

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Efeitos do uso de drogas opioides
sintéticas - Uma revisão bibliográfica.**

Beatriz Ribeiro da Silva

São Paulo - SP

2024

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Efeitos do uso de drogas opioides
sintéticas - Uma revisão bibliográfica.**

Beatriz Ribeiro da Silva

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientadora:

Profa. Dra. Tania Marcourakis

São Paulo - SP

2024

Dedico o presente trabalho à minha mãe, Maria Cristina, por todo amor, cuidado, perseverança e suporte em todos os momentos da minha vida. Essa conquista é nossa. Obrigada por tudo, mãe.

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Dra. Tania Marcourakis, agradeço com muita admiração e carinho, pela orientação neste trabalho acadêmico, apoio e confiança.

A todo o corpo docente, técnicos e monitores dessa Universidade, que me ajudaram em meu progresso acadêmico. Um agradecimento especial ao Daniel Rossado Oliveira. Obrigada Dani, pelos ensinamentos, por esclarecer inúmeras dúvidas, estar sempre disposto a nos ajudar e ser sempre tão gentil e atencioso.

A todos os professores que tive e que me ajudaram a ingressar nesta Universidade, em especial ao Professor Paulo Cardoso, que durante o Ensino Médio - e até hoje - sempre me apoiou, incentivou e aconselhou. Obrigada Professor, por me mostrar que a Universidade Pública é um local ao qual eu também pertencço e mereço estar.

A minha família, por todo o apoio. Agradeço aos meus tios, primos e, em especial, à minha mãe, por estarem sempre ao meu lado, me encorajando a perseguir meus sonhos e acreditando em mim, ao longo deste caminho desafiador.

Ao Luís, que estive ao meu lado desde a época em que partilhámos o sonho de ingressar nesta Universidade. Juntos, construímos uma jornada marcada pelo apoio mútuo e pela cumplicidade e eu não teria chegado até aqui sem o seu apoio, suporte e incentivo.

Aos meus amigos, em especial à Bruna Ferreira, Gabriel Nakanishi, Letícia Alves, Filipe Oliveira, Gabriela Alvarez, Lucas Aguiar, Paloma de Lara, Beatriz Macedo e Ricardo Felix. Agradeço também ao meu amigo Allan (*in memoriam*), de quem eu tive a sorte e o privilégio de ter a amizade e sei que hoje estaria comemorando esta conquista comigo.

Sem vocês eu não teria chegado até aqui, obrigada por todos os momentos de risada, por toda a ajuda e apoio, a amizade de vocês foi um presente.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte de minha formação, o meu muito obrigada.

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
RESUMO	2
ABSTRACT	4
1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	13
3. MATERIAL E MÉTODOS	13
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	14
5. CONCLUSÃO	27
6. REFERÊNCIAS	28

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>ANVISA</i>	<i>Agência Nacional de Vigilância Sanitária</i>
<i>ATV</i>	<i>Trato tegmental ventral</i>
<i>BHE</i>	<i>Barreira Hematoencefálica</i>
<i>CDC</i>	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
<i>DA</i>	<i>Dopamina (DA)</i>
<i>DEA</i>	<i>Drug Enforcement Administration</i>
<i>EUA</i>	<i>Estados Unidos da América</i>
<i>FDA</i>	<i>Food and Drug Administration</i>
<i>Nac</i>	<i>Núcleo accumbens</i>
<i>NSP</i>	<i>Novas Substâncias Psicoativas</i>
<i>OMS</i>	<i>Organização Mundial de Saúde</i>
<i>SGI</i>	<i>Sistema Gastrointestinal</i>
<i>SNC</i>	<i>Sistema nervoso central</i>
<i>SN</i>	<i>Sistema nervoso (central e periférico)</i>
<i>SNP</i>	<i>Sistema nervoso periférico</i>
<i>TUO</i>	<i>Transtorno por uso de opioides</i>
<i>TUS</i>	<i>Transtorno por uso de substâncias</i>
<i>UNODC</i>	<i>United Nations Office on Drugs and crime</i>
<i>USP</i>	<i>Farmacopéia americana</i>

