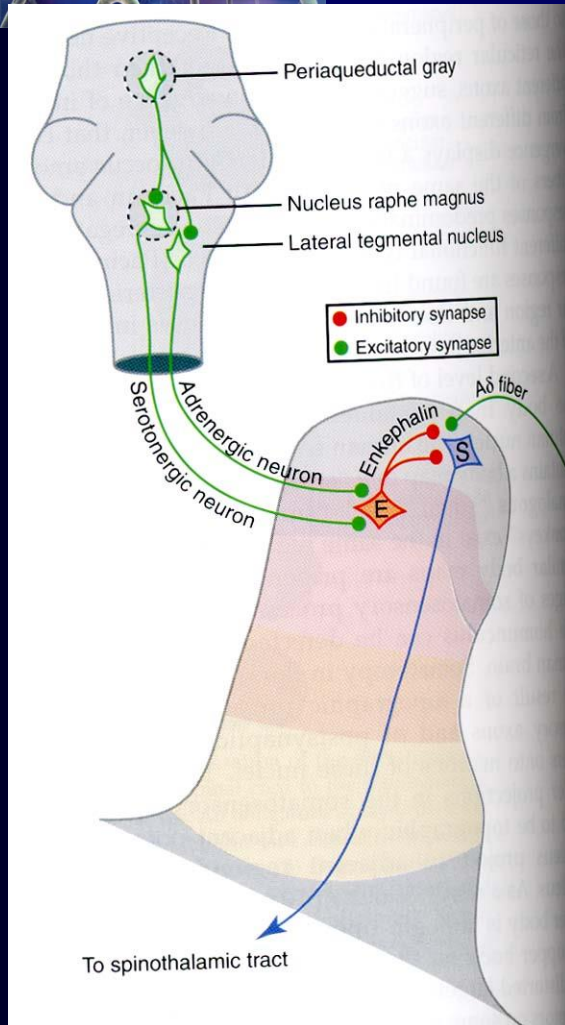




Processos envolvidos na dor e na percepção da dor

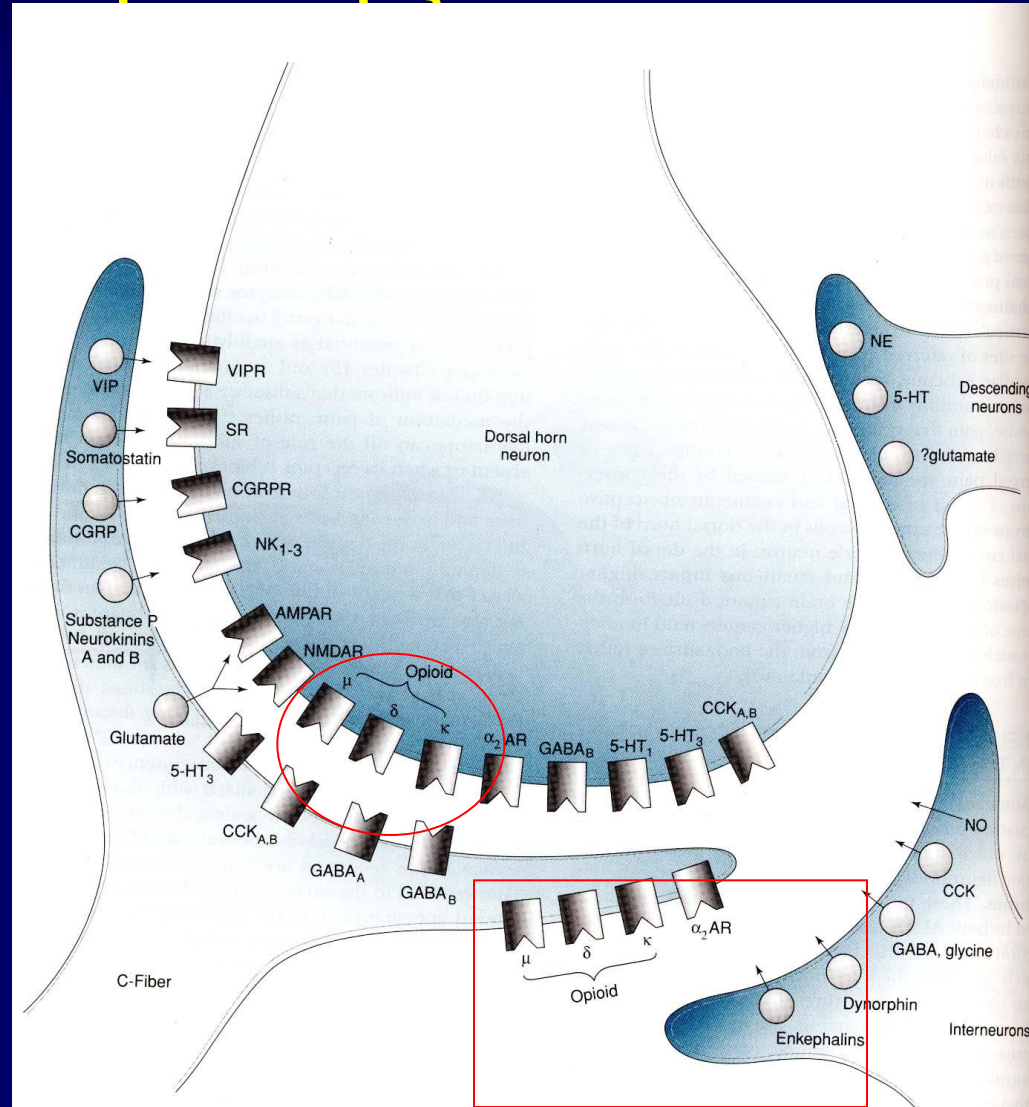


Processos envolvidos na dor e na percepção da dor





Processos envolvidos na dor e na percepção da dor





Processos envolvidos na dor e na percepção da dor

REATIVIDADE EMOCIONAL À DOR

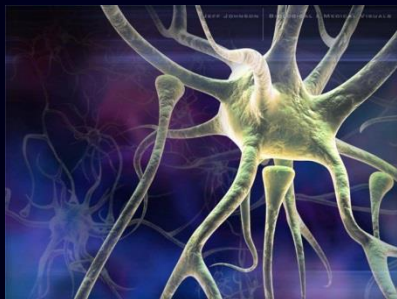
- Interpretação afetiva de carácter individual que modula ou distorce a sensação dolorosa
- Intensidade da dor é intensamente alterada pelo nível de ansiedade e resposta ao estresse relacionado com a origem da dor





