



ANALGÉSICOS SIMPLES

FELIPE CHIODINI MACHADO

DOUTORADO PELA USP COM LINHA DE PESQUISA EM DOR
MÉDICO DO GRUPO DE DOR DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FMUSP
COORDENADOR DO GRUPO DE DOR DO HOSPITAL BP – BENEFIÊNCIA PORGUESA DE SÃO PAULO
COORDENADOR DO GRUPO DE DOR DO HOSPITAL SÃO LUIZ – UNIDADE JABAQUARA

POR QUE?

ANALGÉSICOS MAIS VENDIDOS NO BRASIL

- 1 Neosaldina
- 2 Tylenol
- 3 Novalgina
- 4 Anador
- 5 Alivium
- 6 Dipirona sódica
- 7 Lisador
- 8 Engov
- 9 Advil
- 10 Doralgina



OBJETIVOS

Apresentar analgésicos simples

Principais mecanismos de ação

Reações adversas



PARACETAMOL



PARACETAMOL

Introdução

Paracetamol ou acetaminofeno

Um dos fármacos mais usados no mundo com ação para dor e febre

Único seguro para todas as faixas etárias

Pertencente à classe dos AINEs, porém com menor eficácia de ação e menor incidência de EAs

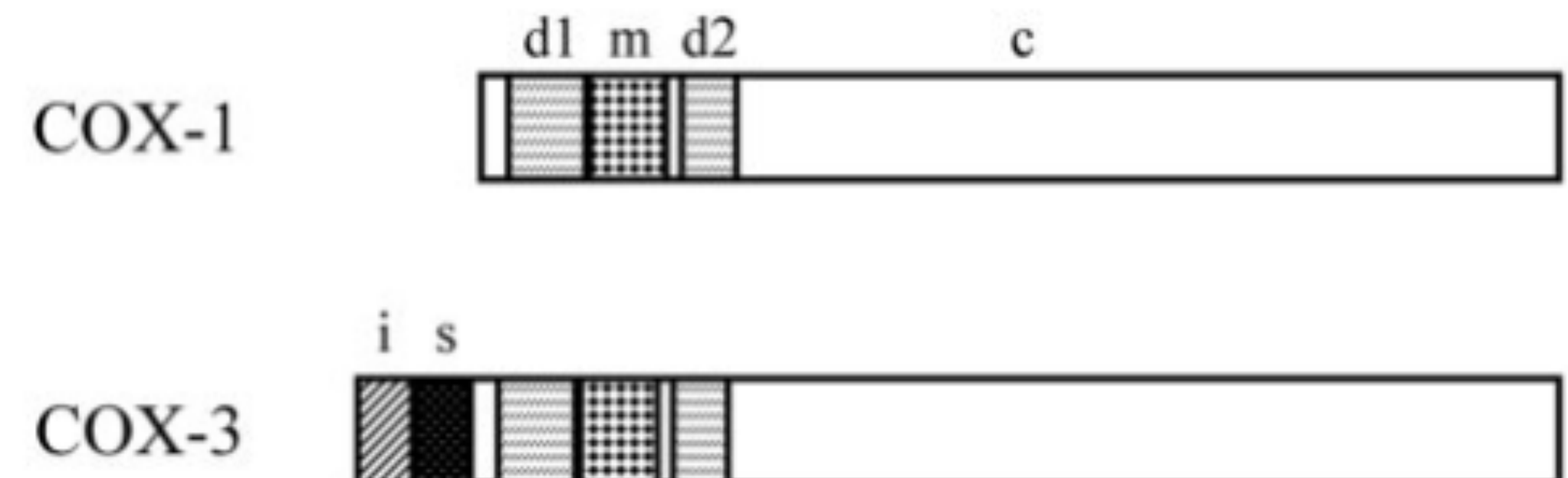


PARACETAMOL

Farmacodinâmica

Teoria de ação por inibir COX-3:

- Presente em cérebro, medula e coração
- Também inibe a COX-2, mas com baixa eficácia



PARACETAMOL

Farmacodinâmica

Teoria de ação por inibir COX-3:

- Presente em cérebro, medula e coração
- Também inibe a COX-2, mas com baixa eficácia

Teoria de ação canabinoide:

- Pelo próprio paracetamol ou seus metabólitos
- Ativação de receptores canabinoides / vaniloides no SNC e gânglio da raiz dorsal
- Bloqueio de receptores canabinoides CB1 bloqueia sua ação