RESUMO

SILVA, B. **Efeitos do uso de drogas opioides sintéticas - Uma revisão bibliográfica.** 2024. no. 31 f. 36 - Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

INTRODUÇÃO: O mecanismo da dor é multifacetado, envolvendo diversos componentes neurológicos e bioquímicos. A percepção da dor surge da ativação de nociceptores pelos estímulos dolorosos, desencadeando uma série de eventos que culminam na transmissão dos sinais dolorosos até o cérebro. Os opioides, conhecidos pela sua eficácia na analgesia, atuam no sistema nervoso para aliviar a dor. No entanto, seu uso prolongado está associado a riscos como tolerância, transtorno por uso de substância, intoxicação, além de efeitos adversos. Este trabalho visa explorar as características químicas dos opioides, seu mecanismo de ação e implicações clínicas, considerando o contexto global e o crescente uso tanto médico quanto não médico dessas substâncias, especialmente os opioides sintéticos. A compreensão desses aspectos é essencial para o desenvolvimento de medidas eficazes de prevenção, tratamento e redução de danos.

OBJETIVOS: Realizar uma revisão bibliográfica narrativa sobre drogas opioides, abordando suas características químicas, classificação, efeitos farmacológicos no sistema nervoso e disponibilidade no mercado; analisar as consequências para a saúde física e mental decorrentes do uso de drogas opioides, incluindo os riscos de *overdose*, TUS e possíveis complicações de saúde; discutir os desafios enfrentados e as perspectivas futuras relacionadas ao uso de drogas opioides, incluindo a implementação de medidas de redução de danos, prevenção, tratamento e políticas de saúde pública.

MATERIAL E MÉTODOS: Realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados científicas PubMed, Google Scholar, Scielo e Scopus, utilizando a lista de palavras-chave acima mencionada. Foram selecionados artigos de revisão, artigos pré-clínicos e clínicos, publicados nos últimos 10 anos. Além de buscas em bases de dados, livros didáticos, portais de notícias e websites governamentais para coleta de informações.

RESULTADOS: A potência, determinada pelas características químicas das moléculas, afinidade pelos receptores e propriedades farmacocinéticas, influencia a probabilidade de transtorno por uso de opioides e efeitos adversos. Opioides sintéticos, como oxicodona e fentanil, por terem estrutura química com maior afinidade pelos receptores opioides no sistema nervoso central, possuem uma potência consideravelmente maior. No entanto, essa maior potência vem acompanhada de um aumento significativo no risco de efeitos colaterais e toxicidade, além do risco de causar transtorno por uso de opioides (TUO) e depressão respiratória, o torna essas substâncias extremamente perigosas. Mitigar o TUO envolve farmacoterapia com administração controlada de agonistas parciais e/ou antagonistas, complementada por outras drogas para terapia de manutenção ou manejo da abstinência. Essas medidas visam equilibrar a eficácia no manejo da dor com a minimização dos riscos relacionados aos opioides, exigindo uma abordagem abrangente para o uso e tratamento de opioides.

CONCLUSÃO: Considerando o contexto internacional e o aumento do uso no Brasil, bem como as características químicas dos opioides, destaca-se a

necessidade de uma abordagem cuidadosa e monitorada de uso, visando mitigar os riscos à saúde pública e individual, e da garantia de acesso aos tratamentos eficazes contra a adição. Além disso, o tratamento da dor necessita de uma abordagem multidisciplinar, sendo imprescindíveis mais pesquisas sobre dor e o distúrbio do uso abusivo destas drogas.

Palavras-chave: **“Drogas opioides”, “opioides sintéticos”, “efeitos farmacológicos”, “dependência opioide”, “adição opioide”, “prescrição opioide”.**

ABSTRACT

SILVA, B. **Effects of synthetic opioid drug use - A literature review**. 2024. no. 31 f. 36 - Bachelor's thesis, Pharmacy-Biochemistry Course – School of Pharmaceutical Sciences – University of São Paulo, São Paulo, 2024.