Opióides Analgésicos

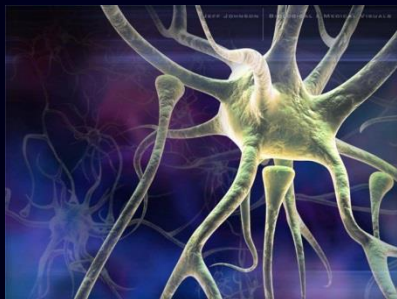
Farmacoterapia com opióides



Opióides Analgésicos

Farmacocinética:

- Biodisponibilidade: via oral é variável; tb absorvida por v.o. e i.m.
- Para morfina, a absorção após administração oral é utilizada no tratamento da dor crônica, mas há efeito significativo de primeira passagem
- Fatores que afetam a biodisponibilidade após administração oral:
 - magnitude e velocidade de absorção
 - grau de inibição das ondas propulsivas peristálticas
 - grau do efeito de primeira passagem



Opióides Analgésicos

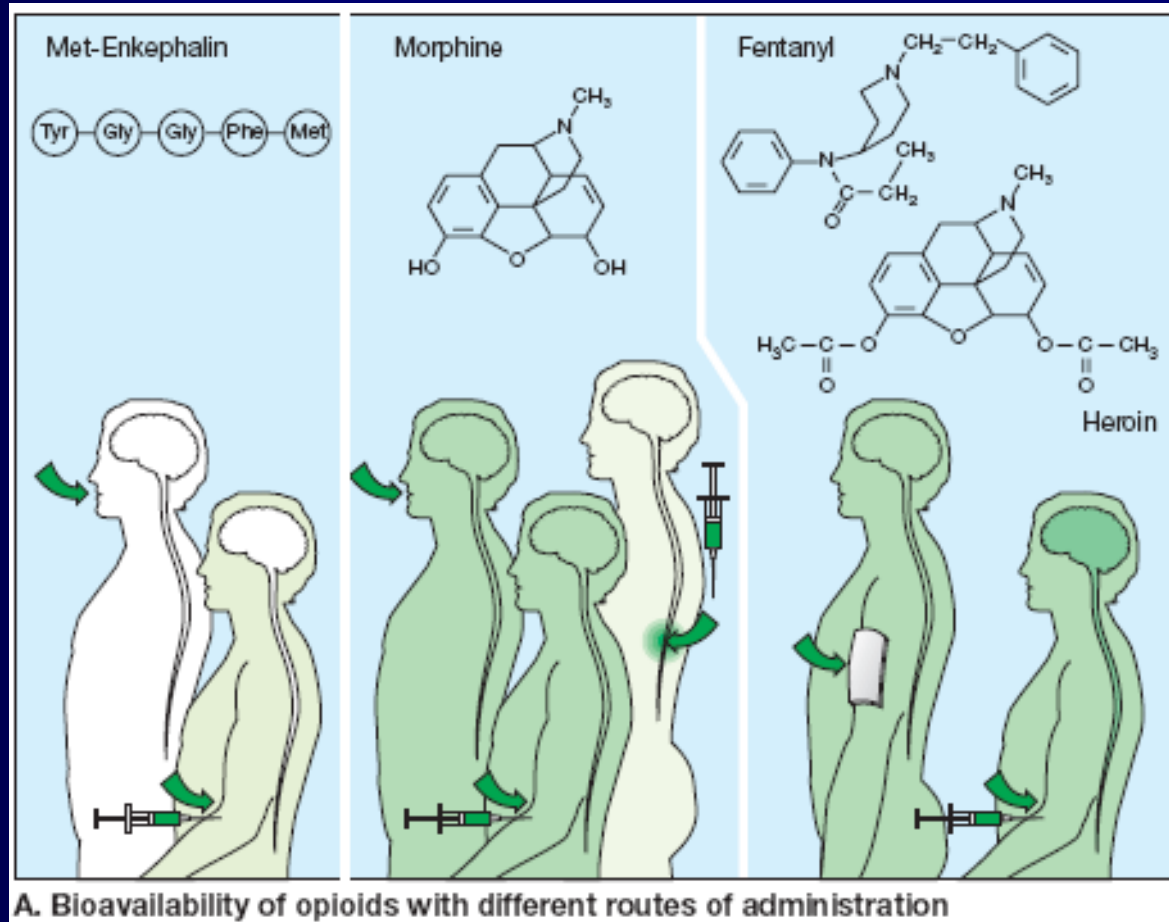
Farmacocinética:

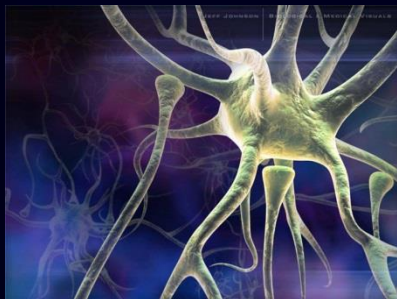
- Distribuídos para todo os componentes do organismo, incluindo o feto
- Distribuição no SNC é variável com agentes mais lipofílicos tendo maior acesso
- Alguma ligação às proteínas plasmáticas



