Programa de Educação Continuada em Fisiopatologia e Terapêutica da Dor – 2019

Equipe de Controle da Dor Divisão de Anestesia do Hospital das Clínicas da FMUSP

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR-
Antidepressivos
Anticonvulsivantes
Antipsicóticos

CLAUDIA PALMEIRA
Doutora em Ciências pela FMUSP
Coordenadora do Grupo de Controle da Dor do Instituto Brasileiro do Controle do Câncer
Médica da Equipe de Controle de Dor da Divisão de Anestesia do ICHC-FMUSP

- Sem conflitos de interesse para essa aula.

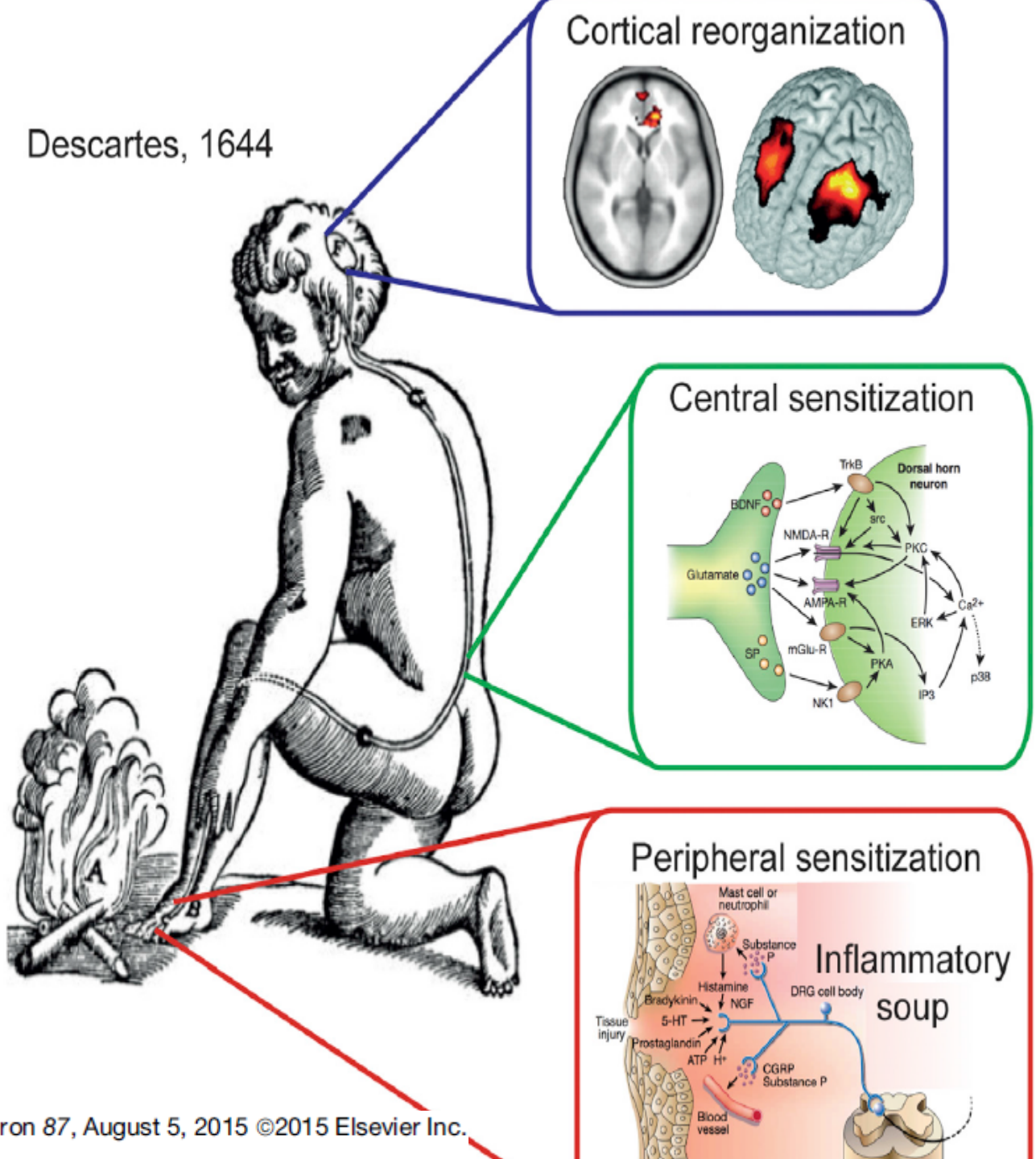
DOR

- Sensação e experiência emocional desagradável associada à lesão tecidual, real ou potencial, ou descrita em termos desta lesão.

International Association for the Study of Pain - IASP
Merskey et al. Pain 1979; 6:247-52

- A dor é sempre subjetiva, cada indivíduo aprende a aplicação do termo através de experiências relacionadas a lesões prévias.

Wall PD,Melzack R. Textbook of pain 6Th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013.
Bond; Simpson. Pain – its nature and treatment, Edinburgh, Churchill Livingstone, 2006.



Neuron 87, August 5, 2015 ©2015 Elsevier Inc.

Figure 1. Descartes' Concept of Sen
Illustrates the Pain System and Its
Reorganization Based on Modern Ro
Model Physiology and Human Brain
Imaging Studies

In addition, reorganization of its compone superimposed based on modern rodent physiology and human brain imaging The Cartesian illustration is explicit regar impinging stimulus being transduced and mitted to a specific brain region where per takes place. The additional images em the modern evidence that all components system undergo reorganization following a that gives rise to a persistent or chron state. End-organ injury gives rise to change local milieu, inflammatory soup, and in response properties; collectively descri peripheral sensitization (adapted from Ju Basbaum, 2001). Additionally, spinal cord undergoes a large number of changes, r in central sensitization (adapted from and Woolf, 2002), which includes enhanc tamatergic signaling, changes in secon messenger processes, and activation of glia. At the level of the brain, human imaging studies indicate anatomical an tional reorganization.

nociceptive stimuli and perceived are also demonstrable in the lab s For example, repetitive painful lase uli induce rate-dependent modula

HHS Public Access

Author manuscript

Biol Psychiatry. Author manuscript; available in PMC 2017 December 12.

Published in final edited form as:

Biol Psychiatry. 2017 October 15; 82(8): e61–e63. doi:10.1016/j.biopsych.2017.08.009.

Your System Has Been Hijacked: The Neurobiology of Chronic Pain

Erica B. Baller and **David A. Ross**

Department of Psychiatry (EBB), University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, and the Department of Psychiatry (DAR), Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut

---

> Pain insists upon being attended to. God whispers to us in our pleasures, speaks in our consciences, but shouts in our pains. It is his megaphone to rouse a deaf world.
>
> —C.S. Lewis

A dor é sempre subjetiva!