INTRODUCTION: The mechanism of pain is multifaceted, involving several neurological and biochemical components. The perception of pain arises from the activation of nociceptors by painful stimuli, triggering a series of events that culminate in the transmission of painful signals to the brain. Opioids, known for their effectiveness in analgesia, act on the nervous system to relieve pain. However, its prolonged use is associated with risks such as tolerance, substance use disorder, intoxication, and adverse effects. This work aims to explore the chemical characteristics of opioids, their mechanism of action and clinical implications, considering the global context and the growing use of both medical and non-medical substances, especially synthetic opioids. Understanding these aspects is essential for the development of effective prevention, treatment and harm reduction measures.

OBJECTIVES: To conduct a narrative literature review on opioid drugs, addressing their chemical characteristics, classification, pharmacological effects on the nervous system and market availability; analyze the consequences for physical and mental health arising from the use of opioid drugs, including the risks of overdose, TUS and possible health complications; discuss the challenges faced and future perspectives related to the use of opioid drugs, including the implementation of harm reduction measures, prevention, treatment and public health policies.

MATERIAL AND METHODS: A bibliographic search was carried out in the scientific databases PubMed, Google Scholar, Scielo and Scopus, using the list of keywords mentioned above. We selected review articles, preclinical and clinical articles, published in the last 10 years. In addition to searches in databases, textbooks, news portals and government websites for information collection.

RESULTS: The potency, determined by the chemical characteristics of the molecules, affinity for receptors and pharmacokinetic properties, influences the likelihood of opioid use disorder and adverse effects. Synthetic opioids, such as oxycodone and fentanyl, because they have chemical structure with greater affinity for opioid receptors in the central nervous system, have a considerably higher potency. However, this increased potency is accompanied by a significant increase in the risk of side effects and toxicity, in addition to the risk of causing opioid use disorder (TUS) and respiratory depression, makes these substances extremely dangerous. Mitigating TUS involves pharmacotherapy with controlled administration of partial agonists and/or antagonists, complemented by other drugs for maintenance therapy or abstinence management. These measures aim to balance effectiveness in pain management with minimizing opioid-related risks, requiring a comprehensive approach to opioid use and treatment.

CONCLUSION: Considering the international context and the increased use in Brazil, as well as the chemical characteristics of opioids, the need for a careful and monitored approach to use is highlighted, aiming to mitigate risks to public and individual health, and ensuring access to effective treatments against addiction. In addition, pain treatment requires a multidisciplinary approach, and more research on

pain and the disorder of abusive use of these drugs is essential.

Keywords: **"Opioid drugs", "synthetic opioids", "pharmacological effects", "opioid dependence", "opioid addition", "opioid prescription".**