Opióides Analgésicos

Farmacocinética:





Opióides Analgésicos

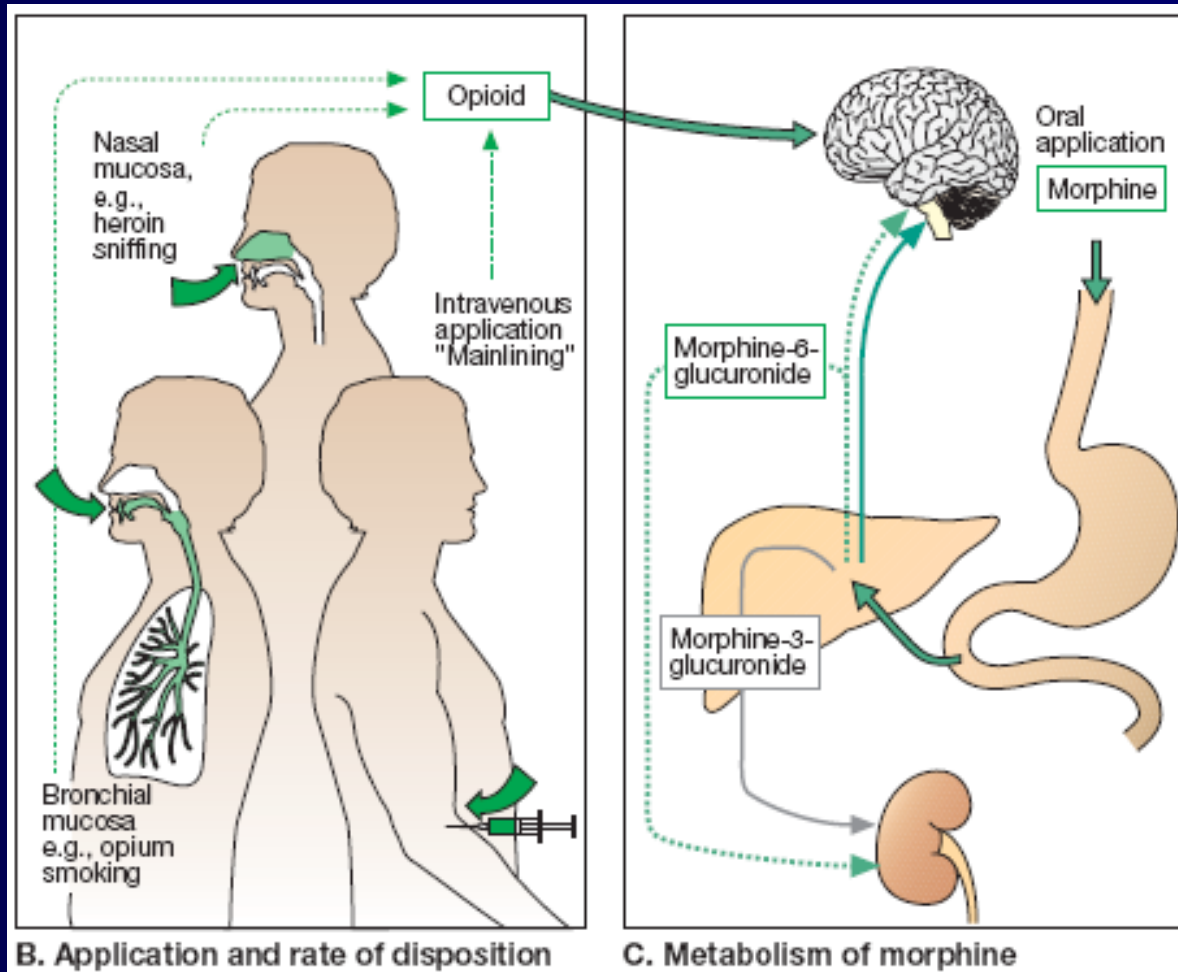
Farmacocinética:

- Metabolismo se dá principalmente por glicuronidação hepática, *morfina-3-glicuronídeo*, *morfina-6-glicuronídeo*, pequenas quantidades de *morfina-3,6-glicuronídeo*
- O derivado conjugado na posição 6 (OH) é mais ativo que a morfina
- Excreção de metabólitos polares na urina



Opióides Analgésicos

Farmacocinética:

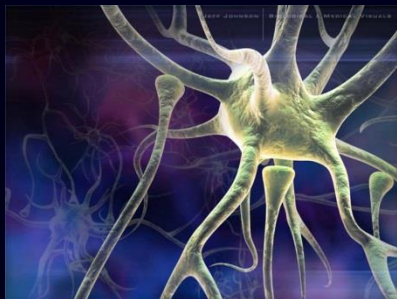




Opióides Analgésicos

Efeitos farmacodinâmicos

- **analgesia** - ambos componentes da dor são afetados: **afetivo e sensorial**
- **euforia/disforia** - devido aos efeitos nos receptores μ e κ , respectivamente
- **sedação** - algumas espécies excitação (gatos, cavalos)
- **depressão respiratória** - causa da morte na superdosagem - diminui a responsividade ao aumento da $p\text{CO}_2$ - ef. dose-dependente
- **supressão da tosse**
- **miose** - devido às ações parasimpáticas (bloqueáveis pela atropina) Pequena tolerância a esse efeito



Opióides Analgésicos

Efeitos farmacodinâmicos

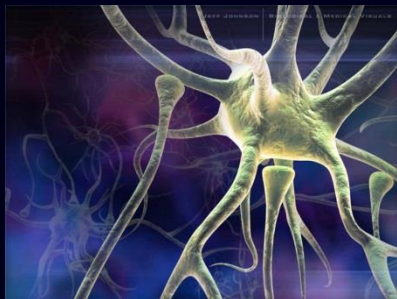
- **náusea e vômitos** - estimulação da zona quimiorreceptora de disparo do vômito no bulbo (**provável lib. de dopamina**)
- **rigidez de tronco** - aumento do tônus muscular - mais pronunciada com agentes lipofílicos (fentanil)
- **diminuição do limiar de crises convulsivas** - efeito incomum de altas doses de agonistas μ . Existem diferenças individuais



Opióides Analgésicos

Efeitos farmacodinâmicos

- **Disforia**- É uma mudança repentina e transitória do estado de ânimo, tais como sentimentos de tristeza, pena, angústia. É um mal estar psíquico acompanhado por sentimentos depressivos, tristeza, melancolia e pessimismo.