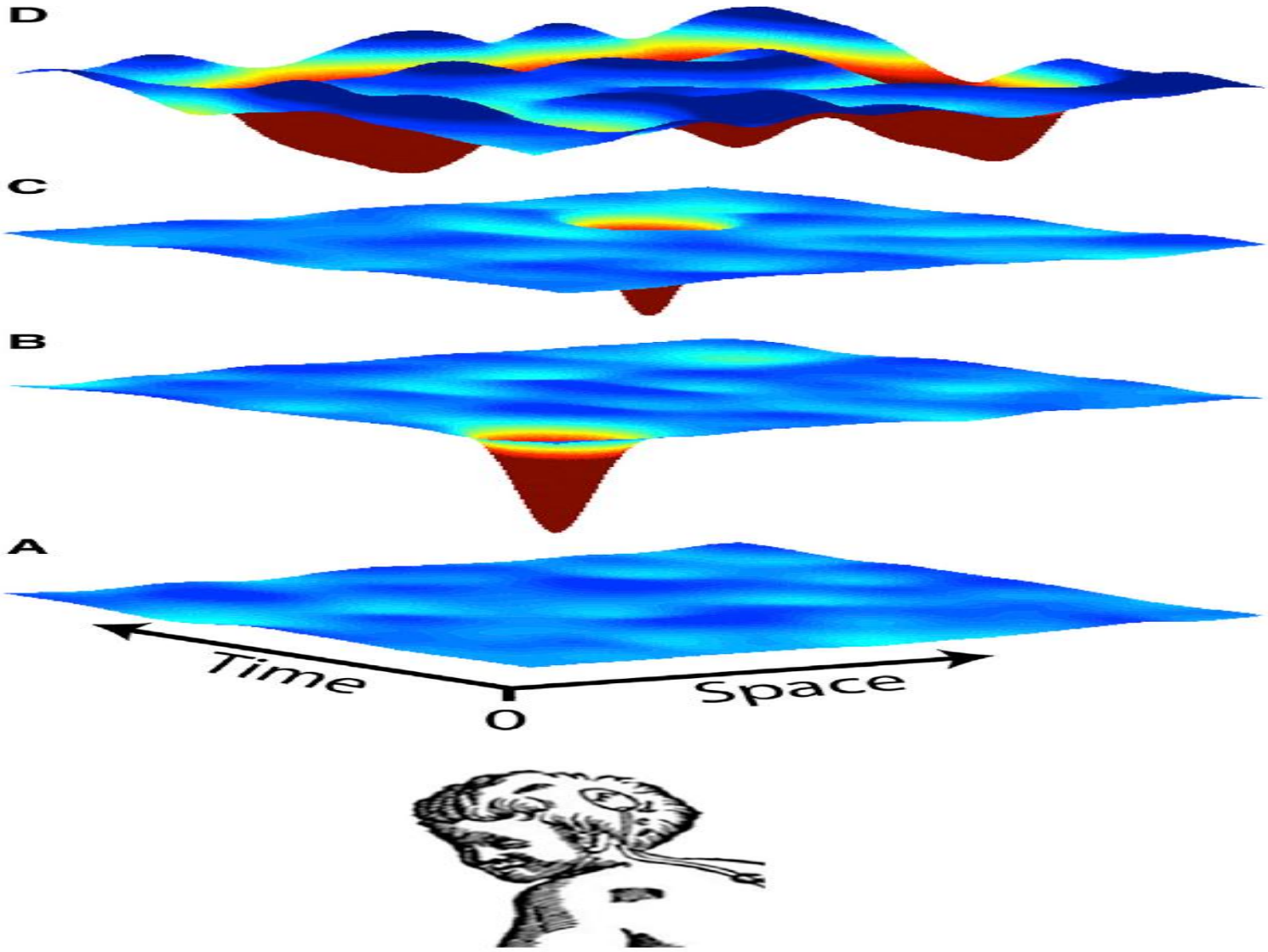
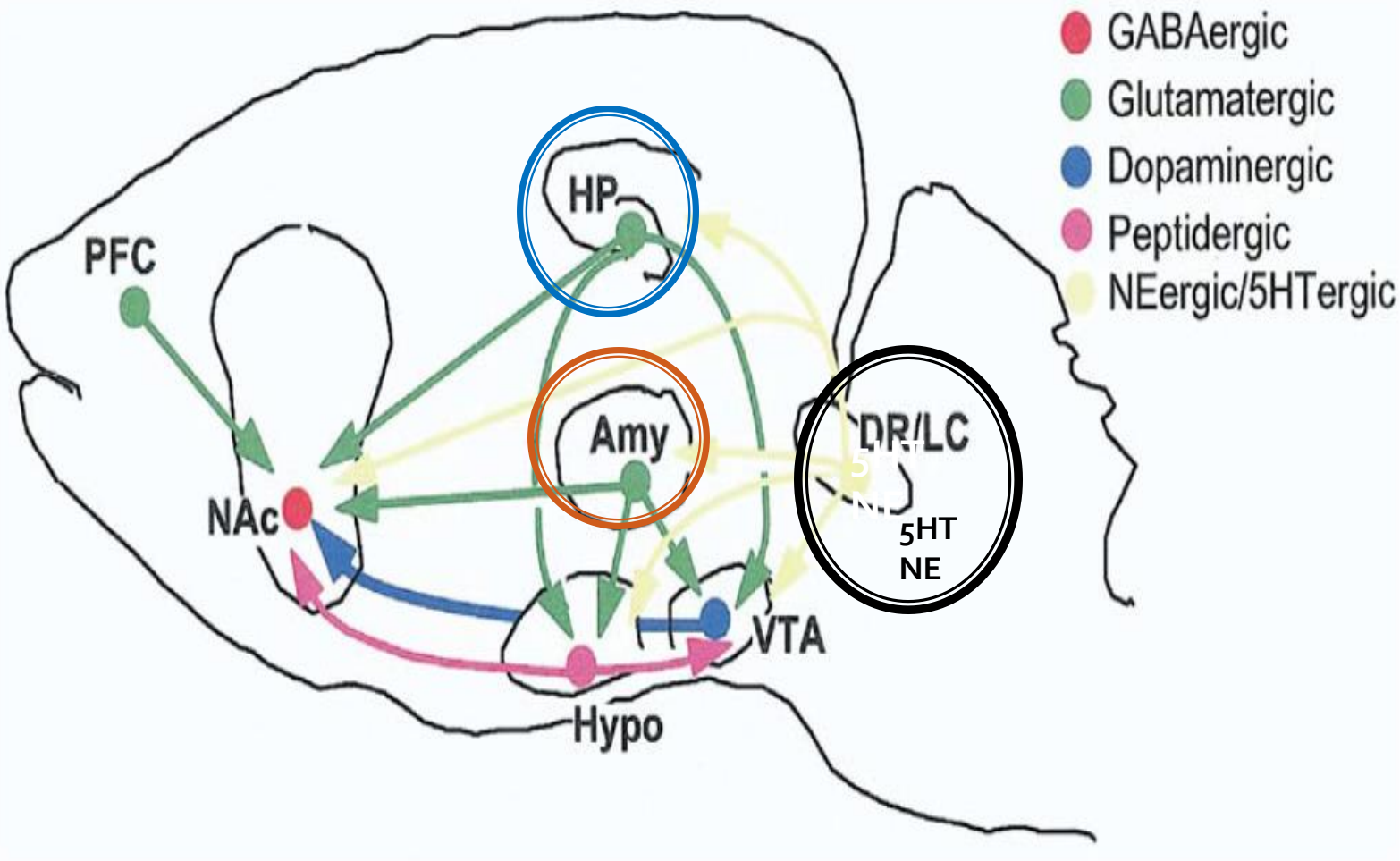


Figure 5. Nociception, Pain, and Negative Moods Constitute a Continuum Imparting Inhibition of Behavior through Negative Affect, Based on Expected or Apparent Inputs across Varying Spatial and Temporal Dimensions

DEPRESSÃO

Provavelmente não é causada apenas por uma deficiência de Serotonina (5HT) no cérebro, e sim por um complexo *interplay* de vários neurotransmissores incluindo 5HT, Noradrenalina (NE) , Glutamato (GLU) e Histamina (H1) em certas áreas cerebrais relacionadas à memória, recompensa, dor e afeto.

Zulfarina et al. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 2019; 17:145-154.
He et al. Journal of Psychiatric Research 2018; 96:247–259.
Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.
Nestler. Int Rev Neurobiol. 2015;124:151-70. doi: 10.1016/bs.irn.2015.07.003.



The neural circuitry of mood. The figure shows a highly simplified summary of a series of neural circuits in the brain that are
gulation of mood. While most research in the depression field has focused on hippocampus (HP) and cerebral cortex (e.g. p

Nestler. Int Rev Neurobiol. 2015;124:151-70. doi: 10.1016/bs.irn.2015.07.003.

