



# ANTIDEPRESSIVOS, ANTICONVULSIVANTES ANTIPSICÓTICOS NO TRATAMENTO DA DOR

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



# OBJETIVOS

## PRINCIPAIS USOS DOS ADJUVANTES NO TRATAMENTO DA DOR

- ANTIDEPRESSIVOS
- ANTICONVULSIVANTES
- ANTIPSICÓTICOS



# ANTIDEPRESSIVOS



# ANTIDEPRESSIVOS

Analgesia por inibição de recaptção de monoaminas no SNC

Até 30% dos pacientes com dor crônica tem transtornos de humor

Dose psiquiátrica x Dose analgésica



# INDICAÇÕES

- **PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO**  
DOR NEUROPÁTICA  
FIBROMIALGIA
- **EVIDÊNCIA COMO ADJUVANTE EM DOR AGUDA PÓS-OPERATÓRIA**  
MASTECTOMIA, CIRURGIAS DE COLUNA, ORTOPÉDICAS E BUCOMAXILO
- **EVIDÊNCIA PARA ADT (TRICÍCLICOS) E ISRSN (DUAIS)**  
POUCA EVIDÊNCIA PARA ISRS



# FARMACODINÂMICA

- EFEITO PARA DEPRESSÃO X EFEITO PARA DOR

AD TEM EFEITO ANALGÉSICO MESMO EM PACIENTES SEM DEPRESSÃO

EFEITO EM DEPRESSÃO 2-3 SEMANAS X EFEITO EM DOR 1-7 DIAS







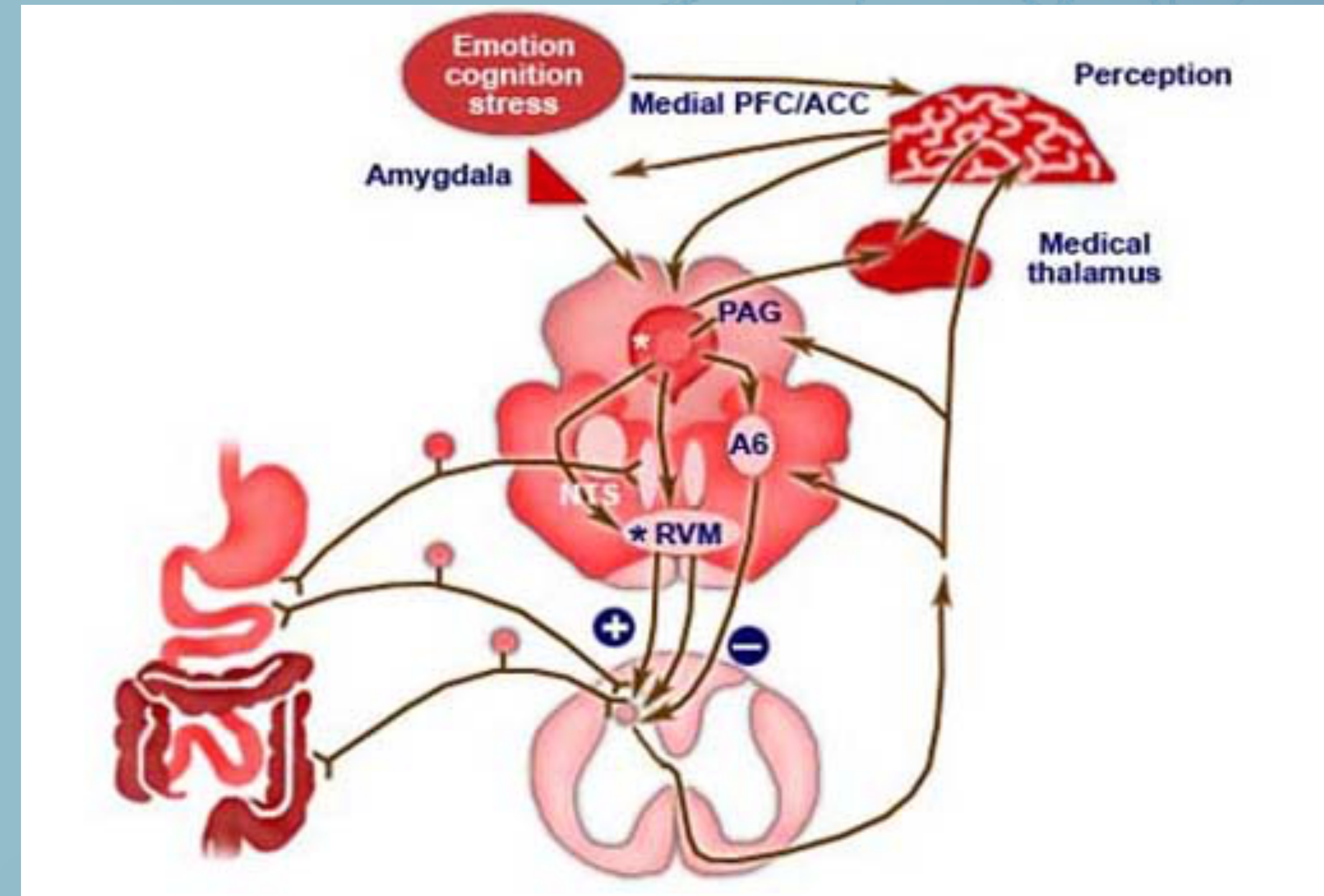


# VIAS DESCENDENTES

## VIA ANALGÉSICA DESCENDENTE

- Muito dependente de serotonina (~75%)  
Também de opioides e noradrenalina
- História do desenvolvimento do ISRS  
(fluoxetina)