Opióides Analgésicos

Efeitos farmacodinâmicos

- pouco efeito no coração (talvez alguma bradicardia)
- hipotensão arterial – altas doses (liberação de histamina, depressão central dos mecanismos de estabilização vasomotora)
- Aumento da pressão intracraniana se a $p\text{CO}_2$ aumenta (possível contraindicação no traumatismo craniano)



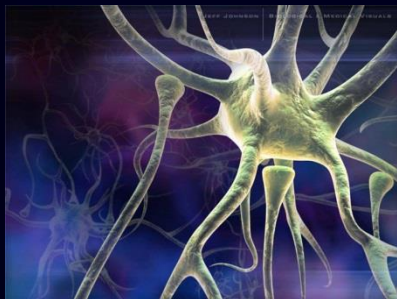
Opióides Analgésicos

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos no Trato Gastrointestinal:

Estômago

- diminuição da motilidade
- aumento do tônus de repouso
- diminuição da secreção de HCl (indiretamente, diminuição da lib. de Ach e aumento de somatostatina)



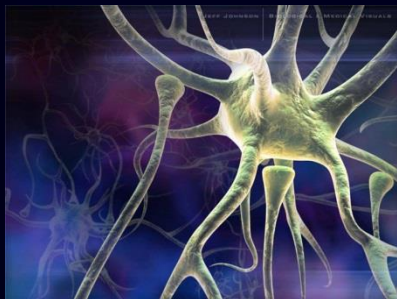
Opióides Analgésicos

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos no Trato Gastrointestinal:

Intestino Delgado

- tônus de repouso é aumentado com espasmos periódicos
- diminuição da amplitude de contrações não-propulsivas



Opióides Analgésicos

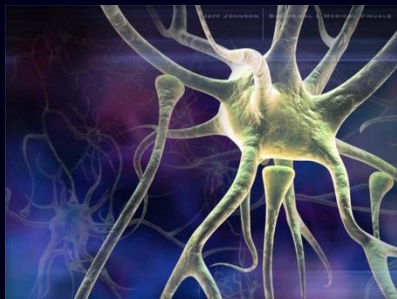
Efeitos farmacodinâmicos

Intestino Grosso

- inibição das ondas propulsivas peristálticas
- aumento do tônus
- Trânsito lentificado com aumento na absorção de fluídos

CONSTIPAÇÃO

- pequeno desenvolvimento de tolerância

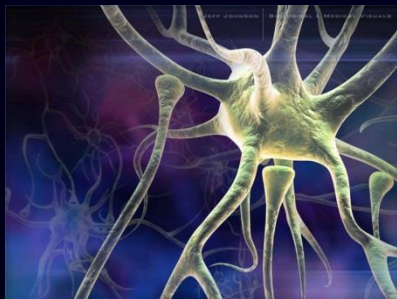


Opióides Analgésicos

Efeitos farmacodinâmicos

PODEM LENTIFICAR A ABSORÇÃO DE OUTROS
FÁRMACOS

PELO ATRASO DO ESVASIAMENTO GÁSTRICO,
PELA LENTIFICAÇÃO DO TRÂNSITO INTESTINAL



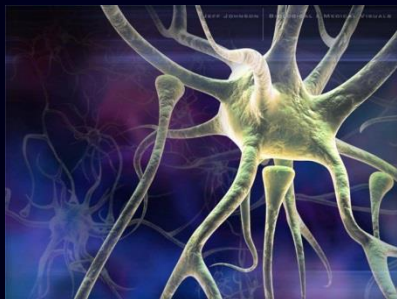
Opióides Analgésicos

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos em outros sistemas:

Trato biliar

- Cólica biliar como resultado da constrição da musculatura lisa biliar
- Constrição do esfíncter de Oddi levando ao refluxo das secreções biliares e pancreáticas (nitrito de amila e a aminofilina – reduzem os espasmos)



Opióides Analgésicos

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos em outros sistemas:

Útero:

- agonistas opióides podem prolongar o trabalho de parto pela redução do tonus da musculatura lisa

Trato Genitourinário:

- prejuízo da função renal devido a diminuição do fluxo sanguíneo renal e do aumento da liberação do HAD
- aumento do tônus ureteral e da bexiga podendo levar a retenção urinária



Opióides Analgésicos

Efeitos farmacodinâmicos

Neuroendócrino

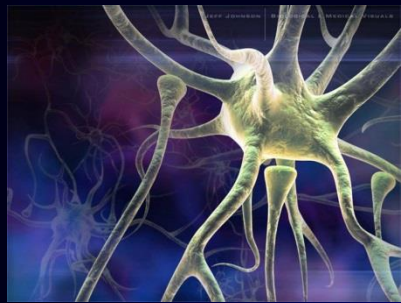
LIBERAÇÃO AUMENTADA

- ADH (por agonistas μ)
- Prolactina
- somatotropina

LIBERAÇÃO DIMINUIÍDA

- GnRH
(diminuindo LH e FSH)
- CRH
(ACTH e β -endorfina)
- ADH (por agonistas κ)

Efeitos mediados pelo hipotálamo



Princípios do Uso Clínico de Agonistas Opióides

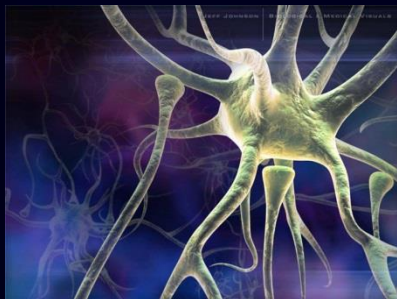
Analgesia:

Melhor na presença de dor intensa e constante.