PARACETAMOL

Farmacocinética

Biodisponibilidade por via oral: 85 – 98%

Alta lipossolubilidade: atravessa facilmente a BHE
- Atinge a C_{max} (pico de ação) em 2h após VO

Metabolização principalmente hepática
- Uso cauteloso em insuficiência hepática

Eliminação principalmente renal
- Uso cauteloso em insuficiência renal grave (poucos metabólitos ativos)
(ajustar a dose para 8/8h se paciente em diálise ou TFG < 10 mL/min/1,73m²)



PARACETAMOL

Posologia

Adultos

Dose de 10 – 15 mg/Kg/dose a cada 4h ou 6h

Possível efeito teto para doses de 1000 mg

Dose máxima diária recomendada de 50 – 75 mg/Kg (ou 3-4g /dia)

Doses maiores aumentam risco de dano hepática

Existem relatos de Hepatite fulminante com dose única



PARACETAMOL

Posologia

Crianças



Doses de paracetamol		
Neonatos	12,5 mg/kg a cada 6h	Máximo 50 mg/kg/dia
29 dias a 2 anos	15 mg/kg a cada 6h	Máximo 60 mg/kg/dia
2 a 12 anos	12,5 mg/kg a cada 4h ou 15 mg/kg a cada 6h	Máximo 75 mg/kg/dia
> 12 anos	Doses de adulto: 15 mg/Kg a cada 4h ou 6h	Máximo 75-100 mg/kg/dia



PARACETAMOL

Efeitos adversos

Sem efeitos em TGI ou plaquetas

Toxicidade hepática

- Metabólitos hepatotóxicos
- Aumento do risco quando combinados a inibidores de P450 (uso de álcool, desnutridos, jejum prolongado)

Uso associado com aumento de PA e lesão renal (embora menos nefrotóxicos que AINEs)



DIPIRONA



Chandrasekharan et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2002
Pierre et al. Br J Pharmacol. 2007
Cunha et al. Br J Pharmacol. 1999
Crunfle et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015

DIPIRONA

Farmacodinâmica

Dipirona ou metimazol = 50% melubrina e 50% aminopirina (Alemanha, 1922)

Ação relacionada ao seus metabólitos: 4-aminoantipirina (4-AA) e 4-metilaminoantipirina (4-MAA)

Ação analgésica controversa: algumas teorias



DIPIRONA

Farmacodinâmica

Dipirona ou metimazol = 50% melubrina e 50% aminopirina (Alemanha, 1922)

Ação relacionada ao seus metabólitos: 4-aminoantipirina (4-AA) e 4-metilaminoantipirina (4-MAA)

Ação analgésica controversa: algumas teorias

- Ação central: age no bulbo inibindo a síntese de PG



DIPIRONA

Farmacodinâmica

Dipirona ou metimazol = 50% melubrina e 50% aminopirina (Alemanha, 1922)

Ação relacionada ao seus metabólitos: 4-aminoantipirina (4-AA) e 4-metilaminoantipirina (4-MAA)

Ação analgésica controversa: algumas teorias

- Ação central: age no bulbo inibindo a síntese de PG
- Facilitação da via analgésica descendente por liberar endorfina (vias opioidérgicas – PAG): bloq. por naloxona



DIPIRONA

Farmacodinâmica

Dipirona ou metimazol = 50% melubrina e 50% aminopirina (Alemanha, 1922)

Ação relacionada ao seus metabólitos: 4-aminoantipirina (4-AA) e 4-metilaminoantipirina (4-MAA)

Ação analgésica controversa: algumas teorias

- Ação central: age no bulbo inibindo a síntese de PG
- Facilitação da via analgésica descendente por liberar endorfina (vias opioidérgicas – PAG) bloq. por naloxona
- Inibição competitiva de ciclo-oxigenase (AINE atípico), inclusive COX-3 (baixa ação AINE)



DIPIRONA

Farmacodinâmica

Dipirona ou metimazol = 50% melubrina e 50% aminopirina (Alemanha, 1922)

Ação relacionada ao seus metabólitos: 4-aminoantipirina (4-AA) e 4-metilaminoantipirina (4-MAA)

Ação analgésica controversa: algumas teorias

- Ação central: age no bulbo inibindo a síntese de PG
- Facilitação da via analgésica descendente por liberar endorfina (vias opioidérgicas – PAG) bloq. por naloxona
- Inibição competitiva de ciclo-oxigenase (AINE atípico), inclusive COX-3 (baixa ação AINE)
- Ativação lenta da via do canal L-arginina-NO-GMPc (abertura de canais de K e hiperpolarização celular)