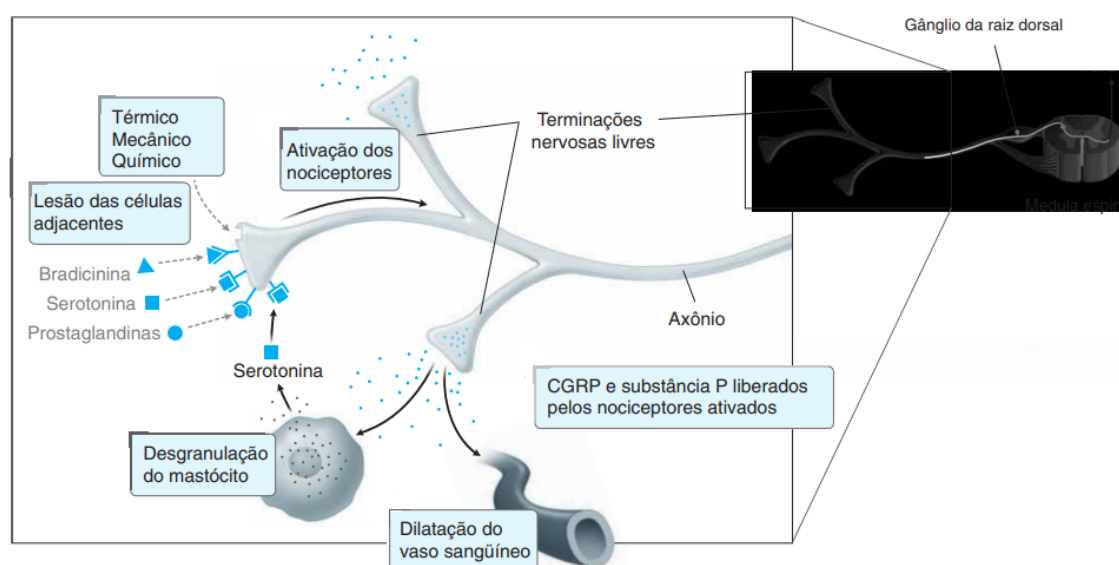
1. INTRODUÇÃO

1.1 Uso clínico de opioides para tratamento da dor

O mecanismo da dor é complexo e envolve diferentes componentes neurológicos e bioquímicos. Quando há um estímulo doloroso, como uma lesão ou inflamação, são ativados receptores específicos nos nervos periféricos chamados nociceptores (Alves et al., 2017). Esses nociceptores convertem o estímulo doloroso em sinais elétricos, que são transmitidos ao longo das vias nervosas até o cérebro, onde a percepção da dor ocorre (Alves et al., 2017).

Quando um estímulo prejudicial ocorre, os nociceptores são ativados, resultando na geração de potenciais de ação. Substâncias químicas chamadas mediadores da dor, como a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) são liberadas no local (Schulman; Strichartz, 2012). Esses mediadores ativam os nociceptores dos nervos periféricos, gerando sinais elétricos que viajam ao longo das fibras nervosas periféricas até a medula espinhal (Oliveira Junior; Portella Junior; Cohen, 2016), (Figura 1). Na medula, ocorre a transmissão dos sinais para neurônios ascendentes, que transportam a informação até o cérebro, onde a informação é processada em áreas específicas, como o córtex somatossensorial, levando à percepção consciente da dor (Oliveira Junior, 2014).

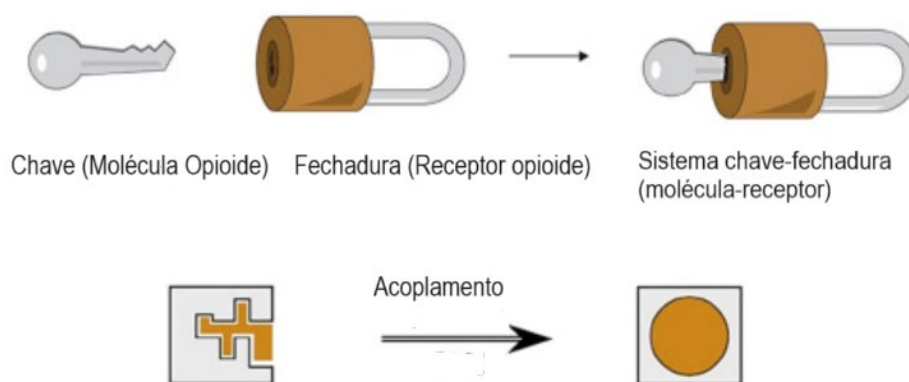
Figura 1. Ativação dos nociceptores



Fonte: Extraído de Schulman; Strichartz, 2012.

Os opioides são fármacos eficazes na analgesia, sendo indicados quando se deseja aliviar o desconforto e o sofrimento associados com a dor, em várias condições patológicas, na dor aguda e crônica, ou durante o período pós-operatório. A analgesia produzida pelos opioides é intensa, constante e dose-dependente. A ação independe da existência de inflamação e se expressa pela elevação do limiar nociceptivo, independente da estimulação (Harkouk et al. 2018). O modelo chave-fechadura é uma analogia frequentemente usada para explicar como os analgésicos opioides atuam no sistema nervoso para aliviar a dor. Nesse contexto, os opioides funcionam como a "chave" que se encaixa nos "fechos" dos receptores opioides no sistema nervoso central (Figura 2).

Figura 2. Representação esquemática do princípio da fechadura e da chave



Fonte: Adaptado de Lavigne; Anslyn, 2001.

A ativação dos receptores pelos opioides inibe a liberação de neurotransmissores excitatórios, o que reduz a transmissão do sinal doloroso ao longo das vias nervosas (Teixeira; Forni, 2022). Ao modular a transmissão de sinais dolorosos, os opioides alteram a percepção da dor no cérebro, não eliminam a causa da dor, mas modificam a resposta do sistema nervoso à dor, proporcionando alívio analgésico (Carvalho; Lemônica, 2020).