Embora atenuada, a dor é ainda percebida. A reação à dor é diminuída

"It's a funny thing. The pain is still there, but it does not bother me"

Solomon Snyder, 1996



Princípios do Uso Clínico de Agonistas Opióides

Dor Associada ao Câncer

Preconceitos sobre tolerância,
dependência física e dependência
psicológica NÃO devem impedir o
tratamento adequado do paciente

Tratamentos novos incluem o controle da
analgesia pelo paciente, intervalos fixos de
doses e fentanil transdérmico



Princípios do Uso Clínico de Agonistas Opióides

Obstétrico: Parto

- Efeitos no útero podem prolongar o trabalho de parto
- Opióides podem atravessar a barreira placentária. Podem resultar em depressão neonatal opióide (reversível com antagonistas de opióide)
- meperidina pode produzir menos depressão neonatal

Supressão da Tosse

Obtida com doses menores
que as necessárias
para analgesia

Já foi proposto
a atividade agonista
nos receptores não
associados com
analgesia... (μ_2)

COUGH

The Sum of Clinical Experience Designates Glyco-Heroin (Smith) as a Respiratory Sedative Superior in All Respects to the Preparations of Opium, Morphine, Codeine and Other Narcotics and without the toxic or depressing effects which characterize the latter when given in doses sufficient to reduce the reflex irritability of the bronchial tracheal and laryngeal mucous membranes.

THE PROBLEM
of administering Heroin in proper doses in each form as will give the therapeutic virtues of the drug full sway and will soothe the palate of the most exacting adult or the most capricious child.

HAS BEEN SOLVED BY
the pharmaceutical compound known as

GLYCO-HEROIN (Smith)

The results attained with GLYCO-HEROIN (SMITH) in the alleviation and cure of coughs are attested by numerous clinical studies that have appeared in the medical journals within the past few years.

Scientifically Compounded, Scientifically Conceived, GLYCO-HEROIN (SMITH) simply stands upon its merits before the profession, ready to prove its efficacy to all who are interested in the advances in the art of medication.

NOTES.
GLYCO-HEROIN (SMITH) is supplied in the strongest in seven more dispensing forms only. The quantity ordinarily prescribed for the physician is two drops or four grains.

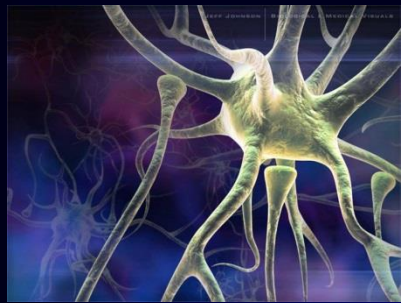
DOSE.
The adult dose of GLYCO-HEROIN (SMITH) is one teaspoonful repeated every two hours or at longer intervals as the case may require. Children of ten or more years, from a quarter to a half teaspoonful. Children of three years or more, five to ten drops.

SOLE BRITISH AGENTS:
THOMAS CHRISTY & CO.,
Old Broad Street, LONDON, E.C.

MARTIN H. SMITH & CO., Chemists,
NEW YORK CITY.

Samples and Literature Supplied on Request

- Dextrometorfan
- Codeína
- Hidrocodona



Princípios do Uso Clínico de Agonistas Opióides

Cólica Biliar

Doses muito baixas aumentam a dor devido ao aumento de tônus da musculatura lisa

Alívio da Diarréia

Obtida com doses menores que as necessárias para analgesia

- loperamida
- difenoxilato (+ atropina)
- difenoxina (+ atropina)



Princípios do Uso Clínico de Agonistas Opióides

Uso em Anestesia

Agente pré-anestésico ou como coadjuvante de outros agentes:

- as propriedades sedativas, ansiolíticas e analgésicas podem ser todas úteis

Agente anestésico primário :

- mais comum em cirurgia cardiovascular para minimizar a depressão cardiovascular (recept δ)

Anestésico Regional :

- via de administração: nos espaços epidural ou subaracnóide da coluna espinhal



Contraindicações Gerais no Uso de Analgésicos Opióides

- uso de agonista/antagonistas mistos com agonistas puros - diminuição da analgesia ou precipitação de síndrome de abstinência
- pacientes com insuficiência hepática, renal ou da função pulmonar
- pacientes com lesão cranioencefálica - retenção de CO₂ pela depressão respiratória resulta em vasodilatação cerebral
- pacientes grávidas - pode causar dependência e síndrome de abstinência no recém-nascido
- pacientes com doenças endócrinas - pacientes com insuficiência adrenal ou hipotireoidismo podem ter respostas exageradas
- pacientes com história de abuso ou doenças afetivas



Interações com outros Fármacos:

Agonistas Opióides

A analgesia e os efeitos depressores centrais podem ser acentuados por:

- barbitúricos
- álcool
- fenotiazinas
- IMAO
- antidepressivos tricíclicos



Opióides Agonistas/Antagonistas

Propriedades Agonistas

- analgesia - difere entre os compostos, mas são normalmente usados para dor de moderada a intensa
- toxicidade, incluindo depressão respiratória, pode ser observada em doses altas