European Journal of Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejphar

Review

The noradrenergic pain regulation system: A potential target for pain therapy

Antti Pertovaara*

Institute of Biomedicine/Physiology, University of Helsinki, POB 63, Helsinki 00014, Finland

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejphar

Review

Multiple roles of serotonin in pain control mechanisms —Implications of 5-HT_7 and other 5-HT receptor types

Florent Viguier [a,b,*], Benoît Michot [a,b], Michel Hamon [a,b], Sylvie Bourgoin [a,b]

[a] *INSERM U894, CPN, Neuropsychopharmacology, Faculty of Medicine Pierre & Marie Curie, UPMC, Site Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France*
[b] *University Pierre et Marie Curie (UPMC), Neuropsychopharmacology, Faculty of Medicine Pierre & Marie Curie, UPMC, Site Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France*

ARTICLE INFO

Article history:
Received 15 October 2012
Accepted 29 January 2013
Available online 13 March 2013

ABSTRACT

Among monoamine neurotransmitters, serotonin (5-HT) is known to play complex modulatory roles in pain signaling mechanisms since the first reports, about forty years ago, on its essentially pro-nociceptive effects at the periphery and anti-nociceptive effects when injected directly at the spinal cord level. The discovery of multiple 5-HT receptor subtypes allowed possible explanations to this dual action at the periphery versus the central

Antidepressivos (ADs)

- Inibidores da MAO
- **Tricíclicos (ADT)**
- **Inibidores de recaptação 5HT-IRS**
- Inibidores da recaptação de noradrenalina (NE)
- **Inibidores duais (5HT e NE)-IRSN**
- Inibidores da recaptação de NE e dopamina
- Agonistas NE e 5HT específicos
- **Moduladores e estimuladores de e 5HT**

He et al. Journal of Psychiatric Research 2018; 96:247–259
Watson, Gilron, Pollock, Lipman and Smith in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6Th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 351-61.

Amitriptyline (Elavil)
Bupropion (Wellbutrin, Zyban)
Buspirone (Buspar)
Citalopram (Celexa)
Clomipramine (Anafranil)
Clonazepam (Klonopin)
Desvenlafaxine (Pristiq)
Doxepin (Sinequan)
Duloxetine (Cymbalta)
Escitalopram (Lexapro)
Fluoxetine (Prozac)
Imipramine (Tofranil)
Maprotiline (Deprilept, Ludiomil, Psymion)
Milnacipran (Savella)
Mirtazapine (Remiron)
Nefazodone (Serzone)
Nortriptyline (Aventyl, Pamelor, Norpress)
Paroxetine (Paxil)
Phenelzine (Nardil)
Selegiline (Eldepryl)
Sertraline (Zoloft)
Sildenafil (Viagra)
Tadalafil (Cialis)
Tranycypromine (Parnate)
Trazodone (Desyrel)
Venlafaxine (Effexor)

ADs e Dor-Amplo Aspecto

- **Dor Aguda:** Pós-operatória, Pós-trauma
- **Fibromialgia (FMG)**
- **Dor Pélvica Crônica**
- **Síndrome dolorosa complexa regional**
- **Neuropatia diabética**
- **Herpes-zoster e neuralgia pós-herpética**
- **Neurite traumática**
- **Neuralgia do trigêmeo**
- **Enxaqueca e cefaleias tensionais**
- **Síndrome miofascial**
- **Dor central (pós-AVC, lesão medular, esclerose múltipla)**
- **Artrite reumatóide (AR)**
- **Lombalgia e cervicobraquialgias**
- **Dor fantasma**

Watson, Gilron, Pollock, Lipman and Smith in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6Th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 351-61.

Efeitos analgésicos dos ADs

- Antidepressivos com estruturas químicas diferentes possuem em comum a capacidade de aumentar a disponibilidade sináptica de um ou mais neurotransmissores, através da ação em diversos receptores.

- Aumento na concentração de neurotransmissores na fenda sináptica através da inibição do metabolismo, bloqueio de recaptura neuronal ou atuação em auto receptores pré-sinápticos.

Zulfarina et al. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 2019; 17:145-154.
Watson, Gilron, Pollock, Lipman and Smith in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6Th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 351-61.

ADs Tricíclicos (T)- Analgesia

- Inibem a recaptação de 5HT e NE, e em menor proporção Dopamina (DA) em nível pré-sináptico.
- Aumento na eficiência da transmissão monoaminérgica (e possivelmente GABAérgica)- **Ação Inibitória à dor**.

- **Doses menores que as doses usadas para tratar depressão:**
- **Amitriptilina :25 a 150mg/noite.**
- **Nortriptilina: 10 a 150mg/ noite.**

Watson, Gilron, Pollock, Lipman and Smith in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6Th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 351-61.

ADTs

- Bloqueio de receptores colinérgicos Muscarínicos(M1) e α-adrenérgicos- efeitos colaterais levando à baixa tolerabilidade e risco de toxicidade.

- **Bloqueio de Histamina- relaxamento muscular e facilitador do sono.**

Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.
Chandok et al. Mayo Clin Proc 2010;85:451-8.

Contraindicações aos ADTs

- Glaucoma de ângulo fechado
- **Idosos, maiores de 65 anos, risco de queda**
- Bloqueios de Ramo Esquerdo
- BAV total
- Pós- Infarto de Miocárdio
- Doença hepática avançada
- **Insuficiência Renal:**
- Não há correção de dose.

Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.
Chandok et al. Mayo Clin Proc 2010;85:451-8.

Inibidores de recaptação de serotonina (5HT)-IRSs

- Ação inibitória potente e seletiva da recaptação de serotonina → potencialização da neurotransmissão serotoninérgica.
- Estruturalmente distintos, com marcadas diferenças no perfil farmacodinâmico e farmacocinético.
- Variada potência de inibição da recaptação de 5HT, assim como a seletividade por NE e DA.
- **Melhora dos sintomas em torno de três semanas**.

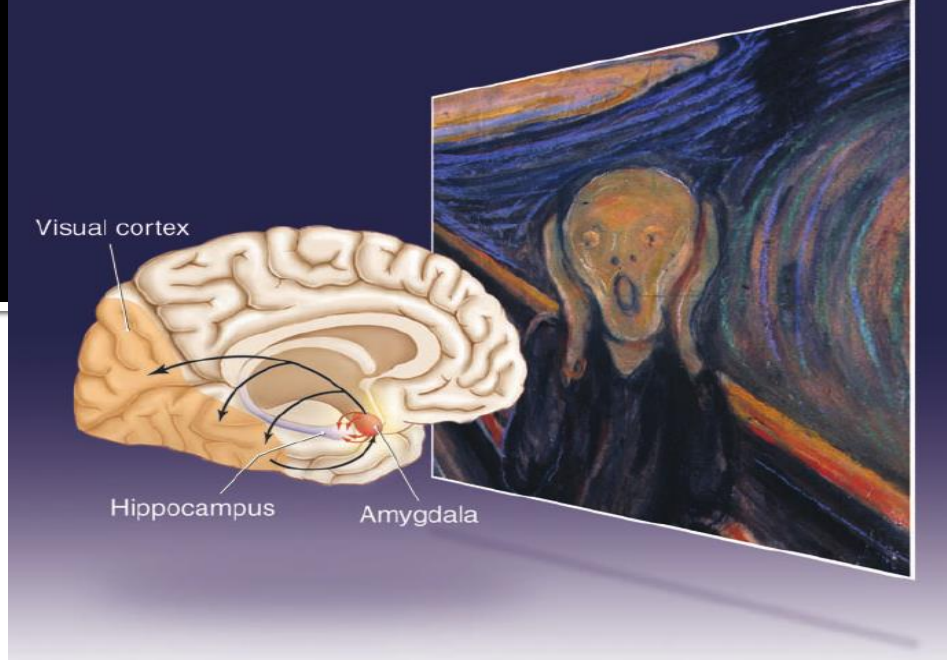
He et al. Journal of Psychiatric Research 2018; 96:247–259
Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)

Fluoxetine	10–40 mg	80 mg	$
Paroxetine	20–40 mg	50 mg	$
Sertraline	50–200 mg	200 mg	$
Citalopram	10–40 mg	40 mg	$
Escitalopram	10–20 mg	30 mg	$$

Sempre começar com doses baixas!!!

Chandok et al. Mayo Clin Proc 2010;85:451-8.



- **Sertralina e Paroxetina** são os mais potentes inibidores de recaptação de 5HT- maior eficácia nos quadros de ansiedade.
- A potência relativa da **Sertralina** em inibir a recaptação de dopamina a diferencia farmacologicamente dos outros ISRS.
- **Fluoxetina** tem maior meia vida – **menos Síndrome de Descontinuação (SD).**

Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.

Efeitos colaterais:

- Boca seca
- Sudorese
- Tontura
- Náuseas
- Diminuição da libido
- Tremores
- Ganho de peso
- Ejaculação retardada
- Anosgarmia
- Insônia
- Exacerbar quadros de mania

He et al. Journal of Psychiatric Research 2018; 96:247–259.
Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.