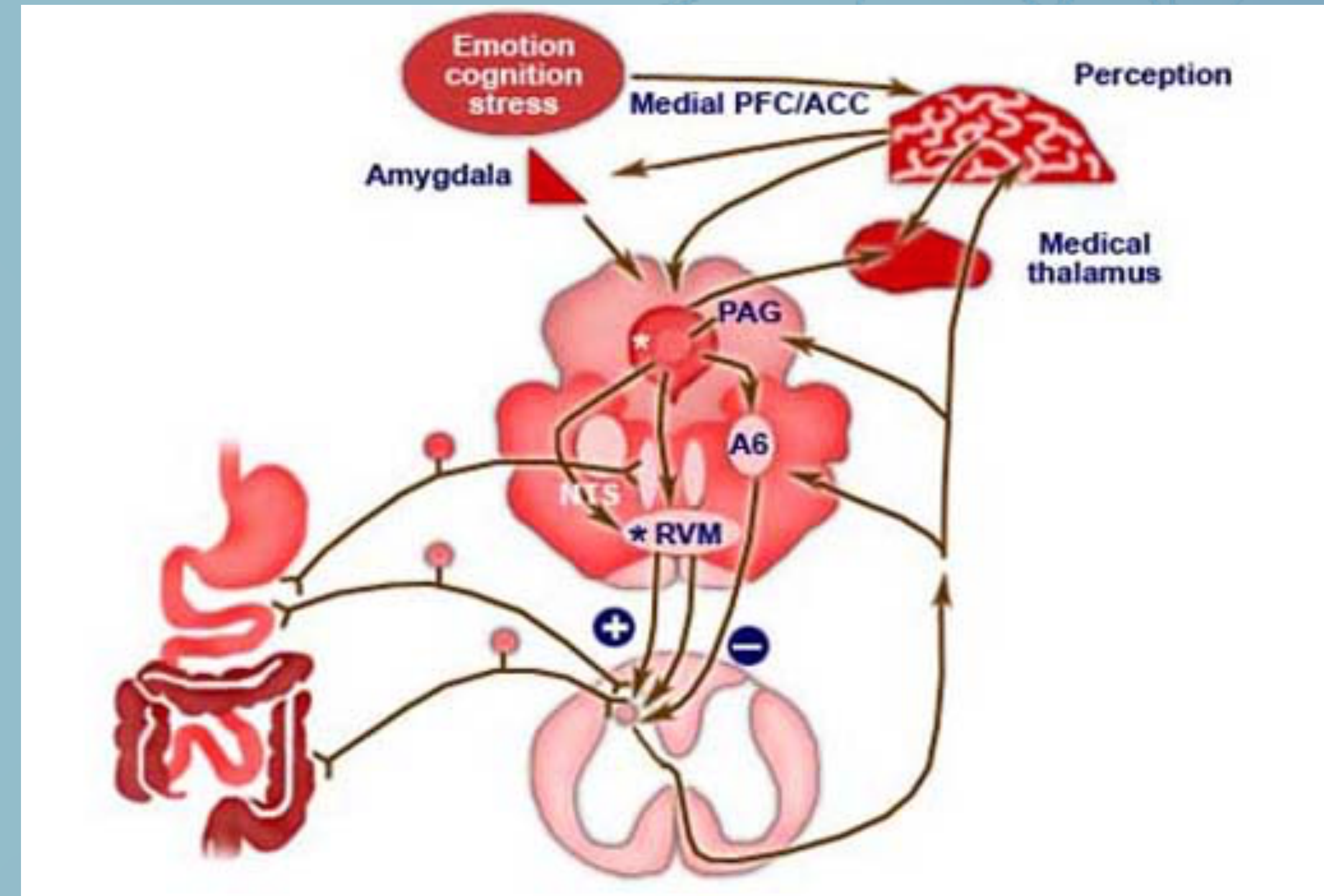
Tramadol: 75% do efeito por potencialização dessa via (inibe recaptção de 5HT e NA)



# VIAS DESCENDENTES

## PRINCIPAIS COMPONENTES

- Substância cinzenta periaquedutal (PAG)  
+ Receptores opioides
- Núcleo magno da rafe no bulbo (RVM)  
+ Receptores de serotonina
- Locus Coeruleus (LC ou A6/7)  
+ Receptores noradrenérgicos



# FARMACODINÂMICA

## MECANISMO DE AÇÃO NA DOR

VIA ANALGÉSICA DESCENDENTE: NA, 5HT E OPIOIDES

IMPORTÂNCIA PRINCIPAL DA NORADRENALINA PARA EFEITO ANALGÉSICO

LIGAÇÃO EM TRANSPORTADORES DE NORA E 5HT → INIBIÇÃO DE RECAPTAÇÃO



# OUTROS NEUROTRANSMISSORES



- **PAPEL DA SEROTONINA (5HT) ISOLADA**

VIA ANALGÉSICA DESCEDENTE: 5HT NO BULBO ROSTROVENTROMEDIAL

ISRS – BLOQUEIO SELETIVO DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA

EM GERAL NÃO INDICADOS: MESMO SE BENEFÍCIO POSITIVO, MAIOR NNT QUE OUTROS

- **COMBINAÇÃO NA + 5HT**

EVIDÊNCIA POSITIVA PARA INIBIÇÃO DE RECAPTAÇÃO COMBINADA 5HT E NA



# OUTROS NEUROTRANSMISSORES

- **PAPEL DA DOPAMINA (DA)**  
CÉLULAS MESOLÍMBICAS – A11  
EXEMPLO: BUPROPIONA (INIB. RECAPT. DA E NORA) - EFEITO EM COBAIAS



# TRICÍCLICOS

Amitriptilina

Nortriptilina

Imipramina

Desipramina

Clomipramina

Doxepina

Maprotilina



# TRICÍCLICOS

- **ATIVIDADE PRÉ-SINÁPTICA – MAIOR PARTE DOS EFEITOS CLÍNICOS**  
BLOQUEIO DA RECAPTAÇÃO DE NORA E 5HT  
DOPAMINA EM MENOR PROPORÇÃO
- **ATIVIDADE PÓS-SINÁPTICA – MAIOR PARTE DOS EFEITOS COLATERAIS**  
BLOQ. RECEPTORES MUSCARÍNICOS (COLINÉRGICOS)  
HISTAMINÉRGICOS,  
ADRENÉRGICOS  
SEROTONINÉRGICOS



# TRICÍCLICOS

- **INDICAÇÕES**

DORES NEUROPÁTICAS (1 OPÇÃO PARA NEUROPATIA DIABÉTICA)

DORES CRÔNICAS NÃO NEUROPÁTICAS – SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

ADJUVANTE EM DORES AGUDAS





# TRICÍCLICOS

- **POSOLOGIA – AMITRIPTILINA**

10-100MG EM 1 DOSE DIÁRIA

DOSE INICIAL PEQUENA (10-25MG) E AUMENTO A CADA 3-5 DIAS

DOSES > 100MG: SEM EVIDÊNCIA PARA DOR, MAS SIM PARA DEPRESSÃO

USUALMENTE A NOITE – APROVEITAR PROPRIEDADE SEDATIVA

- **IDOSOS: PREFERIR OUTRAS CLASSES DE AD**

MAIOR PREVALÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS



# TRICÍCLICOS

- **USO EM INSUFICIÊNCIA RENAL**

BULA E UPTODATE: SEM REDUÇÃO PADRÃO DE DOSE – USO “CAUTELOSO”

- **USO EM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA**

BULA E UPTODATE: SEM REDUÇÃO PADRÃO DE DOSE – USO “CAUTELOSO”



# TRICÍCLICOS

## • EFEITOS ADVERSOS (DOSE-DEPENDENTES)

- EFEITOS EM DIFERENTES RECEPTORES

**Tabela 4 - Efeitos colaterais relacionados ao bloqueio de receptores**

### Anticolinérgicos

- boca seca
- visão turva
- aumento da pressão ocular
- retenção urinária
- taquicardia
- constipação
- ganho de peso
- confusão
  
- disfunções sexuais

### alfa-1 – adrenérgicos

- hipotensão postural
- taquicardia reflexa
- nariz entupido
- tortura
- disfunção erétil e ejaculatória
- Vertigens
- Tremores

### Histaminérgicos

- sonolência
- sedação
- fadiga
- tortura
- náusea
- ganho de peso
- hipotensão
- Potencialização de drogas depressoras centrais

### 5-HT<sub>2</sub> – érgicos

- fadiga
- tortura
- alterações de sono
- irritabilidade
- ganho de peso
- hipotensão
- disfunções sexuais