É importante notar que, embora os opioides sejam eficazes no alívio da dor, seu uso prolongado pode levar à tolerância, transtorno por uso de substância (TUS) e potencial risco de efeitos colaterais adversos, como será discutido neste trabalho. O entendimento do mecanismo da dor e da ação dos opioides permite o uso desses medicamentos no contexto do manejo da dor, com precaução para minimizar riscos associados.

1.2 Características químicas dos opioides

Os opioides pertencem à classe de compostos que interagem com os receptores opioides no SNC. Eles têm suas raízes no ópio, que é extraído da papoula. As características químicas variam entre os diferentes opioides, mas todos compartilham a capacidade de se ligar aos receptores opioides distribuídos pelo organismo (Silveira, 2014). Podem ser divididos de acordo com sua potência, origem ou função, como pode ser observado na Tabela 1, Tabela 2 e Tabela 3.

Tabela 1. Classificação dos opioides quanto a origem

Natural	Semissintético	Sintético
Morfina	Diamorfina	Fenilpiperidina
Codeína	Diidrocodeína	Difenilpropilamina
Papaverina	Buprenorfina	Fentanila
Tebaína	Diamorfina	Fenilpiperidina

Fonte: Adaptado de Dorta, D., Yonamine, M., Costa, J. Martins, B., 2018.

Tabela 2. Classificação dos opioides quanto a função

Agonista puro ou parcial*	Agonista-Antagonista	Antagonista Puro
Morfina	Pentazocina	Naloxona
Fentanila	Nalbufina	Naltrexona
Alfentanil		
Remifentanil		
Sufentanil		
Buprenorfina*		

Fonte: Adaptado de Dorta, D., Yonamine, M., Costa, J. Martins, B., 2018.

Tabela 3. Classificação dos opioides quanto a potência

Potência alta	Potência moderada	Potência fraca
Morfina	Buprenorfina	Codeína
Petidina	Pentazocina	
Fentanila	Butorfanol	
Remifentanil	Nalbufina	
Alfentanil		
Sufentanil		

Fonte: Adaptado de Dorta, D., Yonamine, M., Costa, J. Martins, B., 2018.

Essas substâncias exercem seus efeitos através da interação com receptores opioides presentes no sistema nervoso central e periférico. O principal receptor alvo dos opioides é o receptor μ (mu ou mi), que desempenha um papel crucial na modulação da dor e na regulação do humor (Duarte, 2005). Mas, existem pelo menos outros quatro tipos de receptores específicos para opioides, situados principalmente nas áreas sensoriais, límbicas e do hipotálamo do sistema nervoso central (Francis; Franklin, 1995). A Tabela 4 apresenta os receptores opioides e seus efeitos associados.

Tabela 4. Receptores opioides, suas localizações e ações

Receptor	Sistemas Orgânicos	Ação
Mu (MOR)	Sistema Nervoso Central (SNC) Incluindo cérebro e medula espinhal; Sistema Gastrointestinal (SGI); Sistema Nervoso Periférico (SNP).	Mu-1 para analgesia e TUS; Mu-2 para euforia, TUS, depressão respiratória, miose e constipação; Mu-3 para vasodilatação.
Kappa (KOR)	Sistema Nervoso Central (SNC); Sistema Nervoso Periférico (SNP).	Analgesia, diurese e disforia.
Delta (DOR)	Cérebro; Sistema Nervoso Periférico (SNP).	Analgesia e constipação.
Nociceptina (NOR)	Sistema Nervoso Central (SNC).	Analgesia e hiperalgesia (concentração dependente).
Zeta (ZOR)	Coração, fígado, músculos, cérebro, pâncreas e rim.	Regulação do desenvolvimento em células normais e tumorais.

Fonte: traduzido e adaptado de Dhaliwal A., Gupta M., 2023.

As principais substâncias utilizadas para este trabalho estão descritas na Tabela 5 e serão apresentadas detalhadamente na seção 4.1 deste trabalho.