IRSs -Efeitos Colaterais

- Sempre orientar ao paciente sobre os prováveis efeitos do início do uso, e acalmá-lo.
- **São transitórios e benignos.**
- **Atenção à Síndrome de Descontinuação (SD).**

Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.

Outros ADs

- **MIRTAZAPINA**
- **Bloqueio de receptores α2 pré- sinápticos**
- **Aumento de 5HT e NE**
- **Ação em receptores $5HT_2$, $5HT_3$ e H_1 → Ação SEDATIVA**
- **Diminui a liberação de cortisol**

✓ **Dose de 15 a 30mg/dia.**
✓ Eficaz em casos de insônia.
✓ Menos disfunção sexual
✓ Melhora do apetite – Pacientes oncológicos.

Zulfarina et al. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 2019; 17:145-154.
Faquih et al. Cureus 2019;11:e4185.

ADs INIBIDORES DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA - DUAIS

Venlafaxina

- Metabólito ativo O-desmetilvenlafaxina (ODV): IRSN
- Fraca atividade como inibidores da recaptação de DA (clinicamente significativo apenas com doses elevadas).
- Mais potente à inibição de recaptação de 5HT.

- Dose de 75 a 450mg/dia.

Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.
Chandok et al. Mayo Clin Proc 2010;85:451-8

VENLAFAXINA -Efeitos Colaterais

- Náuseas
- Tonturas
- Hipertensão- doses acima de 100mg
- Sudorese
- Tremores
- Diminuição da libido
- Hiponatremia
- Exacerbar quadros de mania

✓ **Pode causar SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA GRAVE à descontinuação abrupta.**

✓ **Cuidados ao desmame do fármaco.**
✓ **Insuficiência Hepática: 50% a dose.**

Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.
Chandok et al. Mayo Clin Proc 2010;85:451-8.

Insuficiência Renal:

- Metabólitos ativos
- Clearance > 60 ml/min – dose normal
- Clearance entre 30 e 60 ml/min - diminuir a dose em 25%.
- Menor < 30 ml/min - diminuir em 50%.

- **Dialíticos- 50% da dose, após a sessão de diálise.**

Tawfic, Bellingham. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2015;31:6-13.
King et al. Palliat Med 2011; 25:525-52.

Desvenlafaxina

- Metabólito ativo O-desmetilvenlafaxina (ODV): IRSN
- Fraca atividade como inibidores da recaptação de DA (clinicamente significativo apenas com doses elevadas).
- Mais potente à inibição de recaptação de 5HT.

- ✓ Dose 50 a 100 mg/dia
- ✓ IR – 50 mg/dia em dias alternados.
- ✓ Efeitos adversos semelhantes à Venlafaxina.

Faquih et al. Cureus 2019;11:e4185.
He et al. Journal of Psychiatric Research 2018; 96:247–259

DULOXETINA

- **Fraca atividade como inibidores da recaptação de DA (clinicamente significativo apenas com doses elevadas).**

- **Melhor perfil farmacológico em pacientes idosos.**
- **Neuralgia pós-herpética**
- **Neuropatia diabética**
- **Dor pós-operatória**

Faquih et al. Cureus 2019;11:e4185.
Watson, Gilron, Pollock, Lipman and Smith in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6Th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 351-61.

DULOXETINA

- **Resposta analgésica mais precoce.**
- Doses menores que as doses antidepressivas.
- Efeito sobre dor induzida em seres humanos e animais.
- Síndrome de abstinência menor.

- **Insuficiência Renal**
- Cl > 30 mL/min – dose normal.
- Cl<30 ml/min – não usar.

Tawfic, Bellingham. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2015;31:6-13.
King et al. Palliat Med 2011; 25:525-52.

Efeitos Colaterais

- Náuseas
- Diarreia
- Tonturas
- Sudorese
- Tremores
- Diminuição da libido
- Hipertensão
- Xerostomia

Watson, Gilron, Pollock, Lipman and Smith in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6Th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 351-61.
Khawan et al. Cleve Clin J Med. 2006 Apr;73(4):351-3, 356-61.

Milnaciprano (Ixel)

- Maior equilíbrio na inibição de **5HT/NE comparado aos outros.**
- **Foi aprovado em 2009 para tratamento da Fibromialgia.**
- **50 a 150mg/dia**
- **Meia-vida de 9 horas**
- **Excreção renal – Proibido em IR.**

Faquih et al. Cureus 2019;11:e4185.
He et al. Journal of Psychiatric Research 2018; 96:247–259

Novos ADs
Moduladores e Estimuladores de 5HT

Vortioxetina (Brintelix)

- Ação antagonista do receptor de $5HT_{3A}$, $5HT_{1D}$ e $5HT_{7}$
- Ação agonista parcial do receptor de $5HT_{1B}$
- Ação agonista de $5HT_{1A}$ e Inibidor do transporte

Aumento dos níveis de 5HT, NE, H1, DA e Acetilcolina (Ach) → Córtex Pré-Frontal e Hipocampo

- ✓ **5 a 20 mg/dia**
- ✓ **Longa meia-vida – menos SD**
- ✓ **Melhora da função cognitiva**
- ✓ **Maior tolerância**

Zulfarina et al. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 2019; 17:145-154.
Faquih et al. Cureus 2019;11:e4185.
He et al. Journal of Psychiatric Research 2018; 96:247–259
McIntyre RS. Neuropsychiatr Dis Treat 2017;13:2913-2919. eCollection 2017

Vilazodona (Vibryd)

- **Ação agonista parcial do receptor de $5HT_{1A}$**
- **Antagonista da recaptação de 5HT –Ação Serotoninérgica intensificada**
- **Baixa afinidade para receptores de outras aminas - DA e NE**

- ✓ 5 a 80 mg/dia
- ✓ Iniciar sempre com dose baixa
- ✓ **Dose recomendada de 20 a 40mg/dia – aumentar a cada 7 dias**
- ✓ Meia-vida de 25 h – **menos SD**
- ✓ **Menos disfunção sexual**
- ✓ **Aumento da disponibilidade com Cetoconazol**

Zulfarina et al. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 2019; 17:145-154
Faquih et al. Cureus 2019;11:e4185.
He et al. Journal of Psychiatric Research 2018; 96:247–259
McIntyre RS. Neuropsychiatr Dis Treat 2017;13:2913-2919. eCollection 2017

Trazodona (Donaren)

- **150 a 400 mg/dia**
- **Ação antagonista de $5HT_{2A}$ e 5HT**
- **Inibidor de recaptação de 5HT**
- **Ação antagonista de receptores $5HT_{2C}$, H_1 e α1**

- ✓ Favorável a pacientes com insônia
- ✓ Fraco inibidor de recaptação de catecolaminas
- ✓ Potencializa todos os subtipos de 5HT receptores
- ✓ Menos disfunção sexual
- ✓ Menos ansiedade
- ✓ Pode ser associado a outros ADs
- ✓ **Usado em pacientes fibromiálgicas**
- ✓ **Antidepressivo mais usado para tratar insônia nos Estados Unidos**

Zulfarina et al. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 2019; 17:145-154.
Faquih et al. Cureus 2019;11:e4185.
He et al. Journal of Psychiatric Research 2018; 96:247–259
McIntyre RS. Neuropsychiatr Dis Treat 2017;13:2913-2919. eCollection 2017

Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis

Andrea Cipriani, Toshi A Furukawa, Georgia Salanti*, Anna Chaimani, Lauren Z Atkinson, Yusuke Ogawa, Stefan Leucht, Henricus G Ruhe, Erick H Turner, Julian P T Higgins, Matthias Egger, Nozomi Takeshima, Yu Hayasaka, Hissei Imai, Kiyomi Shinohara, Aran Tajika, John P A Ioannidis, John R Geddes*

Summary

Background Major depressive disorder is one of the most common, burdensome, and costly psychiatric disorders worldwide in adults. Pharmacological and non-pharmacological treatments are available; however, because of inadequate resources, antidepressants are used more frequently than psychological interventions. Prescription of these agents should be informed by the best available evidence. Therefore, we aimed to update and expand our previous work to compare and rank antidepressants for the acute treatment of adults with unipolar major depressive disorder.