# TRICÍCLICOS

- **EFEITOS ADVERSOS (DOSE-DEPENDENTES)**

- EFEITOS EM DIFERENTES RECEPTORES

- MAIS COMUM: BOCA SECA (MASCAR CHICLETE, BEBER ÁGUA)

**Tabela 4 - Efeitos colaterais relacionados ao bloqueio de receptores**

**Anticolinérgicos**

- boca seca
- visão turva
- aumento da pressão ocular
- retenção urinária
- taquicardia
- constipação
- ganho de peso
- confusão
  
- disfunções sexuais

**alfa-1 – adrenérgicos**

- hipotensão postural
- taquicardia reflexa
- nariz entupido
- tortura
- disfunção erétil e ejaculatória
- Vertigens
- Tremores

**Histaminérgicos**

- sonolência
- sedação
- fadiga
- tortura
- náusea
- ganho de peso
- hipotensão
- Potencialização de drogas depressoras centrais

**5-HT2 – érgicos**

- fadiga
- tortura
- alterações de sono
- irritabilidade
- ganho de peso
- hipotensão
- disfunções sexuais



# TRICÍCLICOS

## • EFEITOS ADVERSOS (DOSE-DEPENDENTES)

- BAIXA DOSE PARA DOR: POUCOS EA
- ECG PARA > 40A OU FR CARDÍACOS

- AMINAS PRIMÁRIAS (AMITRIPTILINA)  
TEM MAIS EAS COLINÉRGICOS QUE AS  
SECUNDÁRIAS (NORTRIPTILINA)

**Tabela 4 - Efeitos colaterais relacionados ao bloqueio de receptores**

### Anticolinérgicos

- boca seca
- vistaturva
- aumento da pressão ocular
- retenção urinária
- taquicardia
- constipação
- ganho de peso
- confusão

- disfunções sexuais

### alfa-1 – adrenérgicos

- hipotensão postural
- taquicardia reflexa
- nariz entupido
- tortura
- disfunção erétil e ejaculatória
- Vertigens
- Tremores

### Histaminérgicos

- sonolência
- sedação
- fadiga
- tortura
- náusea
- ganho de peso
- hipotensão

Potencialização de drogas depressoras centrais

### 5-HT2 – érgicos

- fadiga
- tortura
- alterações de sono
- irritabilidade
- ganho de peso
- hipotensão
- disfunções sexuais



# TRICÍCLICOS

- **CONTRAINDICAÇÕES**

DOENÇAS ISQUÊMICAS OU DISTÚRBIOS DE CONDUÇÃO

USO CONCOMITANTE DE IMAO

GLAUCOMA DE ÂNGULO AGUDO



# DUAIS

Duloxetina  
Venlafaxina



# DUAIS

- **ATIVIDADE PRÉ-SINÁPTICA – MAIOR PARTE DOS EFEITOS CLÍNICOS**  
BLOQUEIO DA RECAPTAÇÃO DE NORA E 5HT  
DOPAMINA EM MENOR PROPORÇÃO (MAS MAIOR QUE TRICÍCLICOS)
- **MENOS EFEITOS COLATERAIS**  
BAIXO / SEM EFEITO MUSCARÍNICO E HISTAMINÉRGICO





# DUAIS

- **INDICAÇÕES**

DORES NEUROPÁTICAS

DORES CRÔNICAS NÃO NEUROPÁTICAS – SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

ADJUVANTE EM DORES AGUDAS

- **EM GERAL MENOS EVIDÊNCIAS QUE ADT**

MAIS NOVOS?

EVIDÊNCIA CRESCENTE DE DULOXETINA PARA FIBROMIALGIA



# DUAIS

- **POSOLOGIA**

DOSE INICIAL DE 30-60MG (DULOXETINA) OU 37,5-7MG (VENLAFAXINA)

DOSE PARA DOR MAIS PRÓXIMA DA DOSE PARA DEPRESSÃO QUE ADT

TENDÊNCIA: NOITE (DULOXETINA) X DIA (VENLAFAXINA)

DOSE INICIAL PEQUENA E AUMENTO A CADA 5-7 DIAS



# DUAIS

- **USO EM INSUFICIÊNCIA RENAL**

EM DIALÍTICOS REDUZIR A DOSE 25-75% (RECOMENDAÇÃO PARA DEPRESSÃO)  
SEM EVIDÊNCIA DE INTOXICAÇÃO PARA DOSES PEQUENAS

- **USO EM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA**

ELEVA ENZIMAS HEPÁTICAS NA MAIOR PARTE DOS PACIENTES  
EM GERAL CONTRAINDICADO (ALGUNS ESTUDOS USAM DOSES BAIXAS)



# DUAIS

- **EFEITOS ADVERSOS**

SEM EFEITOS ADVERSOS MUSCARÍNICOS E HISTAMINÉRGICOS

MAIS COMUNS: NÁUSEA, TONTURA, CONSTIPAÇÃO / DIARRÉIA, ALTERAÇÕES DE SONO

HIPERTENSÃO – DESBALANÇO COM RECAPTAÇÃO DE NORA



# DUAIS

- **CONTRAINDICAÇÕES**

USO CONCOMITANTE DE IMAO  
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA



# ANTICONVULSIVANTES



# ANTICONVULSIVANTES

Ação em canais voltagem dependentes (VGIC) e canais ligante dependentes (LGIC)

Principalmente: canais de  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Na}^{+}$

