

CENTRO UNIVERSITÁRIO ATENAS

JULIANA FERNANDES OLIVEIRA

**RISCOS ASSOCIADOS AO USO CRÔNICO DE OPIOIDES  
NO TRATAMENTO DA DOR**

Paracatu

2022

JULIANA FERNANDES OLIVEIRA

## **RISCOS ASSOCIADOS AO CRÔNICO DE OPIOIDES NO TRATAMENTO DA DOR**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC II).

Área de concentração: Ciências farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Venâncio Símaro

O48o Oliveira, Juliana Fernandes.

**Riscos associados ao uso crônico de opioides no tratamento da dor.** / Juliana Fernandes Oliveira. – Paracatu: [s.n.], 2022.

34 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Venâncio Simaro.  
Trabalho de conclusão de curso (graduação) UniAtenas.

1. Opioides. 2. Dor. 3. Dependência. 4. Farmacêutico. 5. Tolerância. 6. Brasil. I. Oliveira, Juliana Fernandes. II. UniAtenas. III. Título.

CDU: 615.1

JULIANA FERNANDES OLIVEIRA

**RISCOS ASSOCIADOS AO USO CRÔNICO DE OPIOIDES NO TRATAMENTO DA  
DOR**

Monografia apresentado ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC II).

Área de concentração: Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Venâncio Símaro

Banca Examinadora:

Paracatu - MG, 25 de Maio de 2022.

---

Prof. Dr. Guilherme Venâncio Símaro  
Centro Universitário Atenas.

---

Prof. Douglas Gabriel Pereira  
Centro Universitário Atenas.

---

Prof. Ma. Hellen Conceição Cardoso  
Centro Universitário Atenas.

Dedico este trabalho à minha família e todos que me apoiaram e me incentivaram nesta, sou muito grata por tudo.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus pela oportunidade de poder cursar o ensino superior, e me iluminar por todo o caminho até aqui.

A todos meus professores e ao meu orientador, que compartilharam seus conhecimentos e experiências contribuindo para meu futuro como profissional e desenvolvimento do meu trabalho.

E um agradecimento especial a minha mãe que sempre esteve ao meu lado e é a principal responsável por tornar tudo isso possível.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

-Marthin Luther King

## RESUMO

A dor tem grande impacto na vida do indivíduo e os opioides são substâncias derivadas da planta *Papaver somniferum L.*, popular papoula, que frequentemente são usados no tratamento da dor. As propriedades analgésicas dessas substâncias já são conhecidas e usadas há milhares de anos e paralelamente com o desenvolvimento de medicamentos a partir dessas substâncias no manejo da dor, houve também o crescimento da preocupação com a alta capacidade de causar dependência e tolerância nos usuários. Este trabalho teve como objetivo destacar a importância do conhecimento acerca dos riscos causados pelo uso de opioides no tratamento da dor. Para isso foi realizada uma revisão bibliográfica através de livros e artigos científicos encontrados nas seguintes bases de dados: Google Acadêmico, Pub Med e Scielo. Os efeitos de dependência e tolerância dos opioides desencadeiam diversos problemas em todas as esferas sociais e pessoais dos pacientes, impactam negativamente a esfera familiar, profissional, econômica e ciclos de amizades. Com isso, entende-se a importância do profissional farmacêutico no incentivo ao conhecimento da população e demais profissionais da saúde acerca desses medicamentos e seus riscos.

**Palavras chave:** Opioides, dor, dependência, farmacêutico, tolerância e Brasil.

## **ABSTRACT**

*Pain has a great impact on the individual's life and opioids are substances derived from the plant *Papaver somniferum* L., popular poppy, which are often used in the treatment of pain. The analgesic properties of these substances have been known and used for thousands of years and in parallel with the development of drugs from these substances in pain management, there has also been a growing concern about their high capacity to cause dependence and tolerance in users. This study aimed to highlight the importance of knowledge about the risks caused by the use of opioids in the treatment of pain. For this, a bibliographic review was carried out through books and scientific articles found in the following databases: Google Scholar, Pub Med and Scielo. The effects of opioid dependence and tolerance trigger several problems in all social and personal spheres of patients, negatively impacting family, professional, economic spheres and friendship cycles. With this, it is understood the importance of the pharmaceutical professional in encouraging the knowledge of the population and other health professionals about these drugs and their risks.*

**Keywords:** *Opioids, pain, dependence, pharmacist, tolerance and Brazil.*

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Tipos de fibras e suas funções.....	17
Quadro 2 - Classificação dos opioides.....	20
Quadro 3 - Efeitos colaterais dos analgésicos opioides. ....	21

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
EUA	Estados Unidos
FDA	Food and Drug Administration
OMS	Organização Mundial da Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>1.1 PROBLEMA DE PESQUISA.....</b>	<b>13</b>
<b>1.2 HIPÓTESES.....</b>	<b>13</b>
<b>1.3 OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
<b>1.3.1 OBJETIVO GERAL.....</b>	<b>14</b>
<b>1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>14</b>
<b>1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....</b>	<b>14</b>
<b>1.5 METODOLOGIA DO ESTUDO .....</b>	<b>15</b>
<b>1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO .....</b>	<b>15</b>
<b>2 MECANISMO DE DOR .....</b>	<b>16</b>
<b>3 ATUAÇÃO FARMACOLÓGICA DOS OPIOIDES E DEPENDÊNCIA .....</b>	<b>19</b>
<b>4 RISCO DE INTOXICAÇÃO POR OPIOIDES E ATUAÇÃO DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO .....</b>	<b>24</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>27</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>28</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os opioides correspondem a uma das classes de medicamentos mais comumente usadas para o tratamento das dores agudas e crônica. As propriedades sedativas e analgésicas dos opioides são conhecidas há milhares de anos. Eles eram usados para combater ansiedade, fadiga, como calmante para bebês e para conter diarreia por contaminação com alimentos. Devido a todas essas utilidades, naturalmente o ópio se tornou um importante produto comercial (TORCATO, 2016).

O termo opioide foi proposto por George H. Acheson para designar substâncias com ação semelhante à morfina, mas com estrutura química diferente. Posteriormente, o conceito de opioide foi ampliado e passou a contemplar todas as substâncias naturais, semissintéticas ou sintéticas que interagem com os receptores opioides, quer como agonista ou como antagonista (DUARTE, 2005). Seu uso foi introduzido na medicina durante o início do século XVI na Europa Ocidental; no século XIX, o alemão Friedrich Seturner, isolou o primeiro alcaloide extraído do ópio, a morfina, que levou cientistas a diversos estudos gerando o desenvolvimento de uma classe de substâncias altamente potentes. Na metade do século XIX, a relevância comercial e a capacidade viciante do ópio foram evidenciadas após desencadear um dos mais importantes conflitos da história da China e do colonialismo europeu, a denominada Guerra do ópio entre a China e a Grã-Bretanha (AFONSO, 2018).

Essa alta propensão em causar dependência nos seus usuários é o que torna o uso crônico de opioides para o manejo da dor, uma preocupação entre a comunidade médica e demais profissionais da saúde. Segundo a Organização das Nações Unidas, cerca de 66% das mortes relacionados com o uso de drogas, foram causados por opioides, e aproximadamente 53 milhões de pessoas no mundo realizam o consumo dessas substâncias (UNODC, 2019). Na América do Norte e Europa, houve um aumento no número de overdoses seguidas de morte causadas pelo uso de derivados de opioides sintéticos como o fentanil (TISCIONE *et al.*, 2018).