Opióides Agonistas/Antagonistas

Propriedades Antagonistas

- precipitam sintomas de abstinência em usuários crônicos de agonista opióide
- alguns eliciam efeitos psicotomiméticos (alucinações visuais, disforia, pesadelos e depersonalização)
- aumentam o trabalho cardíaco pelo aumento da pressão pulmonar arterial e pressão venosa (contraindicados em insuficiência cardíaca congestiva)



Antagonistas opióides

- protótipo = Naloxona
- reverte a ação ou bloqueia a ação de agonistas
- útil na superdosagem por opióides
- precipita síndrome de abstinência em usuários crônico de opióides
- útil no tratamento de alguns dependentes já sem droga



Uso/Abuso de opióides

- **tolerância**
- **dependência**
- **abstinência**
- **superdosagem**
- **tratamento da dependência por opióide**



Tolerância

- tolerância pode se desenvolver para todos os agonistas opióides com tolerância cruzada entre os agonistas opióides
- velocidade de desenvolvimento varia entre os agentes mas geralmente desenvolvem-se mais rapidamente para as drogas mais potentes e/ou com doses maiores



Dependência

- acompanha o desenvolvimento da tolerância
- pode incluir dependência física e psicológica
- síndrome de abstinência é observada após a interrupção do uso da droga ou no tratamento com antagonistas opióides ou agonistas/antagonistas mistos



Eric J. Nestler

Dependência

Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction

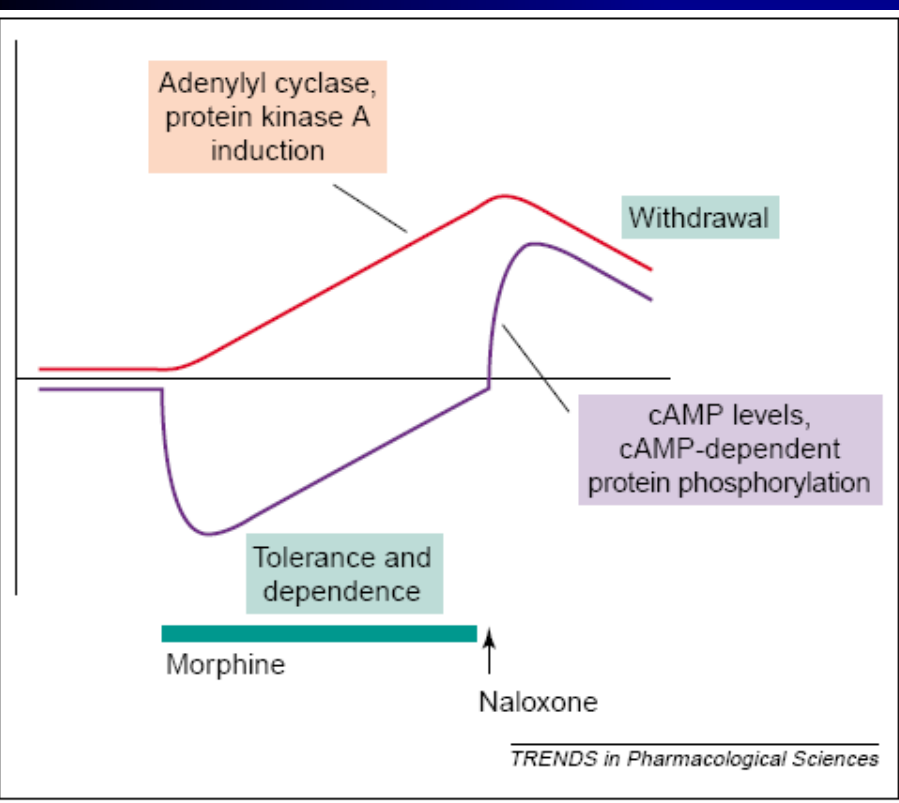


Figure 1. Upregulation of the cAMP pathway as a mechanism of opiate tolerance and dependence. Opiates acutely inhibit the functional activity of the cAMP pathway (indicated by cellular levels of cAMP and cAMP-dependent protein phosphorylation). With continued opiate exposure, functional activity of the cAMP pathway gradually recovers, and increases far above control levels following removal of the opiate (e.g. by administration of the opioid receptor antagonist naloxone). These changes in the functional state of the cAMP pathway are mediated via the induction of adenylyl cyclase and protein kinase A (PKA) in response to chronic administration of opiates. Induction of these enzymes accounts for the gradual recovery in the functional activity of the cAMP pathway that occurs during chronic opiate exposure (tolerance and dependence) and activation of the cAMP pathway observed on removal of opiate (withdrawal).



Eric J. Nestler

Dependência

Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction

Table 2. Upregulation of the cAMP pathway in opiate addiction

Site of upregulation	Functional consequence
Locus coeruleus ^a	Physical dependence and withdrawal
Ventral tegmental area ^b	Dysphoria during early withdrawal periods
Periaqueductal gray ^b	Dysphoria during early withdrawal periods, and physical dependence and withdrawal
Nucleus accumbens	Dysphoria during early withdrawal periods
Amygdala	Conditioned aspects of addiction
Dorsal horn of spinal cord	Tolerance to opiate-induced analgesia
Myenteric plexus of gut	Tolerance to opiate-induced reduction in intestinal motility and increase in motility during withdrawal

^aThe cAMP pathway is upregulated in the principal noradrenaline-containing neurons located in this region.

^bIndirect evidence indicates that the cAMP pathway is upregulated in GABA-containing neurons that innervate dopamine- and 5-hydroxytryptamine (5-HT)-containing neurons in the ventral tegmental area and periaqueductal gray, respectively. During withdrawal, this upregulated cAMP pathway should become fully functional and might contribute to a state of dysphoria by increasing the release of GABA, which would inhibit the dopamine-containing and 5-HT-containing neurons [27,30].