Methods We did a systematic review and network meta-analysis. We searched Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL, Embase, LILACS database, MEDLINE, MEDLINE In-Process, PsycINFO, the websites of regulatory agencies, and international registers for published and unpublished, double-blind, randomised controlled trials from their inception to Jan 8, 2016. We included placebo-controlled and head-to-head trials of 21 antidepressants used for the acute treatment of adults (≥18 years old and of both sexes) with major depressive disorder diagnosed according to standard operationalised criteria. We excluded quasi-randomised trials and trials that were incomplete or included 20% or more of participants with bipolar disorder, psychotic depression, or treatment-resistant depression; or patients with a serious concomitant medical illness. We extracted data following a

Lancet 2018; 391: 1357–66

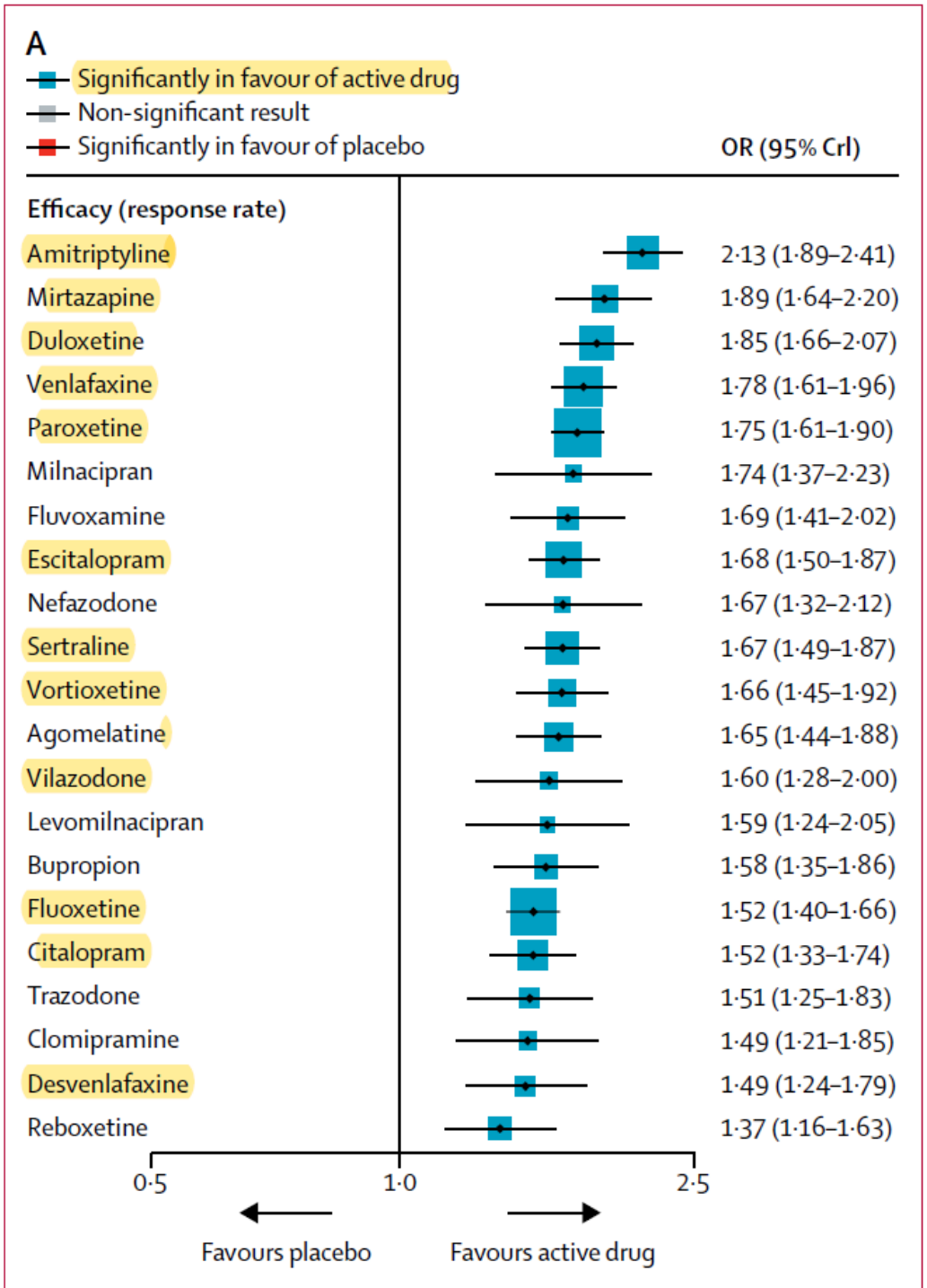
Published Online
February 21, 2018
http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7

See Comment page 1333

*Joint first authors

Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK (A Cipriani MD, L Z Atkinson MSc, H G Ruhe PhD, Prof J R Geddes MD); **Oxford Health NHS Foundation Trust** (A Cipriani, Prof J R Geddes) **and Oxford Centre for Human Brain Activity, Department of**

- 28552 Citações
- 552 Trabalhos
- 116477 Participantes


A
Significantly in favour of active drug
Non-significant result
Significantly in favour of placebo
OR (95% CrI)
Efficacy (response rate)
Amitriptyline 2·13 (1·89–2·41)
Mirtazapine 1·89 (1·64–2·20)
Duloxetine 1·85 (1·66–2·07)
Venlafaxine 1·78 (1·61–1·96)
Paroxetine 1·75 (1·61–1·90)
Milnacipran 1·74 (1·37–2·23)
Fluvoxamine 1·69 (1·41–2·02)
Escitalopram 1·68 (1·50–1·87)
Nefazodone 1·67 (1·32–2·12)
Sertraline 1·67 (1·49–1·87)
Vortioxetine 1·66 (1·45–1·92)
Agomelatine 1·65 (1·44–1·88)
Vilazodone 1·60 (1·28–2·00)
Levomilnacipran 1·59 (1·24–2·05)
Bupropion 1·58 (1·35–1·86)
Fluoxetine 1·52 (1·40–1·66)
Citalopram 1·52 (1·33–1·74)
Trazodone 1·51 (1·25–1·83)
Clomipramine 1·49 (1·21–1·85)
Desvenlafaxine 1·49 (1·24–1·79)
Reboxetine 1·37 (1·16–1·63)
0·5
1·0
2·5
Favours placebo
Favours active drug

Anticonvulsivantes e Dor-Amplo Aspecto

- **Dor Aguda:** Pós-operatória, Pós-trauma
- **Fibromialgia (FMG)**
- **Dor Pélvica Crônica**
- **Síndrome dolorosa complexa regional**
- **Neuropatia diabética**
- **Herpes-zoster e neuralgia pós-herpética**
- **Neurite traumática**
- **Neuralgia do trigêmeo**
- **Enxaqueca e cefaleias tensionais**
- **Síndrome miofascial**
- **Dor central (pós-AVC, lesão medular, esclerose múltipla)**
- **Artrite reumatóide (AR)**
- **Lombalgia e cervicobraquialgias**
- **Dor fantasma**

Watson, Gilron, Pollock, Lipman and Smith in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6Th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 351-61.