Após a publicação de um estudo observacional de 38 pacientes divulgando o uso de analgésicos opioides para dor crônica não relacionada ao câncer e a aprovação do FDA em 1995 de uma formulação de oxicodona de liberação prolongada, chamada de OxyContin, o mercado de opioides prescritos explodiu nos EUA.

Os profissionais de saúde que não queriam prescrever opioides foram duramente criticados, e as iniciativas que promoviam controles mais rígidos sobre a prescrição de opioides foram consideradas descuidadas e ingênuas. No ano de 1991, as prescrições de opioides nos Estados Unidos eram de cerca de 76 milhões. No pico de 2011, havia 219 milhões de prescrições escritas, um aumento de quase 300%, ou 143 milhões em relação a 1991, tornando os Estados Unidos o maior consumidor global de analgésicos opioides, esse aumento exponencial no uso dessas substâncias desencadeou a chamada “epidemia dos opioides” (HAGEMEI, 2018).

No Brasil, mesmo que em menor escala, comparado a países desenvolvidos, existe um crescimento de prescrições e uso ilícitos de opioides, estima-se que o Brasil é o maior consumidor de opioides per capita da América do Sul (CALÔNICO, 2020). Neste cenário, destaca-se a importância do profissional farmacêutico no incentivo ao uso seguro e racional desses medicamentos, empenhando maior atenção em orientar os pacientes sobre o uso correto do medicamento, sua finalidade e possíveis efeitos indesejados afim de informar os seus usuários e diminuir significativamente a possibilidade de uso indevido dos medicamentos opioides (CAMPOS *et al.*, 2020). Por isso, se torna relevante desenvolvimento desta revisão bibliográfica com a finalidade de estudar e analisar o histórico do consumo de opioides pelo mundo e qual o impacto na vida de seus usuários.

## **1.1 PROBLEMA DE PESQUISA**

Quais são os riscos associados ao uso crônico de opioides para o tratamento da dor?

## **1.2 HIPÓTESES**

- a) Supõe-se que os opioides possuam a capacidade de causar sensação de bem-estar e euforia nos pacientes, concomitantemente com o alívio das dores fortes, isso faz com que os pacientes procurem aumentar cada vez mais as doses do medicamento para que esses efeitos não cessem. São nessas situações que ocorre o desenvolvimento de tolerância a medicação, em que as doses terapêuticas dos opioides não são mais suficientes para o alívio da dor.

- b) Considera-se a possibilidade de que as prescrições indiscriminadas e incorretas dos opioides possam contribuir para o desenvolvimento de dependência desses medicamentos pelos pacientes.
- c) Acredita-se também que os opioides, em altas doses, são capazes de causar overdose nos usuários, que se não tratada com emergência, pode ser fatal.

### **1.3 OBJETIVOS**

#### **1.3.1 OBJETIVO GERAL**

Elucidar os riscos do uso crônico de opioides para o tratamento da dor, além de avaliar os riscos do uso constante de tais medicações

#### **1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) discorrer sobre o mecanismo da dor;
- b) descrever o mecanismo de ação dos opioides e como o uso desses medicamentos podem levar a tolerância e com isso, à dependência;
- c) abordar os riscos da intoxicação por opioides e como o profissional farmacêutico pode contribuir para o uso seguro e racional desses medicamentos.

### **1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO**

Os Estados Unidos sofrem uma das maiores crises em relação ao consumo de opioides do mundo, tal crise foi considerada o problema de saúde pública evitável de maior consequência para o país (MANCHIKANTI, *et al.*, 2018). De acordo com dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA, em 2016 mais de 11,5 milhões de americanos, relataram o uso indevido de opioides. Além disso, ainda segundo a CDC, em 2019 houve mais de 50.000 mortes causadas por overdose envolvendo opioides prescritos e ilícitos (CDC, 2021).

Essa situação deve servir de alerta para o Brasil intensificar sua atenção em relação as prescrições e uso desses medicamentos no país. Uma pesquisa realizada pela Fundação Oswaldo Cruz, em parceria com a Johns Hopkins Bloomberg School

of Public Health e a Universidade Estadual do Rio de Janeiro, indica um crescente aumento no número de vendas de medicamentos opioides através de prescrições médicas no Brasil. Dados obtidos na pesquisa demonstram que em 2009 o número de opioides vendidos em farmácias registradas foi de 1.601.043, já em 2015, passou a ser de 9.045.945, isso representa um aumento de 465% ao decorrer de 6 anos (KRAWCZYK *et al.*, 2018).

Sendo assim, torna-se relevante estudar o cenário brasileiro, a fim de implementar medidas que contribuam para promoção do uso consciente desses medicamentos e para a prescrição segura, tornando cada vez mais distante a possibilidade de que uma crise como a que ocorre nos EUA, chegue a acontecer no Brasil.

## **1.5 METODOLOGIA DO ESTUDO**

O presente trabalho fundamenta-se em pesquisa bibliográfica através de livros e artigos científicos encontrados nas seguintes bases de dados Google Acadêmico, Pub Med e Scielo. Para realização das pesquisas foram utilizadas as seguintes palavras-chave: Opioides, dor, dependência, farmacêutico, tolerância e Brasil.

## **1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO**

No primeiro capítulo será apresentado a introdução seguido do problema de pesquisa, hipótese, objetivos, geral e específicos, justificativa do estudo, metodologia do estudo, estrutura do trabalho e em seguida o referencial teórico, dividido em 5 capítulos, onde o capítulo 2 discorre sobre o mecanismo da dor, o capítulo 3 sobre a atuação farmacológica dos opioides e a dependência e o 4 capítulo acerca do risco da intoxicação por opioides e a atuação do profissional farmacêutico, as considerações finais e as referências.

## 2 MECANISMO DE DOR

A definição de dor da Associação para o estudo da dor (IASP) foi atualizada e redefinida como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante a um dano real ou potencial ao tecido” (RAJA *et al.*, 2020). O que a determina como um mecanismo de proteção do corpo sempre que algum tecido estiver sendo lesado, permitindo assim, que o indivíduo reaja para cessar aquele estímulo doloroso (ALVES *et al.*, 2013). A informação acerca de qualquer estímulo potencialmente nocivo ou desagradável que a pele de um indivíduo é exposta pode ser diferenciada como dor patológica ou dor fisiológica (ALMEIDA *et al.*, 2006).

A dor fisiológica é a que provoca respostas com a finalidade de proteção, como o reflexo ou reação de fuga, a fim de cessar o estímulo nocivo. Isto é comum na dor aguda, onde há estímulos muito intensos na pele (PISERA, 2005; KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008). O processo de dor patológica faz a conversão de um estímulo não lesivo em um estímulo lesivo (processo chamado de alodínia), causando uma hiperalgesia, tudo provavelmente causado por um processo inflamatório ou alguma doença (SILVA *et al.*, 2011).

A dor pode ser classificada como nociceptiva e neuropática segundo a sua origem. Nociceptor é o termo utilizado para determinar terminações livres de fibras aferentes primárias que reagem a estímulos de vários tecidos como as articulações, os músculos, as vísceras e a pele. As fibras A $\delta$  e C transmitem sinais químicos, como os ácidos, as prostaglandinas e a bradicinina, estímulos mecânicos como uma vibração ou pressão e estímulos térmicos como calor e frio (ANCP, 2012).