Tabela 5. Exemplos de drogas opioides com ação prioritária no receptor μ

Opioides	Estrutura Química	Tipo de Agonista
Morfina	Alcaloide derivado do ópio	Agonista total nos receptores μ
Codeína	Alcalóide derivado do ópio	Agonista parcial nos receptores μ
oxicodona	Derivada da tebaína (alcaloide do ópio)	Agonista nos receptores μ
Fentanil	Totalmente sintético, pertence à classe dos fenantrenos	Agonista potente nos receptores μ
Metadona	Sintética, derivada da piperidina	Agonista nos receptores μ , longa duração de ação

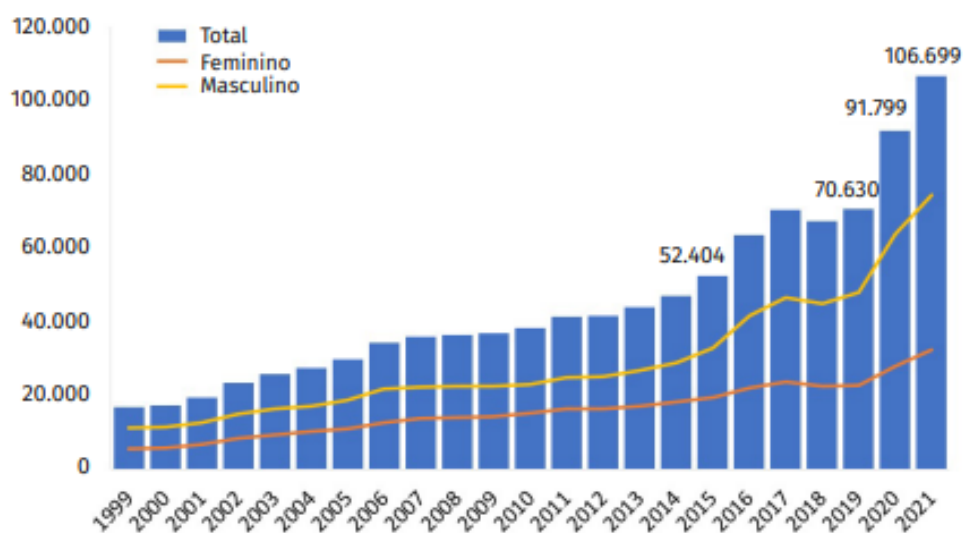
Fonte: Adaptado de Manual MSD, 2023 e Carvalho; Lemônica, 2020.

1.3 Uso e disponibilidade no mercado

Nos EUA, o uso de opioides tem sido uma preocupação significativa nas últimas décadas. Durante os últimos 10 anos, houve uma crescente crise de opioides, com um aumento alarmante no abuso de opioides prescritos e ilegais. Opioides prescritos, como oxicodona e hidrocodona, foram amplamente disponíveis nas farmácias, contribuindo para a crise de transtorno por uso de opioides (TUO) (UNODC, 2018).

Além disso, o uso não médico e o mercado ilícito dessas drogas têm gerado sérios problemas, incluindo aumento das taxas de TUO, *overdoses* e óbitos relacionados ao seu consumo (Bicca et al., 2012). Segundo dados divulgados pelo CDC, pelo menos 81,2 mil pessoas morreram por *overdose* entre junho de 2019 e maio de 2020 nos Estados Unidos (UNODC, 2021). Em 2021, os Estados Unidos alcançaram um marco alarmante, registrando um número recorde de 106.000 mortes por *overdose* - abrangendo tanto drogas ilícitas quanto opioides prescritos. Dentro desse total, mais de 70.000 óbitos foram atribuídos aos opioides sintéticos, principalmente associados ao fentanil (UNODC, 2022).

Figura 3. Número de mortes por overdoses de acordo com o gênero entre pessoas de todas as idades, de 1999 a 2021, nos EUA.