Anticonvulsivantes –Controle Álgico

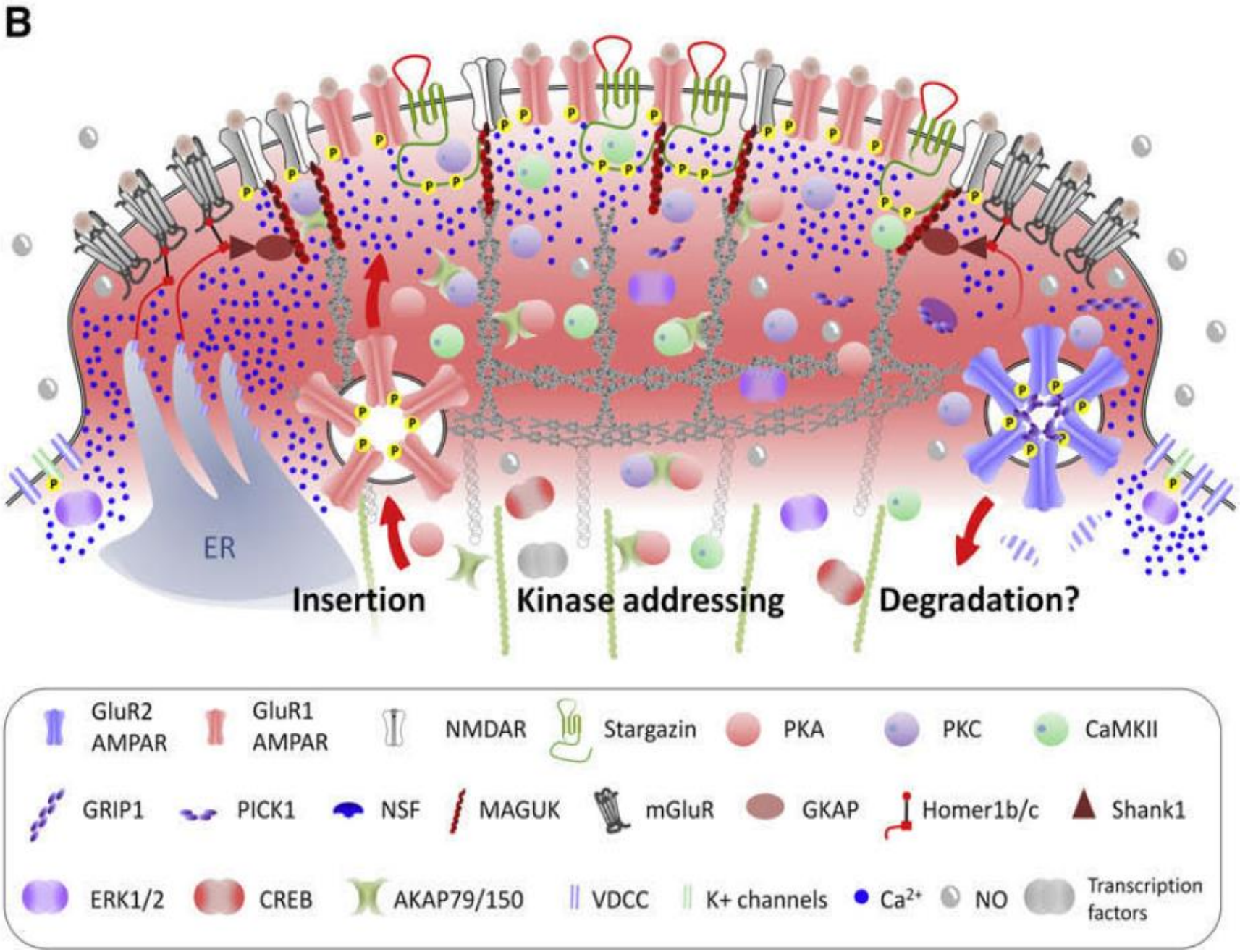
Principais Mecanismos de Ação:

- Bloqueio pré-sináptico de Canais de Cálcio: Subunidades α1, α2δ1, α2δ2, α2δ3, α2δ4 e β.

- Bloqueadores de Canais de Sódio Voltagem Dependentes: Navs
  - Diminuem a excitabilidade neuronal.
  - Diminuem à manutenção do PA.

- Bloqueio de canais de Cálcio Voltagem Dependentes.

Morisset, Davis and Simon in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6Th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 351-61.



Latremoliere,Woolf. The Journal of Pain 2009. 10:895-926

Anticonvulsivantes –Controle Álgico

- Ácido Valpróico
- Carbamazepina
- Gabapentina
- Pregabalina
- Topiramato

Hoppa et al. Neuron 2014; 84:778–89

Ali, Palmer and Goli in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6Th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 413-28.

Morisset, Davis and Simon in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6Th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 351-61.

Kim, Diamond. Nature 2000; 3:453-61.

Ácido Valpróico

- Bloqueador de Canais de Sódio Voltagem Dependentes.
- Estabilizador de humor- pacientes com Transtorno Bipolar.
- Controlde da ansiedade.
- Profilaxia de enxaquecas.
- **Dose diária: 900 a 1,200 mg/dia.**

- **Efeitos colaterais:** náuseas, vômitos, hepatoxicidade e teratogênico.
- **Dor Neuropática- pouco eficaz.**

Morisset, Davis and Simon in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6Th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 351-61.
Wiffen et al. Cochrane Database Syst Rev 2013. doi: 10.1002/14651858

Carbamazepina

- Bloqueador de Canais de Sódio Voltagem Dependentes.
- Ação sobre Canais de Cálcio.
- **Desde 1964-Neuralgia do Trigêmeo.**
- Estabilizador de humor.
- **Dose diária: 200 a 800mg/dia.**

- **Efeitos colaterais:** sonolência, diplopia, hiponatremia, náuseas, vômitos, hepatoxicidade, *rash* cutâneo, Síndrome de Stevens-Johnson, agranulocitose, teratogenicidade.

Morisset, Davis and Simon in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6Th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 351-61.
Wiffen et al. Cochrane Database Syst Rev 2013. doi: 10.1002/14651858

Gabapentina e Pregabalina

- Gabapentina- 300 a 3,6 g/dia
- Pregabalina- 75 a 600 mg/dia

- Bloqueio pré-sináptico de Canais de Cálcio: Alfa-Delta Ligantes.

- Subunidades α1, α2δ1, α2δ2, α2δ3, α2δ4 e β- proteínas expressas em células excitáveis, neurônios e miócitos.

- A liberação de neurotransmissores é sensível à expressão de α2δ1 nos neurônios.

- Menor liberação de Substância P e Glutamato no Corno Dorsal.

Offord, Isom. Exper Rev Neurother 2016; 7:1-15.
Hoppa et al. Neuron 2014; 84:778–89.
Morisset, Davis and Simon in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6Th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 351-61.

TABLE 1 | Efficacy outcomes with Gabapentin in PHN and DNP.

	Outcome	No. of studies	Participants	Improvement with GBP (%)	Improvement with placebo (%)	RR	NNT
PHN	IMMPACT definition-any substantial pain benefit (at least 50% reduction from baseline)	7	2045	34	20	1.7 (1.4–2.0)	6.8 (5.4–9.3)
	IMMPACT definition-any at least moderate pain benefit (at least 30% reduction from baseline)	7	2045	44	27	1.6 (1.4–1.8)	5.7 (4.6–7.5)
DNP	IMMPACT definition-any substantial pain benefit	6	1277	38	21	1.9 (1.5–2.3)	5.9 (4.6–8.3)
	IMMPACT definition-any at least moderate pain benefit	7	1439	52	37	1.4 (1.3–1.6)	6.6 (4.9–9.9)

IMMPACT, initiative on methods, measurements, and pain assessment in clinical trials; PHN, postherpetic neuralgia; DNP, diabetic neuropathy; RR, relative risk; NNT, numbers-needed to treat.

Sidhu, Sadhotra. Front Pharmacol 2016; 7:276. . doi: 10.3389/fphar.2016.00276.

Gabapentinóides

- VO- cápsulas.
- Rápido início de ação- em torno de 2h
- Meia vida de 5 a 7 horas.
- Ação ansiolítica.
- Não houve incidência de riscos de malformação durante a gestação.
- **Doença Hepática**

Não têm metabolização hepática (CYP), porém a excreção é renal.

Devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência hepática e comprometimento renal.

Offord, Isom. Exper Rev Neurother 2016; 7:1-15.
Morisset, Davis and Simon in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6Th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 351-61.
Mølgaard-Nielsen, Hviid. JAMA 2011; 305:1996–2002.

Uso de Gabapentinoides em IR

- **Clearance de creatinina:**
- **> 60ml/min** manter dose habitual.
- **entre 30 e 60ml/min** apenas duas doses diárias.
- **< 30ml/min** apenas uma dose diária.

Up to Date

Efeitos Colaterais

- Edema
- Ganho de peso
- Sonolência
- Tremores
- Rouquidão
- Diplopia
- Ataxia
- Nistagmo

Offord, Isom. Exper Rev Neurother 2016; 7:1-15.

Morisset, Davis and Simon in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6Th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 351-61.

Topiramato

- Bloqueador de Canais de Sódio Voltagem Dependentes.
- Ação sobre Canais de Cálcio.
- Receptores GABA.
- Receptores AMPA/Kainato.

- **Profilaxia de enxaquecas**
- **Ansiedade**
- **2012- adjuvante em perda de peso, IMC maior que 30.**

Offord, Isom. Exper Rev Neurother 2016; 7:1-15.
Morisset, Davis and Simon in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6Th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 351-61.