A dor nociceptiva é o processo pelo qual a informação sensorial é captada pelas fibras miélicas finas A $\delta$  e amielínicas C do Sistema Nervoso Periférico (SNP) e transmitida para as unidades do Sistema Nervoso Central (SNC), onde é decodificada e interpretada (TEIXEIRA, 2021). Um estímulo térmico, químico ou pressórico é transformado em potencial pelos nociceptores, que são terminações nervosas que captam as informações da periferia e transmite para o sistema nervoso central através do corno posterior da medula espinhal (PISERA, 2005).

O corno posterior da medula espinhal possui neurônios sensoriais que realizam sinapses com mediadores excitatórios (como glutamato e fatores de crescimento) e inibitórios (opioides, GABA e glicina) que são liberados pela fibra aferente primária, interneurônios e sistema de fibras descendentes (MATHEWS *et al.*, 2014). É nesse

ponto que as informações de dor serão passadas através do trato espinotalâmico e espino-hipotalâmico para o sistema nervoso central, ou serão inibidas pela ativação do sistema analgésico descendente, proveniente do sistema noradrenérgico, opioide e serotoninérgico (ALVES *et al.*; 2017). A transmissão ou não dessas informações dependem da interação entre as unidades inibitórias e excitatórias, das condições do ambiente, da experiência de vida pregressa e da presença de anormalidades orgânicas ou funcionais que o indivíduo pode apresentar (WOLKERSTORFER *et al.*, 2016).

Quadro 1 - Tipos de fibras e suas funções.

<b>Tipo de fibra</b>	<b>Tipo de nociceptor</b>	<b>Tipo de dor</b>
<b>Fibra A<math>\delta</math></b>	Nociceptor mecânico e alguns nociceptores térmicos	Dor aguda e bem localizada
<b>Fibra C</b>	Nociceptores térmicos polimodais e silenciosos	Dor mal localizada e contínua.

Fonte: ANCP (2012)

Já a dor neuropática, é desenvolvida pelo dano causado ao tecido nervoso. A lesão causada a nervos periféricos causa descargas de dores intensas e rápidas por períodos longos ou não, sem estímulos causadores. Os nervos sofrem alterações fenotípicas, gerando estruturas irregulares, que conseqüentemente causam estímulos anormais que podem ser a formação de neuroma, que pode originar descargas espontâneas e hipersensibilidade a estímulos mecânicos, maior expressão de peptídeos pró-nociceptivos, gerando respostas exageradas a estímulos inócuos (KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

A dor contribui para a morbidade, incapacidade e mortalidade de milhões de pessoas pelo mundo. Quando as conseqüências não são gerenciadas de forma adequada, vão além da pessoa que está sofrendo, atinge o ambiente a sua volta o sistema de saúde, o trabalho e a sociedade (HAGEMEIER, 2018). Tendo isso em vista, desenvolveram-se diversas formas de tratar e amenizar a dor, tratamentos originados de diversos locais do mundo, sendo alguns métodos mais técnicos que outros, como: meditação, acupuntura, procedimentos cirúrgicos, massagens e uso de medicamentos. O método de tratamento mais comum é o uso de medicamentos com ação analgésica mediante um diagnóstico prévio, ao comportamento apresentado pelo paciente frente à dor e as características da mesma (MESQUITA *et al.*, 2019).

Sendo assim, é possível desenvolver tratamentos que visem o manejo de todos os aspectos da dor, tendo em vista que além dos aspectos fisiológicos e bioquímicos, a percepção de dor envolve também as experiências psicossociais e emocionais do paciente, o que torna o tratamento definido por uma equipe interdisciplinar altamente necessário por proporcionar ao paciente maior efetividade terapêutica e consequentemente, qualidade de vida (SANTOS, 2009).

### 3 ATUAÇÃO FARMACOLÓGICA DOS OPIOIDES E DEPENDÊNCIA

O ópio tem sido usado em diversas culturas desde os tempos remotos, tanto de forma terapêutica quanto de forma recreativa. Com o passar dos anos, os avanços de técnicas biomoleculares e dos estudos na área da saúde levaram a descoberta dos receptores opioides, possibilitando assim, maior conhecimento acerca das substâncias obtidas do ópio e a síntese de novos derivados, o que gerou um grande impacto para a humanidade, por tratar a dor de forma extremamente eficaz e também pela grande capacidade de causar dependência (MARTINS *et al.*, 2012). A partir dos conhecimentos obtidos ao decorrer dos anos, compreende-se que os opioides são substâncias derivadas do ópio, que é obtido através do látex coletado pela incisão na cápsula da *Papaver somniferum L.* (Papaveraceae), popularmente conhecida como papoula (NEVES, 2016).

São reconhecidos os efeitos dos opioides tanto no sistema nervoso central, quanto nos órgãos periféricos, causados pela ação direta nos receptores opioides e pela indireta na via da modulação do sistema dopaminérgico mesolímbico. Estas substâncias são responsáveis pela ativação dos três principais receptores opioides, que se encontram nas áreas sensoriais, límbicas e do hipotálamo, na amígdala e na substância cinzenta do periaqueduto (FERREIRA, 2018). Os receptores  $\mu$  (Mu) são localizados no córtex e tálamo sendo responsáveis pelos efeitos de analgesia supraespinhal e espinhal, liberação de prolactina, euforia, miose, depressão respiratória, sedação, obstipação e bradicardia; já os receptores  $\kappa$  (kappa) possuem ação que gera analgesia espinhal, sedação fraca, taquicardia, hipertensão, estimulação vasomotora e respiratória, disforia e sintomas psicotomiméticos como despersonalização, desrealização; e os receptores  $\delta$  (delta) localizados no córtex frontal, sistema límbico, bulbo olfativo e medula geram analgesia espinhal e supraespinhal, depressão respiratória e euforia (PATHAN; WILLIAMS, 2012; FERREIRA, 2018).

Todos os receptores  $\delta$ ,  $\kappa$  e  $\mu$  são acoplados à proteína G e estão distribuídos pelo sistema nervoso central e periférico (HARKOUKR *et al.*, 2018). Os opioides podem ser classificados também de acordo com os efeitos que eles exercem nesses receptores: agonistas, que se ligam ao receptor, induz a hiperpolarização celular e gera a resposta máxima desse receptor (como por exemplo, a analgesia causada após a administração da morfina); agonistas parciais, que se ligam ao receptor e gera

uma resposta parcial (como a buprenorfina) e antagonistas que impedem que o um agonista se ligue ao receptor e desencadeie seus efeitos, a naloxona é um exemplo (AZEVEDO, 2017).

Quadro 2 - Classificação dos opioides.