Alguns com mnor ação anticonvulsivante e maior ação analgésica



# BLOQUADORES DE CANAL DE $Ca^{++}$

- **GABAPENTINOIDES**

GABAPENTINA

PREGABALINA



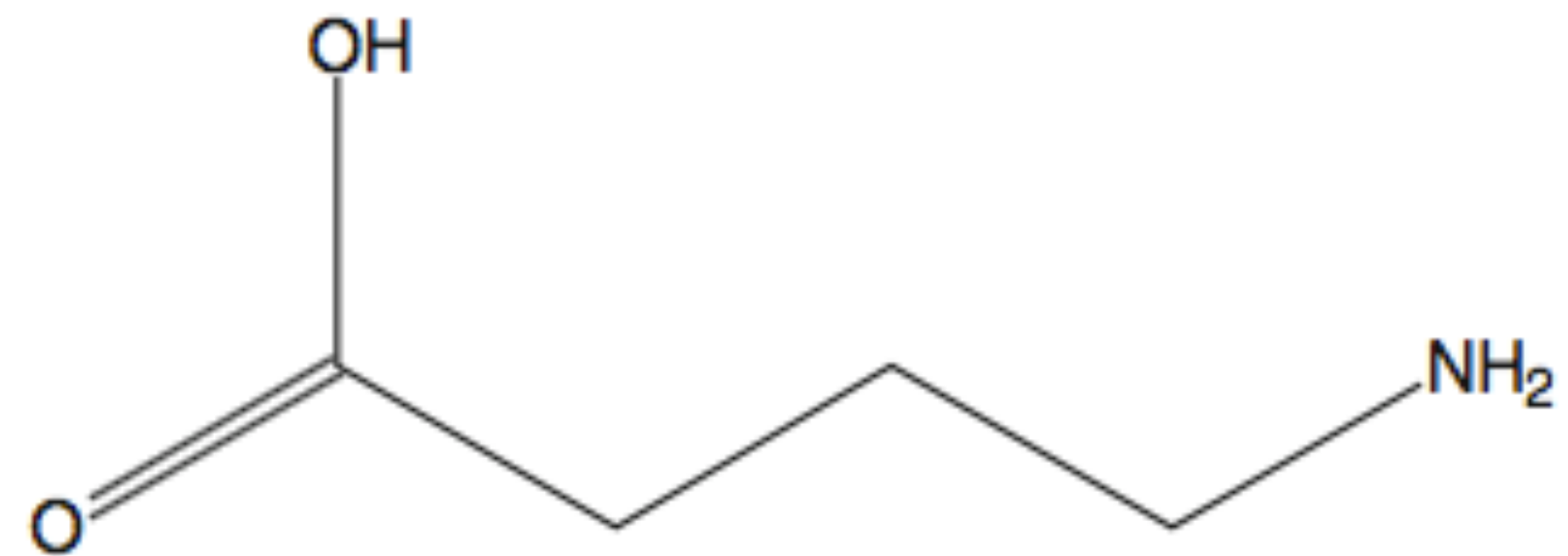


# GABAPENTINA

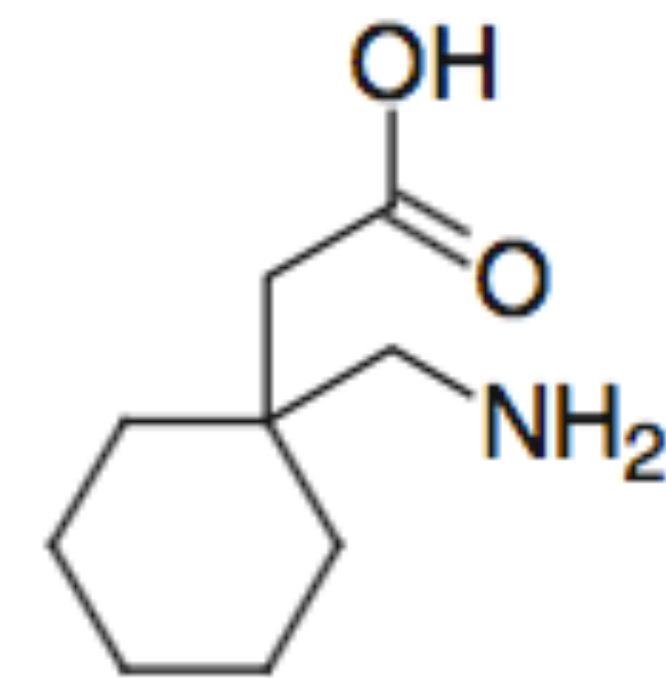
- HISTÓRICO DA GABAPENTINA

ANÁLOGO DE GABA SEM AÇÃO

BAIXA EFICÁCIA ANTICONVULSIVA



GABA