**Inclui mortes com causas subjacentes de intoxicação por drogas não intencional (X40-X44), intoxicação por drogas resultante em suicídio (X60-X64), intoxicação por drogas resultante em homicídio (X85) ou intoxicação por drogas de intenção indeterminadas(Y10-Y14). 10ª Revisão. Fonte: Centros para prevenção e controle de doenças, Centro Nacional de Estatísticas de Saúde. Múltiplas causas de Morte 1999-2021 na base de dados online WONDER, publicado em janeiro de 2023.*

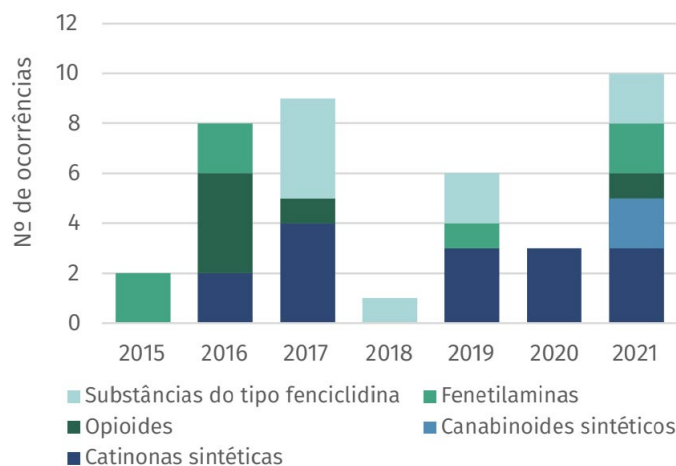
Fonte: Adaptado do National Institute on Drug Abuse (NIDA) dos EUA, 2023.

No Brasil, o uso de opioides é controlado e regulamentado. As drogas opioides são prescritas por profissionais de saúde para tratar condições específicas de dor intensa, como câncer. O acesso aos opioides é geralmente restrito e requer receita médica especial, seguindo regulamentações rigorosas. A ANVISA regula e controla a produção, distribuição e prescrição de opioides no Brasil. E, o uso do fentanil é restrito ao ambiente hospitalar — não é possível comprar a droga na farmácia, diferentemente do que acontece com a codeína e o tramadol, por exemplo. Porém, as prescrições de opioides para tratar diversos tipos de dor, muitas vezes com doses excessivas ou sem a devida monitorização, cresceu 465% no Brasil nos últimos 6 anos segundo dados da ANVISA (Anvisa, 2022). E, segundo a mesma, já havia apresentado um crescimento anterior: a venda de opioides no Brasil cresceu 500% de 2009 a 2015, puxada pela codeína e pela oxicodona — saltou de 1.601.043 prescrições para 9.045.945 nesse período (Anvisa, 2022). No caso da morfina e do tramadol, os números permaneceram estáveis entre 2021, 2022 e o primeiro semestre de 2023. Quanto à fentanila, em 2021 foram aproximadamente 4,3 milhões de unidades

vendidas (Portal de Notícias G1, 2024).

Ademais, há crescentes relatos nos últimos anos do uso não médico de fentanil, assim como a apreensão dessa substância com o propósito de tráfico para o mercado ilícito. Existem registros de apreensões relevantes do medicamento citrato de fentanila desde 2009 (Polícia Federal, MJSP). E, mais recentemente, em 2023, o CIATox de Campinas novamente confirmou a presença de fentanil em casos de uso de diferentes substâncias, conforme apresentado na Figura 4.

Figura 4. Classes de NSP detectadas em casos de intoxicação atendidos pelo Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) de Campinas no período de 2015 a 2021.



Fonte: Terceiro Informe do Subsistema de Alerta Rápido Sobre Drogas (SAR)

Em 2022, um jovem encontrado gravemente ferido em uma praia de Guarapari, município do Estado do Espírito Santo, apresentou resultado positivo para a presença de fentanil no sangue. Em março de 2023, a polícia civil do Espírito Santo apreendeu pela primeira vez fentanil líquido no país. Trinta e um frascos da substância de uso estritamente hospitalar foram apreendidos na região metropolitana de Vitória, no mesmo Estado (Portal de Notícias G1, 2023). No mês de outubro de 2023, ocorreu a apreensão de oito caixas do medicamento Fentanest (citrato de fentanila) na região leste da cidade de São Paulo, juntamente com 108kg de cocaína. Essa ação forneceu provas a respeito da participação dos envolvidos na aquisição de 83 caixas do mesmo medicamento contendo fentanil (equivalente a mais de 2.000 ampolas de 10ml cada do anestésico), todas comprovadamente desviadas para atividades relacionadas ao narcotráfico (Polícia Federal, MJSP).