<b>Classificação dos opioides</b>	
<b>Naturais</b>	<b>Ópio, morfina, codeína, tebaína</b>
<b>Semissintéticos</b>	<b>Heroína, oxicodona, hidroxidona</b>
<b>Sintéticos</b>	<b>Metadona, meperidina, petidina, fentanil</b>
<b>Agonistas</b>	<b>Buprenorfina, nalbufina, pentazocina</b>
<b>Antagonistas puros</b>	<b>Naltrexona, naloxona</b>

Fonte: Adaptado de: Projeto Diretrizes, AMB (2012)

Devido a todos esses efeitos, apesar de muito usado, o tratamento com fármacos opioides provoca uma grande preocupação entre os pacientes e profissionais da saúde, porque assim como seus efeitos analgésicos são altamente eficientes e necessários, seus riscos para os pacientes também são muito graves, podendo causar diversos efeitos colaterais, como sonolência, depressão respiratória, efeitos cardiovasculares, náuseas, vômitos e constipação, sendo a tolerância e a dependência os efeitos mais temidos. A prescrição desses medicamentos vai variar de acordo com o nível de dor de cada paciente, eles podem ser usados individualmente ou associados a medicamentos não-opioides (ROCHA; MEDEIROS, 2016).

O termo opioides é usado para se tratar de substâncias que interagem nos receptores opioides, que podem ser classificadas em endógenas, naturais, sintéticas ou semissintéticas (TRIVEDI; SHAIKH; GWINNUTT, 2013). A morfina e codeína são opioides naturais advindos diretamente do ópio, sendo a morfina o mais clinicamente relevante. A morfina foi o primeiro alcaloide extraído do ópio e desde sua descoberta, ressalta-se suas fortes propriedades analgésicas que são acompanhadas de uma forte capacidade de causar dependência e fortes efeitos indesejados como náuseas e vômitos. Percebendo essas capacidades conflitantes, desenvolveram as substâncias derivadas da morfina, os opioides sintéticos, como a meperidina, metadona, fentanil, e os semissintéticos diidromorfina, acetilmorfina, oxicodona, por exemplo. Todas essas substâncias possuem os efeitos desejados da morfina em

maior ou menor grau, entretanto, a capacidade de causar efeitos indesejados, como a tolerância e o vício também continuaram presentes (SOARES *et al.*, 2008).

Quadro 3 - Efeitos colaterais dos analgésicos opioides.

Efeitos colaterais com uso agudo	Efeitos colaterais com uso crônico
Depressão respiratória	Hipogonadismo
Náuseas/vômitos	Imunossupressão
Prurido	Aumento da ingestão de alimento
Urticária	Aumento da secreção de hormônio do crescimento
Constipação intestinal	Efeitos de abstinência
Retenção urinária	Tolerância, dependência
Delírio	Abuso, adição
Sedação	Hiperalgisia
Convulsões	Comprometimento enquanto dirige veículos

Fonte: Katzung (2017)

O uso desses medicamentos pode ser seguro e proporcionar excelentes resultados, entretanto, os opioides possuem uma alta capacidade de causar tolerância, isto é, a dose prescrita inicialmente deixa de proporcionar o efeito desejado e o paciente passa a sentir necessidade de uma dose maior para sanar sua dor. Essa situação, se não acompanhada pelo profissional prescritor, pode levar o paciente a desenvolver o quadro de dependência, que se caracteriza por sinais e sintomas causados pelo uso indiscriminado do medicamento, onde a substância será consumida em maiores quantidades ou por período mais longo do que o necessário, haverá um desejo persistente ou tentativas mal sucedidas para diminuir ou controlar o uso do medicamento, na falta da substância poderá sofrer crises de abstinência e conseqüentemente a busca constante por sanar o vício, afetará as atividades e relações sociais do indivíduo, podendo inclusive leva-lo a overdose (BALTIERI *et al.*, 2004; KATZUNG, 2017).

Para o tratamento da dependência, é importante que a retirada dos opioides seja feita gradativamente, por meio da diminuição progressiva na dosagem da medicação usada ou a partir da troca por um opioide de longa ação, como a metadona, um opioide de longa ação, que é empregado por um período maior ou por muitos anos

(BICCA *et al.*, 2012). É relevante também, destacar que este tipo de tratamento deve ser associado com outra terapia, como, grupos de ajuda, psicoterapias ou suporte psicológico (METRI, PORTUGAL; 2013).

A morfina é considerada o principal e mais conhecido medicamento da classe dos opioides, sendo um derivado natural do ópio. Ela age como agonista dos receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  do SNC, porque mimetiza substâncias que são capazes de inibir a dor, como por exemplo, as endorfinas. A morfina ainda é muito usada por ser mais potente do que outros analgésicos, sendo comercializada na forma de sulfato de morfina. A Organização Mundial da Saúde (OMS) a considera como medicamento de escolha para tratamento de dor moderada e severa, principalmente a dor causada por câncer desde 1986 (PREECHAGOON *et al.*, 2010; FERNANDES 2018).

Entretanto, pelo fato de os receptores opioides estarem bem distribuídos pelo sistema periférico e o pelo SNC, e não possuem ação somente na diminuição da dor, mas também em outros mecanismos, dependendo da dose utilizada, a morfina desencadeia muitos efeitos colaterais, em diferentes partes do organismo humano, incluindo tolerância e dependência. Esses efeitos colaterais impactam diretamente na adesão dos pacientes ao medicamento (CUNHA, 2021).

Em contraponto, a codeína é um opioide fraco que possui menos chances de gerar tolerância em relação aos principais opioides. É considerado um pró-fármaco clássico, sendo assim aumenta a biodisponibilidade do fármaco e diminui a sua toxicidade, já que um pró-fármaco só libera o composto ativo no local de ação. Normalmente a codeína é administrada por via oral e metabolizada em morfina pelo fígado (GOODMAN *et al.*, 2018). A codeína atua como um agonista puro e fraco da morfina e tem afinidade pelos receptores  $\mu$  e menor afinidade pelos receptores  $\delta$  e  $\kappa$  (SANTANA, 2014).

Já a naloxona, é um medicamento antagonista opioide com maior afinidade pelos receptores  $\mu$ . Ele tem início de ação após 2 minutos e possui aproximadamente 1,5 hora de tempo de meia-vida (PERES *et al.*, 2010). É um medicamento usado na depressão respiratória causada por opioides, para reverter superdosagem de opioides, na sedação, disforia e excitação. Para reversão desses efeitos indesejados, preferencialmente, utiliza-se a naloxona por meio de titulação, se iniciando com uma dose extremamente baixa até que se alcance o objetivo de reverter os efeitos (SOUZA, 2021).

E a metadona é um opioide sintético, que se tornou popular na prevenção de síndromes de abstinência causadas pela interrupção abrupta da administração contínua de opioides. Ela age como um agonista dos receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ . A metadona também possui ação de inibição da recaptação serotonina e noradrenalina e como antagonista em receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (ROMEU; GORCZAK; VALANDRO, 2019; RIBEIRO; SCHMIDT; SCHMIDT, 2002).

A síndrome de abstinência é o surgimento de sintomas físicos e psicológicos como, diarreia, taquicardia, dor nas juntas e músculos, ansiedade e humor deprimido, medo da falta do opioide causando comportamento de busca, inquietação, bocejos, sudorese, lacrimejamento, rinorreia, náuseas, midríase, tremor, vômitos, febre, calafrios e vários outros, causados pela parada ou interrupção abrupta da substância. Essa necessidade incontrolável que o indivíduo sente pelo opioide pode leva-lo a usar uma superdosagem da droga, o que pode induzir a overdose, caracterizada por causar miose, depressão respiratória, edema pulmonar, hipotensão, taquicardia, apneia, cianose, coma, e se não revertida a tempo, pode levar a morte (NASCIMENTO; SAKATA, 2011).