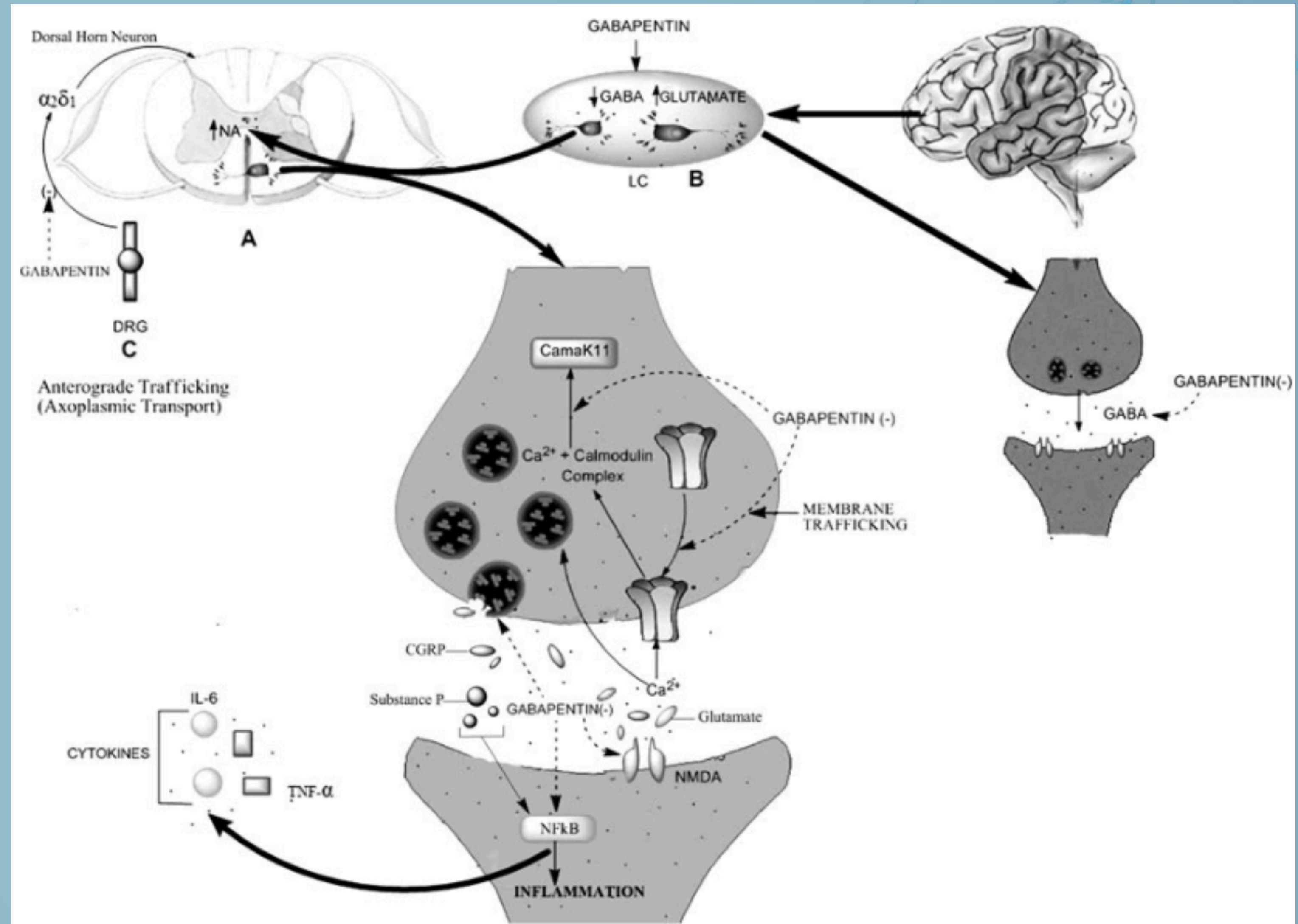


Gabapentin



# GABAPENTINA

- MECANISMOS DE AÇÃO EM DOR
  - # CORNO POSTERIOR DA MEDULA
  - # LOCUS COERULEUS
  - # GANGLIO DA RAIZ DORSAL

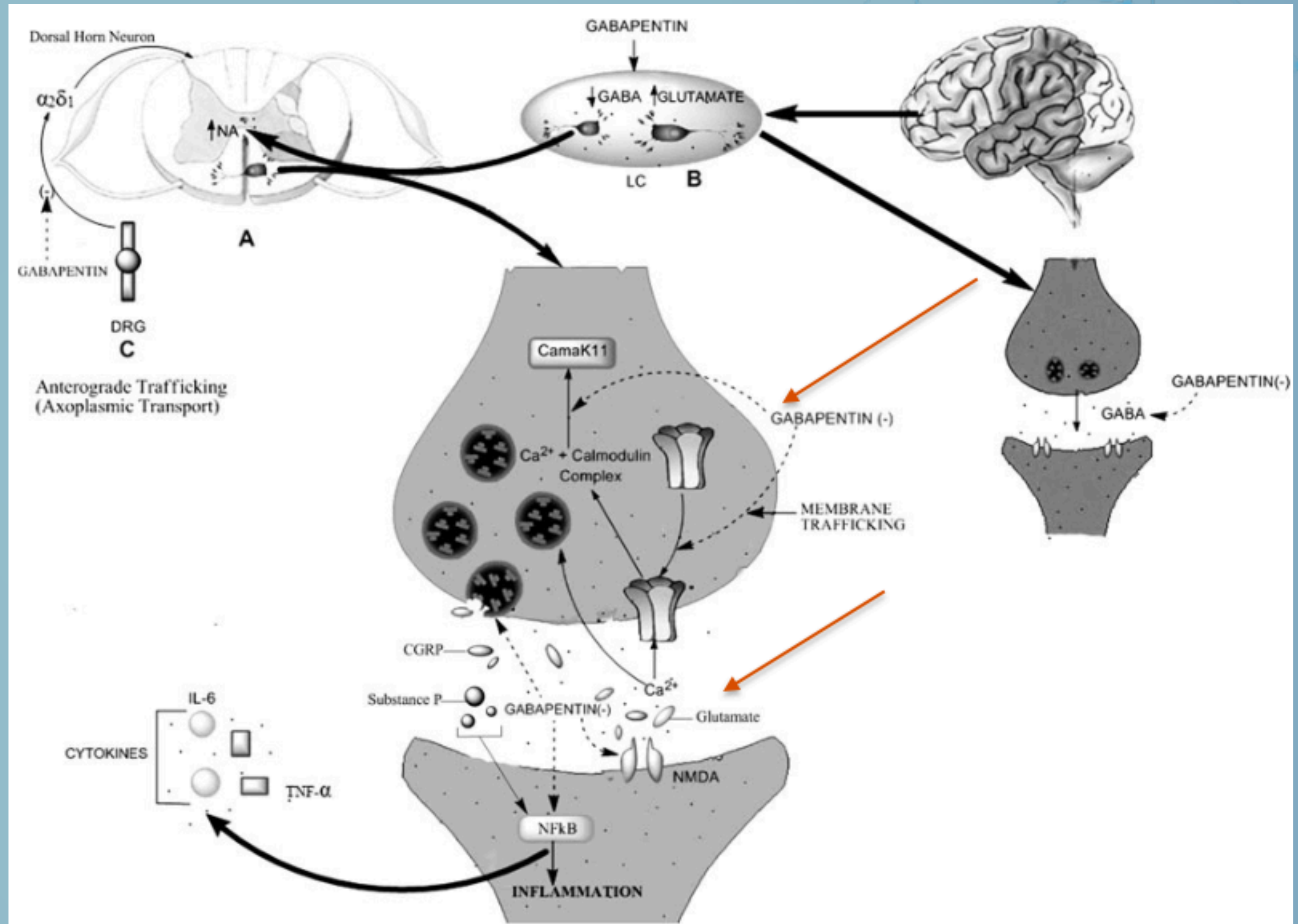


# GABAPENTINA

- MECANISMOS DE AÇÃO EM DOR  
# CORNO POSTERIOR DA MEDULA

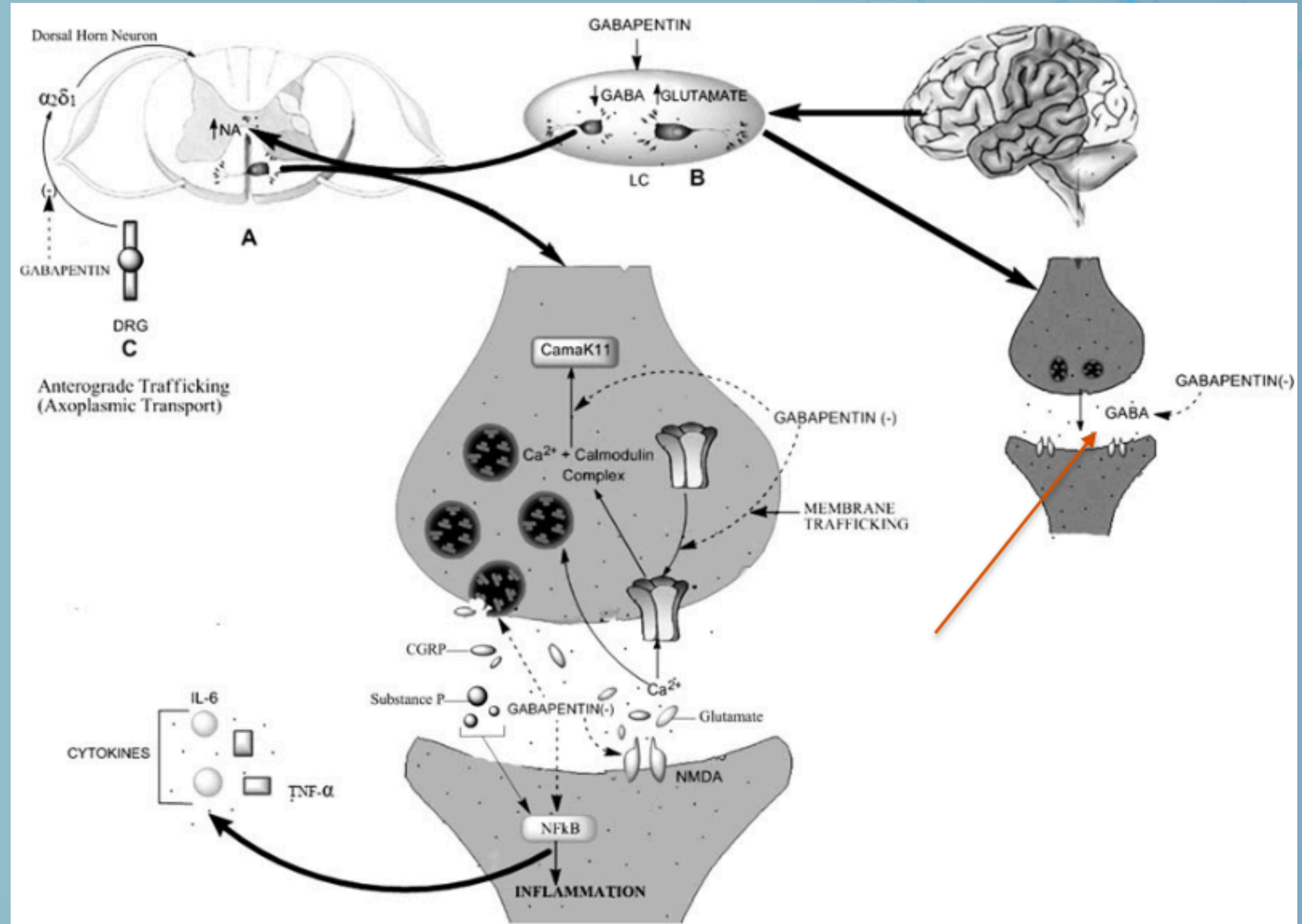
## PRINCIPAL AÇÃO:

- BLOQUEIO DE CANAIS DE  $Ca^{++}$
- INIBE SUBUNIDADE ALFA2-DELTA1
- REDUZ LIBERAÇÃO DE NT EXCITATÓRIOS NA 1 SINAPSE (GLUT, ASP, SUBST-P, PRGC)



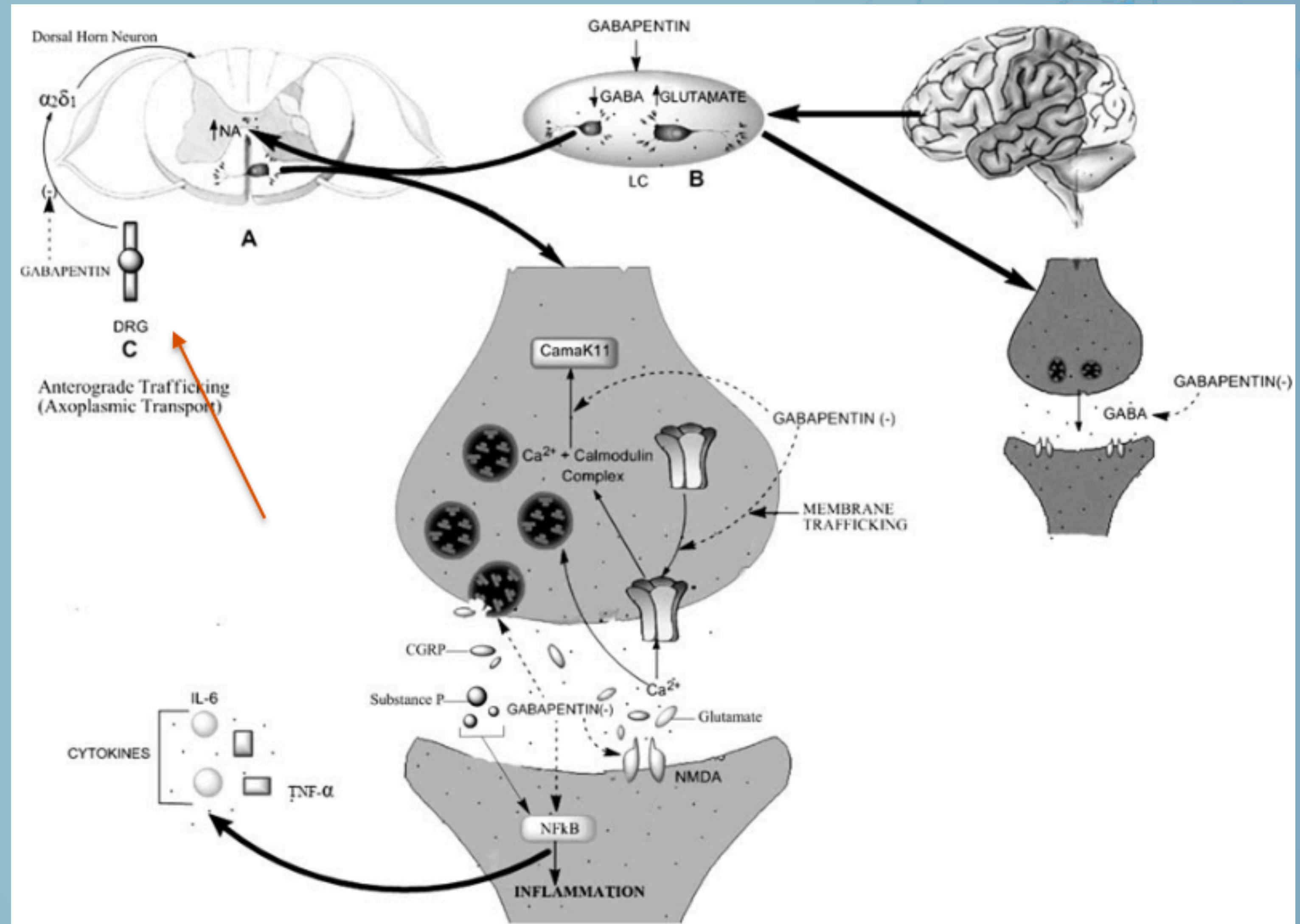
# GABAPENTINA

- MECANISMOS DE AÇÃO EM DOR
  - # CORNO POSTERIOR DA MEDULA
  - # LOCUS COERULEUS
- REDUZ A LIBERAÇÃO PRÉ-SINÁPTICA DE GABA
- AUMENTA NT EXCITATÓRIOS NA VIA DO LOCUS COERULEUS (VIA ANALGÉSICA DESCENDENTE)



# GABAPENTINA

- MECANISMOS DE AÇÃO EM DOR
  - # CORNO POSTERIOR DA MEDULA
  - # LOCUS COERULEUS
  - # GANGLIO DA RAIZ DORSAL
- PEQUENA AÇÃO INIBINDO CANAIS DE NA



# GABAPENTINA

## • INDICAÇÕES

DIVERSAS SÍNDROMES NEUROPÁTICAS COMO PRIMEIRA LINHA

DORES NOCIPLÁSTICAS: FIBROMIALGIA

EFEITO SINÉRGICO COM ANTIDEPRESSIVOS EM DOR NEUROPÁTICA

DORES CRÔNICAS NÃO-NEUROPÁTICAS (SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL)

DOR AGUDA: EVITAR SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL E POUPADORA DE OPIOIDES

PROPRIEDADES ANSIOLÍTICAS, SEDATIVAS E MODULADORAS DO SONO



# GABAPENTINA

- FARMACOCINÉTICA

BIODISPONIBILIDADE VO CAI CONFORME DOSE: 60% (300MG) – 40% (600MG)

PICO DE AÇÃO EM 2-3 HORAS

ELIMINADA QUASE TOTALMENTE INALTERADA EM FEZES E URINA

NÃO PROVOCA INDUÇÃO ENZIMÁTICA HEPÁTICA



# GABAPENTINA

- **POSOLOGIA**

DOSE INICIAL DE 300MG 8/8H (INICIAR VAGAROSAMENTE?)

DOSE MÁXIMA CONTROVERSA (2400 – 3200 MG/DIA)





# GABAPENTINA

- **USO EM INSUFICIÊNCIA RENAL**

CLEARANCE CR > 60 -----	DOSE NORMAL
CLEARANCE CR ENTRE 30 E 60 -----	300MG 12/12H
CLEARANCE CR < 30 -----	300MG 1X AO DIA
PACIENTES DIALÍTICOS -----	300MG APÓS DIÁLISE

- **USO EM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA**

NÃO HÁ NECESSIDADE DE CORRIGIR DOSE



# GABAPENTINA

- **EFEITOS ADVERSOS**

EFEITOS MUITO VARIADOS

MAIS COMUNS: SONOLÊNCIA > TONTURA > ASTENIA > CEFALEIA > NÁUSEA > ATAXIA

OUTROS: GANHO DE PESO, AMBLIOPIA, CONVULSÕES, REDUÇÃO DE LIBIDO...