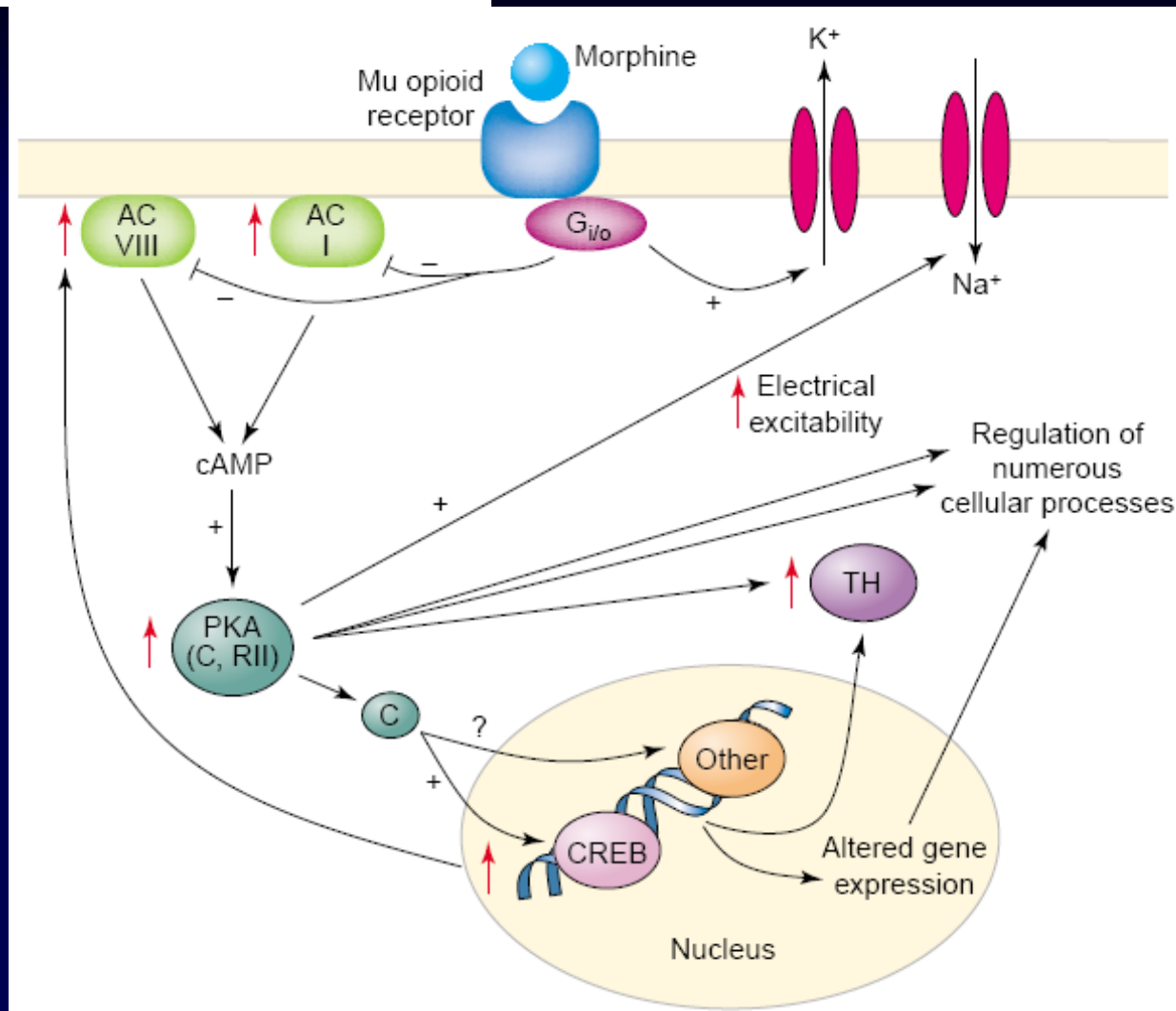


Figure 2. Opiate actions in the locus coeruleus (LC). Opiates acutely inhibit LC neurons by increasing the conductance of an inwardly rectifying K^+ channel via coupling with subtypes of $G_{i/o}$ and, possibly, by decreasing an Na^+ -dependent inward current via coupling with $G_{i/o}$ and the consequent inhibition of adenylyl cyclase (AC), reduced levels of protein kinase A (PKA) activity and reduced phosphorylation of the channel or pump responsible. Inhibition of the cAMP pathway also decreases the phosphorylation of many other proteins and, thereby, affects numerous other neuronal processes. For example, it reduces the phosphorylation state of cAMP response element-binding protein (CREB), which might initiate some of the longer-term changes in LC function. Chronic administration of morphine increases the levels of ACI, ACVIII, PKA catalytic (C) and regulatory (RII) subunits, and several phosphoproteins, including CREB and tyrosine hydroxylase [TH (the rate-limiting enzyme in noradrenaline biosynthesis)] (indicated by red arrows). These changes contribute to the altered phenotype of the drug-addicted state. For example, the intrinsic excitability of LC neurons is increased by enhanced activity of the cAMP pathway and Na^+ -dependent inward current, which contributes to the tolerance, dependence and withdrawal exhibited by these neurons. Upregulation of ACVIII and TH is mediated via CREB, whereas upregulation of ACI and of the PKA subunits appears to occur via an unidentified, CREB-independent mechanism. Reproduced, with permission, from [28]. ©1997. American Association for the Advancement of Science.