#### **4 RISCO DE INTOXICAÇÃO POR OPIOIDES E ATUAÇÃO DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO**

Vários compostos sintéticos foram introduzidos no mercado de drogas ilícitas, como os agonistas de receptores canabinoides, fentetilaminas e benzodiazepínicos, entretanto, as substâncias que mais provocam mortes por overdose são os opioides sintéticos, principalmente os análogos do fentanil (SCHUELER, 2017). O fentanil foi sintetizado em 1959, e é o opioide sintético mais potente disponível para fins terapêuticos em humanos e é cerca de 100 vezes mais potente que a morfina. Porém, o uso abusivo desse medicamento tem crescido entre a população, culminando em várias mortes em diversos países (SILVA, 2020).

Devido suas propriedades narcóticas, através da ativação de receptores opioides do tipo  $\mu$ , localizados no cérebro, o fentanil pode causar relaxamento, euforia, analgesia, bradicardia, sedação, hipotermia e depressão respiratória, podendo, inclusive, levar ao óbito por pequenas doses (EMCDDA, 2018). Doses usuais de fentanil administradas pelas vias transdérmica e intranasal variam de 25 a 50  $\mu\text{g}$ , levando a concentrações entre 0, 2 e 1, 2  $\text{ng/mL}$ . Entretanto, o uso indevido destes produtos por outras vias de administração, como, por exemplo, colocar adesivos transdérmicos diretamente nas regiões de mucosas ou extrair o ativo do adesivo para utilização via intranasal ou endovenosa, pode levar a intoxicação severa dos usuários por falta de controle da dose administrada (TABARRA *et al.*, 2019).

Os medicamentos opioides usados de maneira abusiva provocam um quadro de intoxicação, caracterizada por alterações de humor, sedação e miose, o que exige atendimento médico urgente. O quadro clínico da overdose geralmente é agudo, onde há estimulação cerebral, seguida de sua depressão, alterações do estado de consciência, depressão cardíaca, respiratória e possível morte. A overdose é a principal causa de morte entre as pessoas dependentes em opiodes (BICCA *et al.*, 2012).

No Brasil, estudos realizados desde 2016 por laboratórios forenses passaram a detectar opioides sintéticos em drogas apreendidas e em vítimas de casos fatais de intoxicação. Isso demonstra o risco da disseminação desses medicamentos pelo país, por seu alto potencial para deixar de ser um benefício à população e se tornar uma ameaça direta à saúde pública. O controle legal dessas substâncias se torna difícil porque os insumos para sua fabricação são facilmente encontrados para compra em

ambiente virtual, além de serem de baixo custo (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA, 2020; BOFF *et al.*, 2019; MACHADO *et al.*, 2018; UNODC, 2017a). Isso se dá pela falta de conhecimento dos usuários acerca do uso dessas substâncias, em relação aos efeitos prejudiciais e curto e longo prazo.

Em 1961 a Convenção Única sobre Entorpecentes das Nações Unidas, estabeleceu as bases do regime atual do controle internacional de drogas, criando listas de substâncias com grau de risco para controle, que vai desde a proibição da comercialização até o uso controlado, onde só haverá dispensação mediante apresentação de receita médica. Com o passar dos anos essas leis sobre controle de drogas precisam ser atualizadas, incluindo novas substâncias descobertas e as reportadas pelos laboratórios forenses (SILVA, 2020).

Existe a necessidade de maior controle, regulação e monitoramento dos opioides pelas autoridades competentes, maior atenção, prudência e consciência por parte dos profissionais da saúde ao receitarem e orientarem o uso desses medicamentos. Espera-se que as autoridades públicas da saúde e educação brasileiras estejam atentas aos riscos dessas substâncias e o que elas podem provocar a nível nacional para que caso seja necessário, consigam implementar medidas legais e efetivas o mais rápido possível para controlar a situação (NASCIMENTO; SAKATA, 2011).

Nesse âmbito, é de grande relevância a realização de mais pesquisas sobre dor e o uso abusivo destas drogas, reforço constante na educação de prescritores e farmacêuticos, reconhecimento da dependência em tempo ágil, além, da garantia de acesso aos tratamentos eficazes contra o vício, como farmacoterapias e abordagens psicossociais, tratamento residencial, terapias cognitivo comportamentais e programas de ajuda mútua, com encontros frequentes (por exemplo, os Narcóticos Anônimos) (LEAL; ALENCAR, 2020).

Além disso, é papel do profissional farmacêutico desenvolver maneiras de disseminar conhecimento à população, sobre os efeitos desejados e indesejados do uso de opioides, a importância de obedecer a prescrição e manter acompanhamento médico. É importante que os farmacêuticos também conscientizem a própria classe a fim de incentivar a dispensação responsável e segura de medicamentos, diminuindo assim, a possibilidade de acesso indevido aos medicamentos e conseqüentemente a disseminação ilegal das substâncias (SERVIN, 2020).

Além disso, medidas como a criação de novas medicações que sejam mais seguras no controle da dor e formulações para desestimular o abuso em medicamentos opioides que já são existentes. Estas medicações possuem propriedades que tornam o uso intencional mais difícil. Embora eles estejam disponíveis há alguns anos, representam uma pequena parcela do total de prescrições de opioides. Outras ações como o método de rotação de opioides, mudança da vida de administração do medicamento (LEAL; ALENCAR, 2020).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve como problema de pesquisa quais são os riscos associados ao uso crônico de opioides para o tratamento da dor. O uso de opioides para o tratamento da dor é muito recorrente e eficaz, ao mesmo passo em que também se torna um grande desafio para os profissionais da saúde devido aos diversos efeitos colaterais que pode causar, dentre eles, a grande capacidade de gerar tolerância, abstinência e dependência, e assim, impactar a vida pessoal, social e econômica do usuário (NASCIMENTO; SAKATA, 2011).

Com passar do tempo, tornou-se evidente os riscos do uso crônico de opioides tendo em vista os eventos que ocorrem nos Estados Unidos relacionado ao grande número de dependentes em opioides e de overdoses causadas por eles (LEAL; ALENCAR, 2020). Logo, através do conhecimento acerca dessa situação faz-se necessário mais estudos e maior atenção sobre o assunto para que seja possível encontrar formas mais seguras de prescrever esses medicamentos para a população de forma que seu benefício prevaleça sobre seus riscos.

Sendo assim, é preciso informar a população a respeito da relação risco-benefício dos opioides. Outrossim, evidencia-se nesse contexto, a importância do profissional farmacêutico na promoção do uso consciente e seguro dos opioides através do desenvolvimento de ações que visem levar conhecimento à população. Essas ações podem ser desde o desenvolvimento de projetos de amplo alcance desenvolvido em parceria com o governo até a simples orientação farmacêutica realizada nas drogarias e farmácias de dispensação. É importante que o paciente usuário de medicamentos opioides possua conhecimento acerca de sua finalidade, forma correta de usar, posologia e seus possíveis riscos e efeitos colaterais.

Por fim, entende-se que o problema abordado nesse trabalho foi devidamente explorado e compreendido, elucidando os mecanismos da dor, a ação dos opioides e o impacto do uso desses medicamentos na vida de seus usuários. Além disso, as hipóteses foram validadas, já que o desenvolvimento do trabalho pode esclarecer que os medicamentos opioides são altamente eficazes e necessários para o tratamento da dor, mas precisam ser indicados e usados com muita responsabilidade e atenção.