DIPIRONA

Farmacodinâmica

Dipirona ou metimazol = 50% melubrina e 50% aminopirina (Alemanha, 1922)

Ação relacionada ao seus metabólitos: 4-aminoantipirina (4-AA) e 4-metilaminoantipirina (4-MAA)

Ação analgésica controversa: algumas teorias

- Ação central: age no bulbo inibindo a síntese de PG
- Facilitação da via analgésica descendente por liberar endorfina (vias opioidérgicas – PAG) bloq. por naloxona
- Inibição competitiva de ciclo-oxigenase (AINE atípico), inclusive COX-3 (baixa ação AINE)
- Ativação lenta da via do canal L-arginina-NO-GMPc (abertura de canais de K e hiperpolarização celular)
- Aumenta disponibilidade de ác. aracdônico para síntese de endocanabinoides (medula)



DIPIRONA

Farmacodinâmica

Dipirona ou metimazol = 50% melubrina e 50% aminopirina (Alemanha, 1922)

Ação relacionada ao seus metabólitos: 4-aminoantipirina (4-AA) e 4-metilaminoantipirina (4-MAA)

Ação analgésica controversa: algumas teorias

- Ação central: age no bulbo inibindo a síntese de PG
- Facilitação da via analgésica descendente por liberar endorfina (vias opioidérgicas – PAG) bloq. por naloxona
- Inibição competitiva de ciclo-oxigenase (AINE atípico), inclusive COX-3 (baixa ação AINE)
- Ativação lenta da via do canal L-arginina-NO-GMPc (abertura de canais de K e hiperpolarização celular)
- Aumenta disponibilidade de ác. aracdônico para síntese de endocanabinoides (medula)
- Ação periférica: bloqueio direto do influxo de Ca no nociceptor



DIPIRONA

Farmacocinética

Biodisponibilidade > 80% por via oral

Cmax até 2 horas após o uso via oral

Metabolização hepática (metabólitos ativos)

- Redução de até 33% de depuração em idosos
- Uso cauteloso em insuficiência hepática

Eliminação quase exclusivamente renal

- Uso cauteloso na insuficiência renal: atraso de excreção de metabólitos ativos



DIPIRONA

Farmacocinética

Biodisponibilidade > 80% por via oral

Cmax até 2 horas após o uso via oral

Metabolização hepática (metabólitos ativos)

- Redução de até 33% de depuração em idosos
- Uso cauteloso em insuficiência hepática

Eliminação quase exclusivamente renal

- Uso cauteloso na insuficiência renal: atraso de excreção de metabólitos ativos



* Metabólitos eliminados no leite materno



DIPIRONA

Efeitos clínicos

Efeito antitérmico e analgésico

Efeito antiespasmódico (musculatura lisa e esfíncter de Oddi)

Baixo efeito como AINE

Baixa afinidade pela COX em ambientes ricos em peróxido (inflamados)

Fraco efeito antiagregante plaquetário (Parecoxibe < Dipirona < Outros AINEs)



DIPIRONA

Posologia

Dose antipirética (10 mg/Kg) diferente da dose analgésica (30 mg/kg), não excedendo 2mg/kg em adultos

Efeito dose-dependente

- Dose antipirética: < 1g em adultos (ou 10 mg/Kg em crianças)
- Dose analgésica: 1g ou mais em adultos (30 mg/Kg em crianças)

Descritas doses maiores em adultos (até 3g)

Em geral utilizada 6/6h



DIPIRONA

Efeitos adversos

Mais comuns

- Intolerância no trato gastrintestinal (semelhante ao paracetamol)
- Reações alérgicas e farmacodermias (~ 3%)

Agranulocitose (avaliada em estudos antigos)

- Baixa incidência em alguns estudos (0,2 – 2 para cada 1 milhão de pessoas / dia de uso)
- Alta incidência em outros estudos (0,86%) ?



DIPIRONA

Efeitos adversos

Outros possíveis efeitos (necessários mais estudos)

- Pode reduzir a tolerância a morfina (possivelmente por compartilhar mecanismos de ação)
- Pode reduzir a eficácia do AAS (dipirona pode aumentar eventos trombóticos se associada a AAS)
- Tendência à hipotensão





OBRIGADO

@vamosfalarsobredor