Dependência

Eric J. Nestler

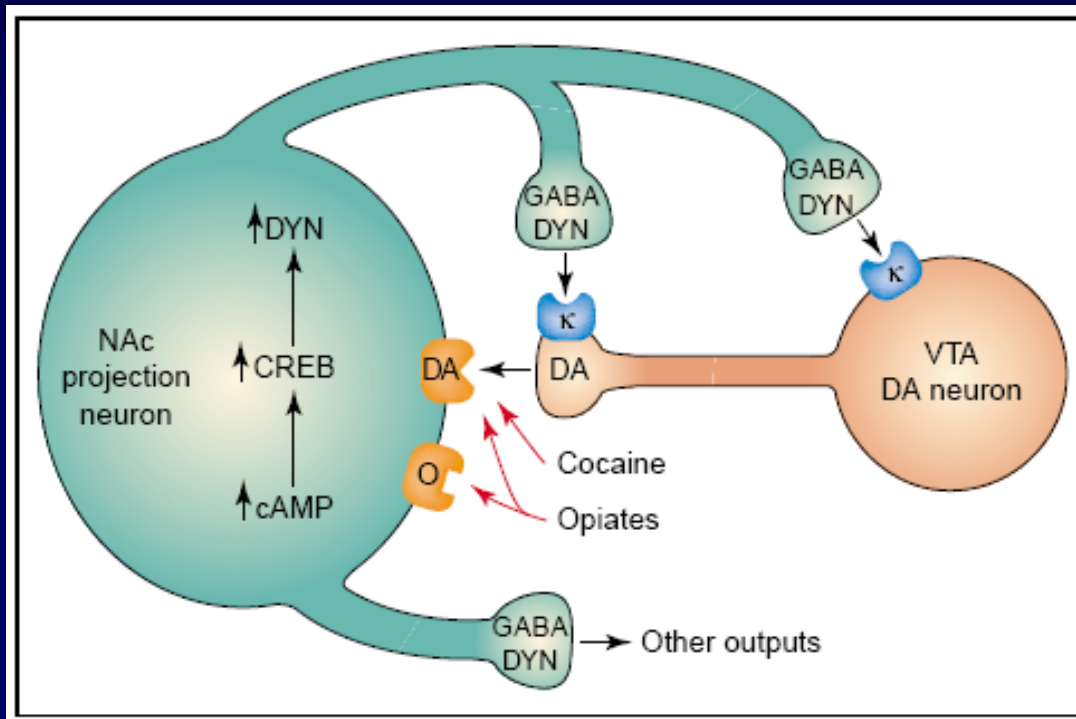


Figure 4. Regulation of cAMP response element-binding protein (CREB) by drugs of abuse. The figure shows a dopamine (DA)-containing neuron from the ventral tegmental area (VTA) that innervates a class of GABA-containing projection neurons in the nucleus accumbens (NAc) that express dynorphin (DYN). DYN acts as a negative feedback mechanism in this circuit. DYN released from the terminals of neurons from the NAc acts on kappa opioid peptide (κ) receptors on nerve terminals and cell bodies of DA-containing neurons and inhibits their activity. Chronic exposure to either cocaine or opiates and, possibly, other drugs of abuse upregulates this negative feedback loop by upregulating the cAMP pathway, which activates CREB and induces the formation of DYN. Abbreviation: O, opioid receptor. Reproduced, with permission, from Nature Reviews Neuroscience (<http://www.nature.com/reviews>) [30]. ©2001. Macmillan Magazines Ltd.



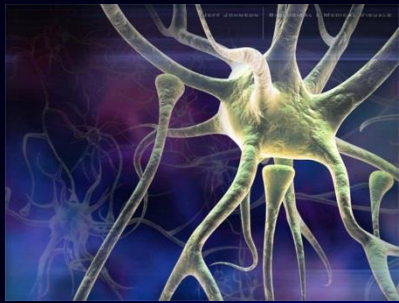
Dependência

Sintomas da abstinência a opióides
8-12 h; pico: 36-72h; duração: 5-10 dias

- rinorréia
- lacrimejamento
- bocejos
- calafrios
- piloereção
- hiperventilação
- hipertermia
- midríase
- vômitos
- diarreia
- ansiedade

Tratamento:

**Nenhum - Monitorizar o paciente.
Desintoxicar o paciente com
metadona ou buprenorfina**



Dependência

Superdosagem com Agonista Opióide: Sintomas Clínicos

Primários: “Tríade de sinais”

- letargia ou coma
 - depressão respiratória - causa da morte
 - pupilas puntiformes (normóxico)
- pupilas dilatadas (hipóxico)



Dependência

Superdosagem com Agonista Opióide: Sintomas Clínicos

Secundários:

- hipotensão
- hipotermia com pele umida ou fria
- edema pulmonar
- convulsões (principalmente em crianças)
- hipóxia com pupilas dilatadas



Dependência

Superdosagem com Agonista Opióide: Tratamento

- identificar a droga mais provável
- assistência respiratória e a outras funções vitais
- administração de antagonista opióide (naloxona)
- se determinado que outras drogas foram também usadas, trata-se também a superdosagem dessas drogas



Dependência

Tratamento da dependência de opióides

Desintoxicação

- administrar doses baixas de metadona ou buprenorfina oralmente várias vezes diariamente por vários dias - **esse tratamento impede a abstinência de heroína/morfina**
- a abstinência após interrupção de metadona ou buprenorfina é muito mais tolerável do que a abstinência de heroína/morfina



Dependência

Tratamento da dependência de opióides

Terapia de Substituição/Manutenção

- Uso de metadona (Dolofina), acetato de levometadil ou buprenorfina
- agentes absorvidos por via oral, afastam os dependentes da injeção
- meia-vida longas mantêm estáveis os níveis de opióides



Dependência

Tratamento da dependência de opióides

Terapia com Antagonista

- principalmente com o uso de naltrexona - meia-vida longa (~10 h), boa absorção oral
- bloqueio dos efeitos reforçadores dos agonistas
- pacientes precisam estar altamente motivados para manter-se sem droga

Muito Obrigado!!!!!!