## REFERÊNCIAS

ACADEMIA NACIONAL DE CUIDADOS PALIATIVOS (ANCP) (Brasil). Manual de Cuidados Paliativos ANCP: Ampliado e atualizado. **Manual de Cuidados Paliativos ANCP**, [s. l.], ano 2012, ed. 2ª, p. 11-590, 2012. Disponível em: [https://paliativo.org.br/biblioteca/09-09-2013\\_Manual\\_de\\_cuidados\\_paliativos\\_ANCP.pdf#page=113](https://paliativo.org.br/biblioteca/09-09-2013_Manual_de_cuidados_paliativos_ANCP.pdf#page=113). Acesso em: 5 abr. 2022.

AFONSO, D.T. **Representações da Primeira Guerra do Ópio em Macau (1839-1842)**. 2018. Tese (Mestrado em história) - Universidade do Minho, [S. l.], 2018. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1822/58792>. Acesso em: 15 nov. 2021.

ALMEIDA T P, MAIA JZ, FISCHER CDB, PINTO VM, PULZ RS, RODRIGUES PRC. **Classificação dos processos dolorosos em medicina veterinária**. Veterinária em Foco, v. 3, n. 2, p. 107- 118, 2006.

ALVES, José Edgard de Oliveira; SILVEIRA, Mayra Dias; VIEIRA, Evelyn Mayara Perrut; VIDAL, Leonardo Waldstein de Moura. **Mecanismos fisiopatológicos da nociceção e bases da analgesia perioperatória em pequenos animais**. Acta Biomédica Brasiliensia, [S. l.], p. 56-68, 1 jul. 2017. DOI 10.18571/acbm.122.

Disponível em:

[file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/Mecanismos\\_fisiopatologicos\\_da\\_nocicecao\\_e\\_bases\\_%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/Mecanismos_fisiopatologicos_da_nocicecao_e_bases_%20(1).pdf). Acesso em: 5 abr. 2022.

ALVES, A. K. C. R. P; SILVA, R. A. F; LICURCI, M. G. B; FAGUNDES, A. A. **EFEITO DA ACUPUNTURA SISTÊMICA NA INTENSIDADE DA DOR DE PACIENTES COM CERVICALGIA**. Revista Univap , São José dos Campos-SP-Brasil, ano 2013, v. 19, n. 33, p. 2237-1753, 8 ago. 2013. DOI

<http://dx.doi.org/10.18066/revunivap.v19i33.120>. Disponível em:

<file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/120-1160-1-PB.pdf>. Acesso em: 27 set. 2021.

Associação Médica Brasileira. **Projeto Diretrizes: Abuso e Dependência dos Opioides e Opiáceos**. 2012. Disponível em:

[https://amb.org.br/files/\\_BibliotecaAntiga/abuso\\_e\\_dependencia\\_de\\_opioides.pdf](https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/abuso_e_dependencia_de_opioides.pdf). Acesso em: 14 março 2022.

AZEVEDO, Alda Sofia Condez Anes de. **Uso de opioides na dor crônica não oncológica: Resistência e Mitos**. 2017. 42 p. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade da Beira Interior, Covilhão, 2017. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/8096>. Acesso em: 14 março 2022.

BALTIERI, D. A; STRAIN, E. C; DIAS, J. C; SCIVOLETTO, S; MALBERGIER, A; NICASTRI, S; JERÔNIMO, C; ANDRADE, A. G. **Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil**. Revista

Brasileira de Psiquiatria, [S. l.], p. 259-269, 8 set. 2004. DOI <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000400011>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/WgydX8WD8rnKSdNK4HctPfn/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 13 nov. 2021.

BICCA, C; RAMOS FLP; CAMPOS, VR; ASSIS FD; PULCHINELLI, Jr A; LERMEN, Jr N; MARQUES, ACPR; RIBEIRO, M; LARANJEIRA, RR; ANDRADA, NC. **Abuso e Dependência dos Opioides e Opiáceos**. Associação Brasileira de Psiquiatria, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira, 2012.

BOFF, B. S; FILHO, J. S; NONEMACHER, K; SCHROEDER, S. D; ARBO, M. D; REINZ, K. Z. **Prevalência de novas substâncias psicoativas (NPS) sobre LSD em mata-borrão apreendido no Estado de Santa Catarina, Brasil:: um estudo retrospectivo de seis anos**. Ciência Forense Internacional, [S. l.], v. 306, p. 1-6, 24 out. 2019. DOI 10.1016/j.forsciint.2019.110002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31864775/>. Acesso em: 15 nov. 2021.

CALÔNEGO, Marco A. Marchetti. **Dificuldades sociais, legais e burocráticas para prescrição de opioides**. Tese (Doutorado em Anestesiologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Botucatu, SP, p. 93, 2020.

CAMPOS, Helaine Sinezia Pinto et al. **Opioides: toxicidade e efeitos indesejados**. Única Cadernos Acadêmicos, Ipatinga, v. 3, n. 1, ano 6, jun./set. 2020. ISSN 2594-9624.

CDC. **Visão geral dos dados. A epidemia de overdose de drogas: por trás dos números**, 2021. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/opioids/data/>>. Acesso em: 4 out. 2021.

CDC. **Sobre as Diretrizes de Prescrição de Opioides do CDC**, 2021. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/opioids/providers/prescribing/guideline.html>>. Acesso em: 4 out. 2021.

CUNHA, PALOMA SANTOS. **Morfina: aspectos biofarmacêuticos e de farmacovigilância**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) - Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo, [S. l.], 2021. Disponível em: [https://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/60157/TCC\\_Paloma%20Santos%20Cunha\\_Vers%c3%a3o%20Corrigida%20Ap%c3%b3s%20Defesa\\_22Fev2021.pdf?sequence=6&isAllowed=y](https://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/60157/TCC_Paloma%20Santos%20Cunha_Vers%c3%a3o%20Corrigida%20Ap%c3%b3s%20Defesa_22Fev2021.pdf?sequence=6&isAllowed=y). Acesso em: 13 mar. 2022.

DUARTE, D. F. **Uma breve história do ópio e dos opioides**. Rev Bras Anestesiol, Campinas, v.55, n.1, p.135-146, jan./fev., 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/jphPg6dLHxQJDsxGtgmhjfJ/?lang=en&format=pdf>. Acesso em: 15 nov. 2021.

EUROPEAN MONITORING CENTER FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION (EMCDDA). **Fentanils and synthetic cannabinoids: driving greater complexity into the drug situation**. 2018. Disponível em: <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8870/2018-2489-td0118414enn.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2021.

FERNANDES, BARBARA DA SILVA; **Farmacologia e toxicologia da morfina**. Iniciação Científica na Educação Profissional em Saúde: articulando trabalho, ciência e cultura, v. 9, p. 129-151, Rio de Janeiro: EPSJV, 2018.

FERREIRA, S. C. M. **Psicopatologia desenvolvimental e dependência de opioides**. INFAD Revista de psicologia, Portugal, ano 2018, p. 63-84, 1 out. 2018. Disponível em: <https://www.redalyc.org/journal/3498/349857778006/html/>. Acesso em: 13 nov. 2021.