# PREGABALINA

- EFEITO SIMILAR À GABAPENTINA
- DIFERENÇAS:

BIODISPONIBILIDADE INDEPENDENTE DA DOSE (90%) – “MELHOR” EM ALTAS DOSES

4X MAIS POTENTE – DOSE INICIAL 50-100MG 12/12H OU 8/8H

TENDE A TER MENOS EFEITOS ADVERSOS QUE GABAPENTINA (NÃO OBRIGATORIAMENTE)

INTOLERÂNCIA À GABAPENTINA NÃO SIGNIFICA À PREGABALINA E VICE VERSA



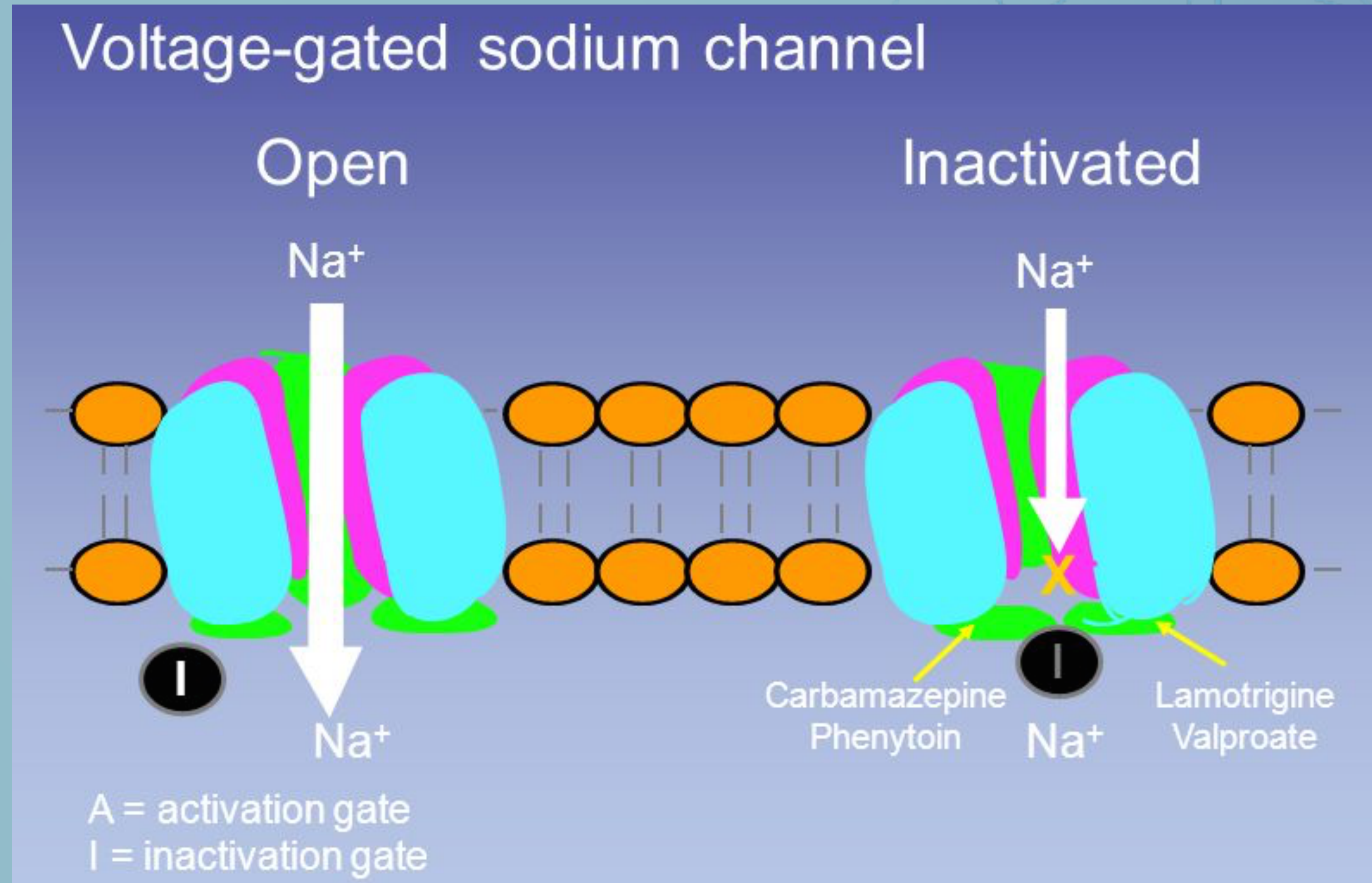
# BLOQUADORES DE CANAL DE $Na^+$

Carbamazepina  
Oxcarbazepina  
Topiramato  
Lamotrigina



# BLOQ CANAL $\text{Na}^+$

- BLOQ. CANAIS DE  $\text{Na}^+$  VOLTAGEM - DEPENDENTES
- REDUZEM DESCARGAS ECTÓPICAS
- SEM BLOQUEAR A CONDUÇÃO NEURONAL NORMAL



# BLOQ CANAL $Na^+$

- **CARBAMAZEPINA**

PRIMEIRO ANTICONVULSIVANTE APROVADO PARA TRATAMENTO DE DOR

POUCO USADO: EAS NO SNC, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E APLASIA MED.

AINDA USADA PARA DOR TRIGEMINAL E DISCRETA EVIDÊNCIA PARA PAROXISMO

DOSE: 400-800MG/DIA

EAS COMUNS: TONTURA, NÁUSEA, SALIVAÇÃO, VISÃO TURVA, ATAXIA



# BLOQ CANAL $Na^+$

- **OXCARBAZEPINA**

INDICAÇÕES PRINCIPALMENTE SIMILARES À CARBAMAZEPINA

MENOS EFEITOS ADVERSOS E INTERAÇÕES X MAIOR RISCO DE HIPONATREMIA

DOSE: 150-900MG/DIA



# BLOQ CANAL $Na^+$

## • LAMOTRIGINA

DIVERSOS MECANISMOS DE AÇÃO SENDO O MAIS EVIDENTE BLOQ CANAL  $Na^+$

DOSE INICIAL 25-50MG TITULADA ATÉ 250-500MG

RAROS EFEITOS ADVERSOS: PRINCIPAL É FARMACODERMIA GRAVE

### INDICAÇÕES:

- 3 OU 4 LINHA EM DOR NEUROPÁTICA
- CEFALÉIAS REFRACTÁRIAS
- **PROMISSOR:** NEUROPATIA DO HIV (VÍRUS E TRATAMENTO) E DOR CENTRAL