Topiramato

- **Dose: 50 a 400 mg/dia.**

- Pouca evidência favorável ao tratamento da dor neuropática.

- **Efeitos colaterais:**
  - Lentificação psicomotora
  - *Déficit* cognitivo
  - Nefrolitíase

Offord, Isom. Exper Rev Neurother 2016; 7:1-15.
Morisset, Davis and Simon in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6Th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 351-61.
Wiffen et al. Cochrane Database Syst Rev 2013. doi: 10.1002/14651858

Chronic Pain and Mental Health Disorders: Shared Neural Mechanisms, Epidemiology, and Treatment

W. Michael Hooten, MD

CME Activity

Target Audience: The target audience for *Mayo Clinic Proceedings* is primarily internal medicine physicians and other clinicians who wish to advance their current knowledge of clinical medicine and who wish to stay abreast of advances in medical research.

Statement of Need: General internists and primary care physicians must maintain an extensive knowledge base on a wide variety of topics covering all body systems as well as common and uncommon disorders. *Mayo Clinic Proceedings* aims to leverage the expertise of its authors to help physicians understand best practices in diagnosis and management of conditions encountered in the clinical setting.

Accreditation: Mayo Clinic College of Medicine is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing med-

must ensure balance, independence, objectivity, and scientific rigor in its educational activities. Course Director(s), Planning Committee members, Faculty, and all others who are in a position to control the content of this educational activity are required to disclose all relevant financial relationships with any commercial interest related to the subject matter of the educational activity. Safeguards against commercial bias have been put in place. Faculty also will disclose any off-label and/or investigational use of pharmaceuticals or instruments discussed in their presentation. Disclosure of this information will be published in course materials so that those participants in the activity may formulate their own judgments regarding the presentation. In their editorial and administrative roles, William L. Lanier, Jr, MD, Terry L. Jopke, Kimberly D. Sankey, and Nicki M. Smith,

From
Medici
Anesth
Clinic
Roche

Abstract

Chronic pain and mental health disorders are common in the general population, and epidemiological studies suggest that a bidirectional relationship exists between these 2 conditions. The observations from functional imaging studies suggest that this bidirectional relationship is due in part to shared neural mechanisms. In addition to depression, anxiety, and substance use disorders, individuals with chronic pain are at risk of other mental health problems including suicide and cigarette smoking and many have sustained sexual violence. Within the broader biopsychosocial model of pain, the fear-avoidance model explains how behavioral factors affect the temporal course of chronic pain and provides the framework for an array of efficacious behavioral interventions including cognitive-behavioral therapy, acceptance-based therapies, and multidisciplinary pain rehabilitation. Concomitant pain and mental health disorders often complicate pharmacological management, but several drug classes, including serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, and anticonvulsants, have efficacy for both conditions and should be considered first-line treatment agents.

© 2016 Mayo Foundation for Medical Education and Research ■ Mayo Clin Proc. 2016;91(7):955-970

- ✓ Diversas classes de fármacos adjuvantes no tratamento da dor crônica, como **os IRSNs, os ADTs e os Anticonvulsivantes** apresentam eficácia no quadro de transtornos mentais associados a esta condição.

Antipsicóticos- Controle Álgico

Psicoses

- **Alterações de pensamento, comportamento, presença de alucinações, delírios .**
- **Dificuldade em lidar com a realidade.**

- **Orgânicas:**
- Estados confusionais induzidas por dor, drogas ou doenças sistêmicas.
- Doenças do SNC -tumores, traumas, epilepsia, reações alérgicas, demência.
- **Não orgânicas:**
- Transtornos do afeto – depressão e mania, TPB.
- Esquizofrenia.

Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.
Chandok et al. Mayo Clin Proc 2010;85:451-8.

Antipsicóticos Típicos

Antagonistas de Receptores Dopaminérgicos
DA na área nigroestriatal.
Tranqüilizantes maiores.

- **Neurolépticos:**
- **Clorpromazina**
- **Haloperidol**

Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.
Chandok et al. Mayo Clin Proc 2010;85:451-8.

Antipsicóticos Atípicos

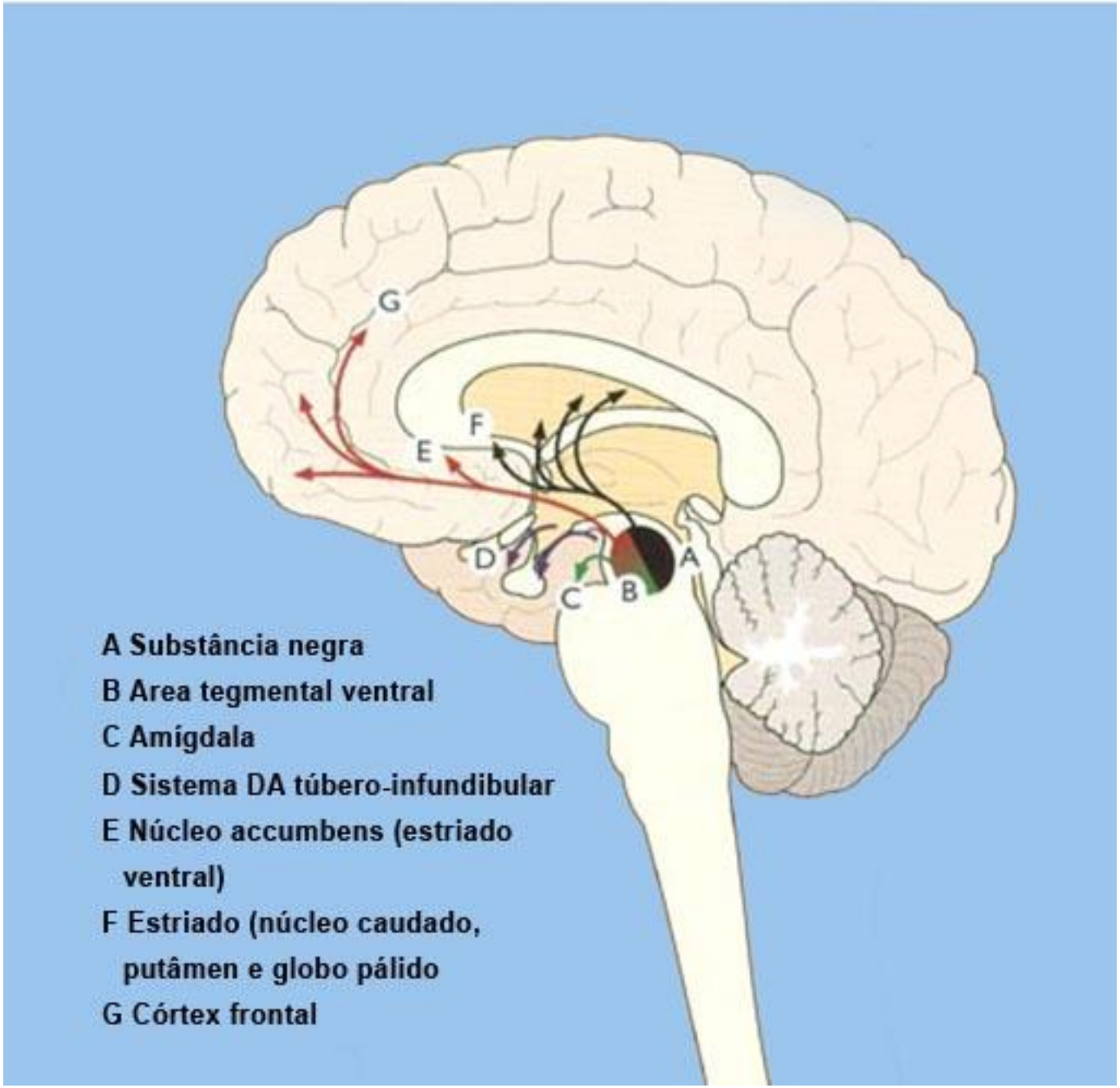
Antagonistas de Receptores DA1 e 2, e 5HT2A na Área Nigroestriatal, Mesocortical e Tuberoinfundibular.