GOODMAN A, et al. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 13th ed. Rio de Janeiro: McGraw, 2018; 427-465p

HAGEMEIER, Nicholas E. **Introduction to the Opioid Epidemic: The Economic Burden on the Healthcare System and Impact on Quality of Life**. American Journal of Managed Care , [S. l.], v. 24, p. 200-206, 11 maio 2018. Disponível em: <https://www.ajmc.com/view/intro-opioid-epidemic-economic-burden-on-healthcare-system-impact-quality-of-life>. Acesso em: 5 abr. 2022.

HARKOUKR, H; PARES, F; DAOUDI, K; FLETCHER, D. **Farmacología de los opioides**. EMC - Anestesia-Reanimación, [s. l.], v. 44, p. 1-24, Abril 2018. DOI [https://doi.org/10.1016/S1280-4703\(18\)89443-9](https://doi.org/10.1016/S1280-4703(18)89443-9). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1280470318894439>. Acesso em: 14 abr. 2022.

KATZUNG, Bertram G; TREVOR, Anthony J. **Fármacos que agem no Sistema Nervoso Central: Agonistas e antagonistas opioides**. In: FARMACOLOGIA Básica e Clínica. 13. ed. [S. l.]: AMGH Editora Ltda, 2017. cap. 31, p. 531-551.

KLAUMANN, P. R; WOUK, A. F. P. F; SILLAS, T. **Patofisiologia da dor**. Archives of veterinary science, v. 13, n. 1, 2008.

KRAWCZYK, N; GREENE, M. C; ZORZANELLI, R.; BASTOS, F. I. **Rising trends of prescription opioid sales in contemporary Brazil, 2009- 2015**. American Journal of Public Health, v. 108, n. 5, p. 666-668, 2018. DOI: 10.2105 /AJPH.2018.304341. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29565665/>. Acesso em: 4 out. 2021.

MACHADO, Y; NETO, J. C; LORDEIRO, R; SILVA, M. F; PICCIN, E. **Perfil de novas substâncias psicoativas (NPS) e outras drogas sintéticas em materiais apreendidos analisados em laboratório forense brasileiro**. Toxicologia forense; (37): 265-271, 2018. Disponível em: 10.1007/s11419-018-0456-3. Acesso em: 15 nov 2021.

MANCHIKANTI, L; SANAPATI, J; BENYAMIN, R. M; ATLURI, S; KAYNE, A. D; HIRSCH, J. A. **“Reframing the Prevention Strategies of the Opioid Crisis: Focusing on Prescription Opioids, Fentanyl, and Heroin Epidemic.”** *Pain physician* vol. 21,4 (2018): 309-326.

MARTINS, Rodrigo Tomazini; ALMEIDA, Daniel Benzecry de; MONTEIRO, Felipe Marques do Rego; KOWVACS, Pedro André; RAMINA, Ricardo. **Receptores opioides até o contexto atual.** *Rev Dor São Paulo*, [s. l.], p. 75-79, 2012. Disponível em:  
<https://www.scielo.br/j/rdor/a/4CvfRBwPvFNJdsFQmdRpqVJ/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 14 mar. 2022.

MATHEWS, K.; KRONEN, P. W.; LASCELLES, D.; NOLAN, A.; ROBERTSON, S.; STEAGALL, P.; WRIGHT, B.; YAMASHITA, K. **Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain.** *Journal of Small Animal Practice*, v. 55, p. E10-E68, 2014. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jsap.12200>. Acesso em: 02 abr 2022.

MESQUITA, K. K. B; MARQUES, P. G. F; SANTOS, C. R. S; SOARES, F. M. M; MOTA, M. L. S; SAMPAIO, L. R. L; FREITAS, J. G; ANDRADE, I. R. C. **Análise dos apazamentos de fármacos analgésicos em terapia intensiva.** *Revista de Enfermagem UFPE online*, v. 13, n. 2, p. 385-393, 2019. Disponível em:  
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1010187>. Acesso em: 4 out. 2021.

METRI, Laila Ferreira; PORTUGAL, Brina. **Abuso de Opioides.** Pontifícia Universidade Católica de Goiás Pós-Graduação em Farmácia e Química Forense, 2013.

MINISTÉRIO DA JUSTIÇA. Polícia Federal. **Relatório 2018 - Drogas Sintéticas.** Brasília, 2020. Disponível em: [https://www.gov.br/pf/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/relatorio-de-drogas-sinteticas-2018/drogas\\_sinteticas\\_2018.pdf/view](https://www.gov.br/pf/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/relatorio-de-drogas-sinteticas-2018/drogas_sinteticas_2018.pdf/view). Acesso em: 15 nov. 2021.

NASCIMENTO, D. C. H; SAKATA, R. K. **Dependência de opioide em pacientes com dor crônica.** *Revista dor, São Paulo, SP*, p. 160-165, 2 jun. 2011. DOI <https://doi.org/10.1590/S1806-00132011000200013>. Disponível em:  
<https://www.scielo.br/j/rdor/a/vLYDQVjYkXdfjPpvTDvdZsk/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 13 nov. 2021.

NEVES, J. R. S. **Análise toxicológica de opióides em contexto forense.** 2016. Projeto de Pós Graduação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - à Universidade Fernando Pessoa, [S. l.], 2016. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10284/5811>. Acesso em: 4 out. 2021.

PATHAN, H; WILLIAMS, J. **Basic opioid pharmacology: an update.** *British Journal of Pain*, v. 6, n. 1, p. 11-16, 2012.

PISERA, D. Fisiologia da dor. In: **Dor Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. OTERO, P. E. São Paulo: Interbook, 2005. p. 30-74.

PREECHAGOON, D.; SUMYAI, V.; CHULAVATNATOL, S.; KULVANICH, P.; TESSIRI, T.; TONTISIRIN, K.; PONGJANYAKUL, T.; UCHAIPICHAT, V.; AUMPON, S.; WONGVIPAPORN, C. **Desenvolvimento de formulação de comprimidos de liberação sustentada de sulfato de morfina e seu estudo de bioequivalência em voluntários tailandeses saudáveis**. AAPS PharmSciTech, v. 11, n. 3, p. 1449-1455, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9518-5>.

LEAL, Raphael S; ALENCAR, Guilherme A. de B. C. **USO INDEVIDO E DEPENDÊNCIA DE OPIOIDES: DA PREVENÇÃO AO TRATAMENTO**. Revista de Medicina de Família e Saúde Mental, [S. l.], p. 29-44, 2020. Disponível em: [file:///C:/Users/Camila/Downloads/2239-8463-1-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Camila/Downloads/2239-8463-1-PB%20(1).pdf). Acesso em: 4 maio 2022.

RAJA, S. N; CARR, D. B; COHEN, M; FINNERUP, N. B; FLOR, H; GIBSON, S; KEEFE, F. J; MOGIL, J. S; RINGKAMP, M; SLUKA, K. A; SONG, X; STEVENS, B; SULLIVAN, M. D; TUTELMAN, P. R; USHIDA, T; VADER, K. **The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises**. Pain, ano 2020, v. 161, ed. 9, p. 1976-1982, Setembro 2020. DOI 10.1097/j.pain.0000000000001939. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694387/>. Acesso em: 6 out. 2021.