# BLOQ CANAL $Na^+$

- **TOPIRAMATO**

BLOQ CANAL  $Na^+$  E AGONISTA DE RECEPTOR GABA-A

PRINCIPAL USO EM CEFALÉIAS: ENXAQUECA, SALVAS, CRÔNICA DIÁRIA

DOSE TITULADA ATÉ 400MG/DIA

ALÉM DOS EAS COMUNS AO ANTICONVULSIVANTES + PERDA DE PESO



# ANTIPSIKÓTICOS



# ANTIPSIKÓTICOS

Neurolépticos, antiesquizofrênicos

Típicos (1 geração) ou Atípicos (2 geração)

Pouco usados na dor, mais em psiquiatria



# ANTIPSIKÓTICOS

Risperidona

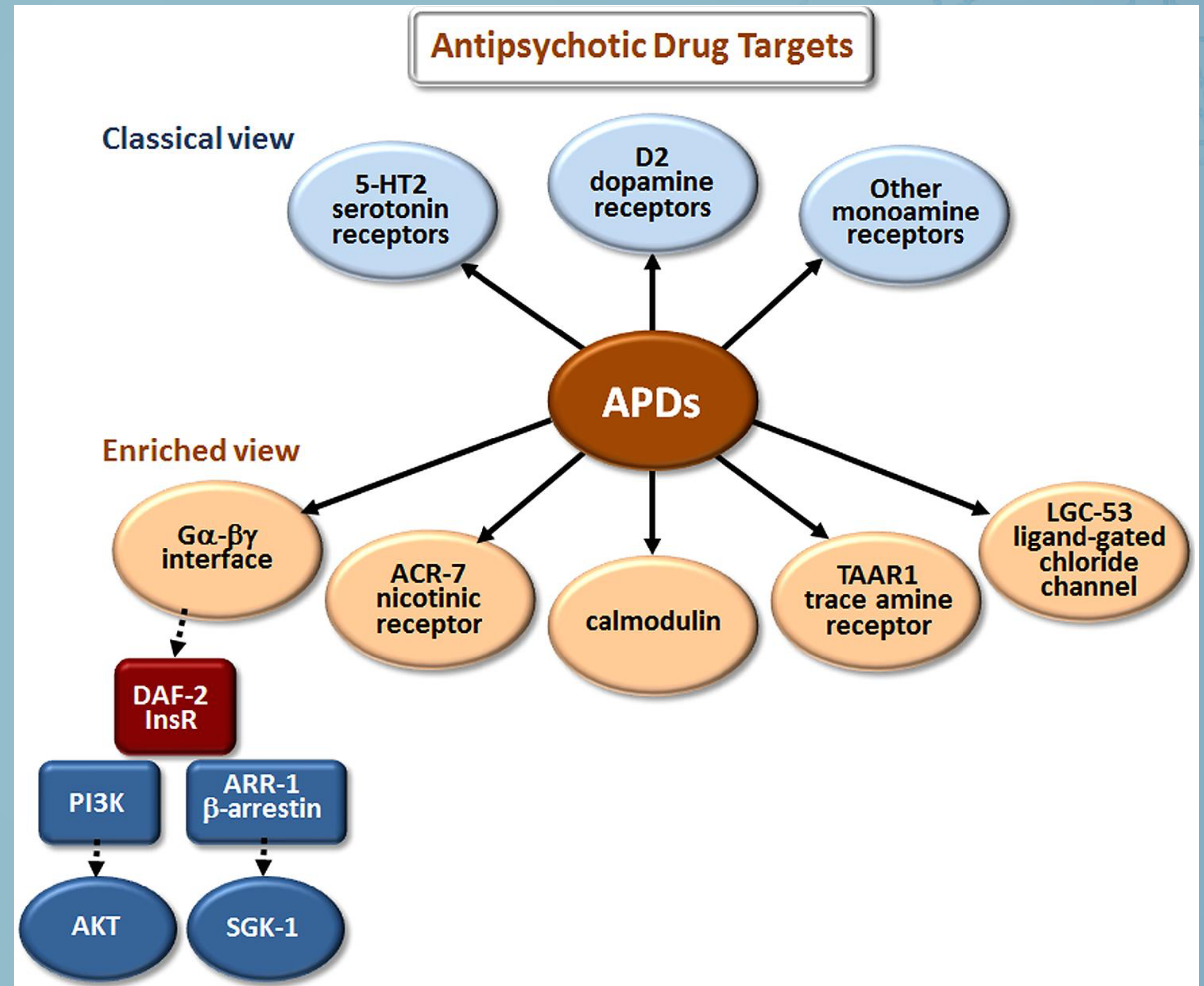
Olanzapina

Quetiapina



# ANTIPSIKÓTICOS

- ESTÍMULO DE RECEPTORES DE NA, DA, 5HT
- AÇÃO GABAÉRGICA



# ANTIPSIQUICÓTICOS

- POUCA EVIDÊNCIA PARA USO NA DOR
- CONTROVERSOS PELOS FREQUENTES EFEITOS ADVERSOS
- PREFERIR USO EM PACIENTES COM DOR + MORBIDADE PSIQUIÁTRICA
- 2 GERAÇÃO COM MENOS EAS: MENOR AÇÃO RECEPT. DA, HISTAMINA E MUSCARÍNICOS
- PRINCIPAIS EAS: GANHO DE PESO, DISLIPIDEMIA, HIPERGLICEMIA



# ANTIPSIKÓTICOS

- **QUETIAPINA**

MELHORA TRANSTORNOS DE SONO NA DOR CRÔNICA

MELHORA A DOR EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE HUMOR REFRATÁRIO

MELHOR EVIDÊNCIA PARA FIBROMIALGIA DOS NEUROLÉPTICOS MAS AINDA BAIXA

EAS: SÍNDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA E PROLONGAMENTO DE QT  
POTENCIAL DE ABUSO



# ANTIPSIKÓTICOS

- **RISPERIDONA**

POUCA EVIDÊNCIA: FIBROMIALGIA E DOR ASSOCIADA A TRANSTORNOS DE HUMOR  
EAS: MAIOR INCIDÊNCIA DE EFEITOS EXTRAPIRAMIDAIS E HIPER-PROLACTINEMIA

- **OLANZAPINA**

REDUZ EMESE INDUZIDA POR OPIOIDE  
MELHORA TRANSTORNOS DE SONO NA DOR CRÔNICA  
POUCA EVIDÊNCIA PARA FIBROMIALGIA  
EAS: MAIOR INCIDÊNCIA DE SONOLÊNCIA





# CONCLUSÃO

- **ANTIDEPRESSIVOS E ANTICONVULSIVANTES**

MAIOR EVIDÊNCIA COMO 1-2 LINHAS DE DOR NEUROPÁTICA

USO PARA REDUÇÃO DE SENSIBIL. CENTRAL EM DOR CRÔNICA NÃO-NEUROPÁTICA

USO COMO POUPADORES DE OPIOIDE EM DOR AGUDA

EM GERAL BAIXA EVIDÊNCIA PARA DORES DISFUNCIONAIS

- **ANTIPSIKÓTICOS**

USO PRINCIPALMENTE INDICADO PELA PSIQUATRIA + AUXÍLIO NO CONTROLE DOR

EVIDÊNCIA PEQUENA: FIBROMIALGIA; DOR COM ALTERAÇÕES DE SONO E HUMOR





**OBRIGADO**

@vamosfalarsobredor