- ✓ DA 1 - Amígdala, Cerebelo, Bulbo Olfatório e Córtex Pré-frontal (*PFC*)
- ✓ DA2 – NA, AVT, Hipotálamo, Amigdala e Hipocampo
- ✓ Podem regular a hiperatividade dopaminérgica por outros mecanismos além do bloqueio destes receptores.
- ✓ Bloqueio de receptores de Histamina (H)

- Quetiapina
- Olanzapina
- Risperidona

Thase. Psychiatr Clin N Am 2016; 39: 477–486.
Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.
Chandok et al. Mayo Clin Proc 2010;85:451-8.

Vias Dopaminérgicas



Devem ser usados quando medidas não- farmacológicas no controle de alteração de comportamento falharem:

- Orientar ao paciente no tempo e no espaço.
- Permitir que diante de uma situação dolorosa extrema o paciente exprima seus medos, e sua perda.
- Atenção aos pacientes com dificuldade de se comunicarem.
- **Controle da dor relacionada a sofrimento psíquico intenso – Dor Total.**
- Melhora do ambiente- barulho e luminosidade.
- **Reafirmar ao paciente que sua dor é legítima e que, na medida do possível, será tratada.**

Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.

Avaliar de forma subjetiva a queixa do paciente :

- **Perda da imagem corporal- amputação de membros e cirurgias multiladoras.**
- **Dificuldade em lidar com a própria dor física e emocional.**
- **Proximidade da morte**
- Dor crônica – pacientes com doença grave
- Dor oncológica – pacientes paliativos
- Dor Total
- Dor Pélvica
- **Transtorno psiquiátrico prévio, ou atual, sem controle.**
- **Uso de psicotrópicos.**

Clorpromazina

- **Antagonista de receptores M1, H1, 5-HT2, D1 e D2, α1**

✓ Sedação- ação "calmante" – bloqueio de H1.
✓ Efeitos extrapiramidais moderados.
✓ Menor incidência de discinesia.
✓ **Dose: 200 a 1200mg/dia.**
✓ **Gotas- 40 mg/ ml.**

- **Efeitos colaterais:**

- Hipotensão ortostática.
- Efeitos anticolinérgicos.

Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.

Haloperidol

- **Antagonista de receptores DA2 e 1, H1, 5-HT2, 1, α1.**
- Resposta relacionada à dose.
- **Dose: 0,5 a 15 mg /dia.**
- Melhora quadros de agitação psicomotora.
- Ação anti-emética.

- **Sempre iniciar com doses baixas.**

Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.

Efeitos Colaterais

- Síndrome extrapiramidal
- Parkinson
- Boca seca
- Visão turva
- Constipação
- *Deficit* cognitivo
- Ganho de peso
- Sonolência
- Hipotensão ortostática
- Tontura

Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.

Quetiapina

- **Agonista parcial de 5HT1A e antagonista de 5HT2A.**
- **Antagonista de Receptores de D1, D2 e H1, e α2.**
- **Bloqueio de α2- Efeitos antidepressivos.**
- **Mais eficaz na diminuição dos sintomas negativos.**

- **Dose: 25 a 750 mg/dia.**

- **Efeitos Colaterais:**

✓ **Menos efeitos extra-piramidais (EP)**
✓ Ganho de peso
✓ Sedação
✓ Síndrome cardio-metabólica
✓ Risco de AVC isquêmico
✓ Disfunção hepática
✓ Catarata

Stefano et al. Pharmacology & Therapeutics 2018; 192:20–41.
Thase. Psychiatr Clin N Am 2016; 39: 477–486
Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.

- **Principais Indicações:**

- Disfunção cognitiva
- Transtornos de ansiedade
- Demência
- Depressão de difícil controle – afeto negativo
- Transtorno Bipolar

Stefano et al. Pharmacology & Therapeutics 2018; 192:20–41.
Thase. Psychiatr Clin N Am 2016; 39: 477–486.
Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.

Olanzapina

Bloqueio de receptores D2, H1

- **Depressão associada a quadros psicóticos**
- **Transtornos de ansiedade**
- **Quadros de Mania**
- **Dose: 5 a 20mg/dia.**

- **Efeitos Colaterais:**
- **Doses altas sintomas EP**
- Ganho de peso
- Sedação
- Síndrome cárdio-metabólica
- Aumento do intervalo QT

Stefano et al. Pharmacology & Therapeutics 2018; 192:20–41.
Thase. Psychiatr Clin N Am 2016; 39: 477–486.
Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.

Risperidona

- Bloqueio 5-HT2 significativamente maior que D2, α2 e H1.
- Bloqueio de α2- Efeitos antidepressivos.
- Mais eficaz na diminuição dos sintomas negativos.
- Menos efeitos extrapiramidais.

- Dose: 2 a 16 mg/dia.

- Ajustar a dose em IR e Insuficiência hepática.
- Risco de episódios isquêmicos- AVC isquêmico.

Stefano et al. Pharmacology & Therapeutics 2018; 192:20–41.
Thase. Psychiatr Clin N Am 2016; 39: 477–486
Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.

Topical Review

PAIN®

OPEN

Mesolimbic dopamine signaling in acute and chronic pain: implications for motivation, analgesia, and addiction

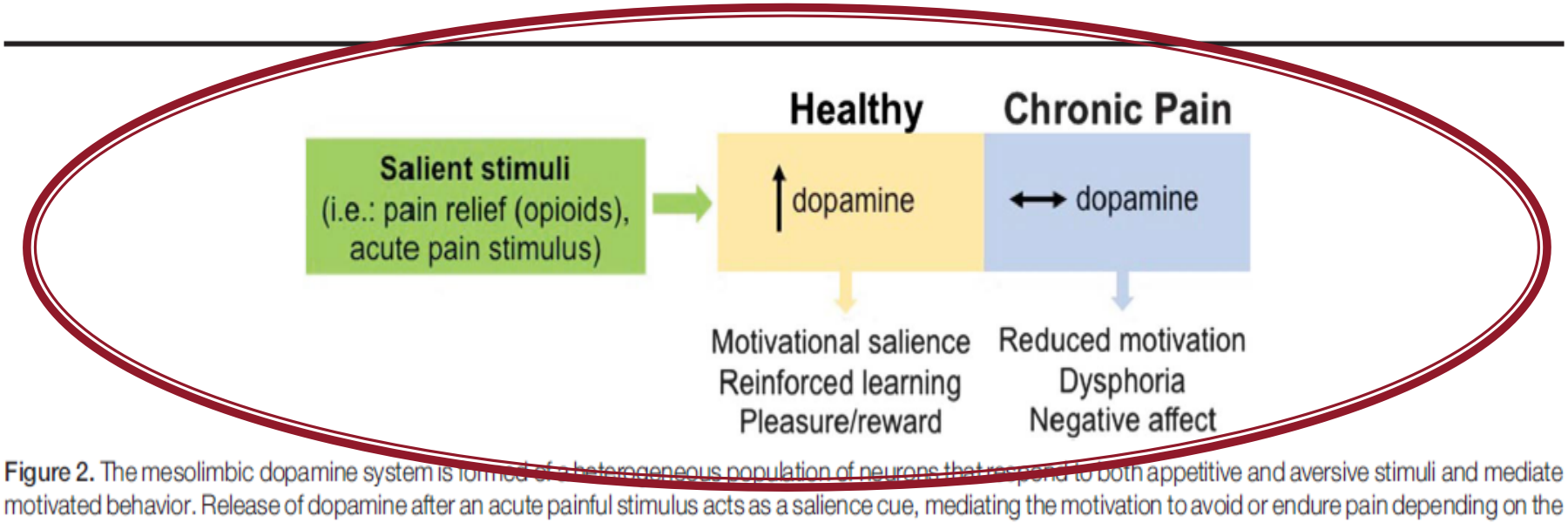


Figure 2. The mesolimbic dopamine system is formed of a heterogeneous population of neurons that respond to both appetitive and aversive stimuli and mediate motivated behavior. Release of dopamine after an acute painful stimulus acts as a salience cue, mediating the motivation to avoid or endure pain depending on the

DOR – significante redução da atividade dopaminérgica :

- **Prejuízo do estado motivacional**
- **Disforia – AFETO NEGATIVO**

✓**Estratégias para restaurar a atividade dopaminérgica emergem no tratamento da dor.**

OBRIGADA!

claudia.palmeira@hc.fm.usp.br