RIBEIRO, Sady; SCHMIDT, André Prato; SCHMIDT, Sérgio Renato Guimarães. **O Uso de Opióides no Tratamento da Dor Crônica Não Oncológica: O Papel da Metadona**. Revista Brasoleira de Anestesiologia, [s. l.], v. 52, ed. 5, p. 644-651, 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/8cDGLkrdLJPHw3pQJdMC7yd/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 14 abr. 2022.

ROCHA, A. G; MEDEIROS, R. B. L. **MANEJO DA DOR EM PACIENTES TERMINAIS: REVISÃO INTEGRATIVA**. 2016. Monografia (Bacharel em medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras-PB, 2016. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/bitstream/riufcg/8381/3/ANDR%C3%89%20D E%20GOIS%20ROCHA%3B%20ROBERTO%20BRUNO%20LIMA%20MEDEIRO.%20TCC.%20BACHARELADO%20EM%20MEDICINA.%202016>. Acesso em: 13 nov. 2021.

ROMEU, Rogério; GORCZAK, Rochelle; VALANDRO, Marília Avila. **Analgesia farmacológica em pequenos animais**. PUBVET, [S. l.], ano 2019, v. 13, n. 11, p. 1-12. Disponível em: [https://pdfs.semanticscholar.org/46de/ea909ffaa957c1865dcc18dea44dc80cc46c.pdf?\\_ga=2.105426379.974086167.1649090300-1887927892.1633366282](https://pdfs.semanticscholar.org/46de/ea909ffaa957c1865dcc18dea44dc80cc46c.pdf?_ga=2.105426379.974086167.1649090300-1887927892.1633366282). Acesso em: 14 abr. 2022.

SANTANA, Larissa O.; PALERMO, Jéssica M.; BANDEIRA, Fabiola H.2; MAZZEO, Lucas B.2; BANDEIRA, Pedro A. Freitas; MASUNARI, Andrea. **ASPECTOS QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS DA CODEÍNA**. Simpósio de ciências farmacêuticas, [S. l.], p. 1-3, 2014. Disponível em: [http://www.saocamilosp.br/novo/eventos-noticias/simposio/14/SCF019\\_14.pdf](http://www.saocamilosp.br/novo/eventos-noticias/simposio/14/SCF019_14.pdf). Acesso em: 14 mar. 2022.

SANTOS, R. A. **Estratégias terapêuticas no tratamento da dor crônica: uma genealogia da Clínica da Dor**. 2009. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, [S. l.], 2009. Disponível em: <http://www.bdtd.uerj.br/handle/1/4189>. Acesso em: 10 nov. 2021.

SERVIN, E. T. N; FILIPE, L. N. S. Matias; LEAL, P. C; OLIVEIRA, C. M. B; MOURA, EC. R; GOMES, L. M. R. S. **A crise mundial de uso de opioides em dor crônica não oncológica: causas e estratégias de manejo e relação com o Brasil**. Brazilian Journal of health Review, Curitiba, ano 2020, v. 3, n. 6, p. 18692-18712, 16 nov. 2020.

SCHUELER, H.E. **Emerging synthetic fentanyl analogs**. Academic Forensic Pathology, 7 (1): 36-40, 2017.

SILVA, F.S.G; MARINHO, P.A. **Opioides sintéticos: uma nova geração de substâncias psicoativas utilizadas como drogas de abuso**. Brazilian Journal of Health and Pharmacy, v. 2, p. 57-68, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.29327/226760.2.2-6>. Acesso em: 15 nov. 2021.

SILVA, STG, TENÓRIO, APM; AFONSO, JAB; CARVALHO AQ. **Fisiopatologia da dor em ruminantes e equinos**. Medicina Veterinária (UFRPE), [S. l.], v. 5, n. 1, p. 18-23, 2011. Disponível em: <http://journals.ufrpe.br/index.php/medicinaveterinaria/article/view/646>. Acesso em: 6 mar. 2022.

SOARES, H. L. R; MOSCON, J. A; MOREIRA, L. G; BASTOS, R. B; OLIVEIRA, R. W. D. **Dependência de opioides:: Uma revisão literária**. 2008. Monografia (Especialista em Dependência Química) - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2008. Disponível em: <https://www.uniad.org.br/wp-content/uploads/2009/05/Dependencia-de-opioides-uma-revisao-da-literatura.pdf>. Acesso em: 13 nov. 2021.

SOUZA, Aline Ferreira de. **FÁRMACOS OPIOIDES UTILIZADOS EM FELINOS DOMÉSTICOS**. 2021. Trabalho de conclusão da residência (Residência na área de anestesiologia veterinária.) - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/221539/001124679.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 14 mar 2022.

TABARRA, I.; SOARES, S.; ROSADO, T.; GONÇALVES, J.; LUÍS, Â.; MALACA, S.; BARROSO, M.; KELLER, T.; RESTOLHO, J.; GALLARDO, E. **Novel synthetic opioids - toxicological aspects and analysis**. Forensic Sci Res, 4 (2) : 111-

140, 2019. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6609355/pdf/tfsr-4-1588933.pdf>.  
Acesso em: 15 nov 2022.

TEIXEIRA, M. J. **Fisiopatologia da Nocicepção e da Supressão da Dor**. *Jornal Brasileiro de Oclusão, ATM e Dor Orofacial*, Curitiba, v. 1, p. 329-334, 2021.

TISCIONE, N. B; ALFORD, I. **Carfentanil in impaired driving cases and the importance of drug seizure data**. *J Anal Toxicol*, 42 (7): 476-484, 2018. DOI: 10.1093/jat/bky026. Disponível em:  
<https://academic.oup.com/jat/article/42/7/476/4969360>. Acesso em: 15 nov. 2021.

TORCATO, C. E. M. **A história das drogas e sua proibição no Brasil: da Colônia à república**. 2016. Tese (Doutor em história) - Universidade de São Pulo, [S. l.], 2016. Disponível em: [https://teses.usp.br/teses/disponiveis/8/8138/tde-05102016-165617/publico/2016\\_CarlosEduardoMartinsTorcato\\_VCorr.pdf](https://teses.usp.br/teses/disponiveis/8/8138/tde-05102016-165617/publico/2016_CarlosEduardoMartinsTorcato_VCorr.pdf). Acesso em: 15 nov. 2021.

TRIVEDI, Dr. Mahesh; SHAIKH, Dr. Shafee; GWINNUTT, Dr. Carl. **TUTORIAL DE ANESTESIA DA SEMANA: FARMACOLOGIA DOS OPIÓIDES**. *Sociedade Brasileira de anesesiologia*, [s. l.], p. 1-5, 2013. Disponível em:  
<https://tutoriaisdeanestesia.paginas.ufsc.br/files/2013/03/Farmacologia-dos-opi%C3%B3ides-parte-1.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2022.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). **Fentanyl and its analogues-50 years on**. *Global Smart*. Update. 2017a.  
UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). **Understanding the global opioid crisis**. *Global Smart*. Update. 2019b. Disponível em:  
[https://www.unodc.org/documents/scientific/Global\\_SMART\\_21\\_web\\_new.pdf](https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_21_web_new.pdf).  
Acesso em: 15 nov. 2021.

WOLKERSTORFER, Andrea; HANDLER, Norbert; BUSCHMANN Helmut. **New approaches to treating pain**. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 26, p. 1103-1119, 2016. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.12.103. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774577/>. Acesso em: 14 mar 2022.