Considerando o contexto mundial e o crescente aumento do uso médico e não

médico de opioides sintéticos no Brasil, esta revisão bibliográfica tem como objetivo analisar os efeitos do uso de drogas opioides sintéticas, investigando suas características farmacológicas, consequências para a saúde física e mental dos usuários, bem como as considerações clínicas relevantes. A compreensão dos efeitos dessas substâncias é fundamental para a adoção de medidas de prevenção, tratamento e redução de danos eficazes.

2. OBJETIVO(S)

- Realizar uma revisão narrativa da literatura científica atualizada sobre as drogas opioides sintéticas, incluindo suas características químicas, classificação e disponibilidade no mercado.
- Investigar os efeitos farmacológicos das drogas opioides sintéticas no sistema nervoso central, incluindo seus efeitos analgésicos, sedativos e de depressão respiratória.
- Analisar as consequências para a saúde física e mental associadas ao uso de drogas opioides sintéticas, incluindo riscos de *overdose*, transtorno por uso de opioides, e possíveis complicações de saúde.
- Discutir os desafios e perspectivas futuras no contexto do uso de drogas opioides sintéticas, incluindo medidas de redução de danos, prevenção, tratamento e políticas de saúde pública.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado uma uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados científicas PubMed, Google Scholar, Scielo e Scopus, utilizando as seguintes palavras-chave: “Drogas opioides”, “opioídes sintéticos”, “efeitos farmacológicos”, “dependência opioide”, “adição opioide”, “prescrição opioide”, “opioid drugs”, “synthetic opioids”, “pharmacological effects”, “opioid dependence”, “opioid addiction” “opioid prescription”.

Os critérios de inclusão dos artigos selecionados basearam-se nas palavras-chave, artigos científicos em inglês e português. Destes, foram selecionados artigos de revisão, artigos pré-clínicos e artigos clínicos publicados entre 2013 e 2024 - com exceção de dados utilizados na introdução para contextualização, perspectivas históricas e informações referentes aos receptores opioides, que são anteriores a este

período - que abordaram os efeitos das drogas opioides. Foi ainda recolhida informação em livros didáticos e portais de notícias e websites governamentais.

Os estudos selecionados foram analisados e os dados e informações pertinentes foram organizados em categorias temáticas nas quais foram discutidos as implicações dos resultados obtidos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Diferenças quanto a potência e características químicas dos principais opioides

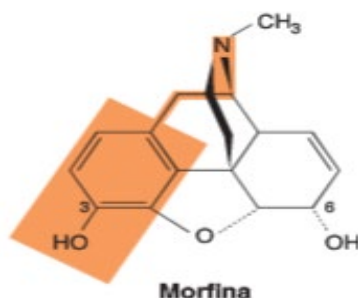
A potência, resultante das características químicas das moléculas, a afinidade pelos receptores e as características farmacocinéticas influenciam a probabilidade de transtorno por uso de opioides e efeitos adversos (Hilal-Dandan; Brunton, 2015). A seguir serão apresentados os principais opioides bem como suas diferenças quanto a potência e características químicas.

4.1.1 Morfina

A morfina, um opioide natural obtido a partir do látex do papoula (*Papaver somniferum*), destaca-se como protótipo do grupo. A estrutura da morfina foi determinada em 1902, trata-se de um composto heterocíclico, pertencente à família dos alcaloides isoquinolínicos (Silveira, 2014). A estrutura da morfina possui um grupamento aromático, um grupo amônio quaternário, éter cíclico, e hidroxila fenólica (Figura 5). As partes mais importantes da molécula para a atividade opioide são os grupamentos hidroxila livres no anel benzênico que está ligado ao átomo de nitrogênio através de dois átomos de carbono que conferem propriedades analgésicas potentes, sendo o nitrogênio crucial para atividade da molécula e interage no receptor na forma ionizada (Silveira, 2014).

A morfina interage principalmente com os receptores μ no sistema nervoso central, induzindo analgesia eficaz (Dhaliwal; Gupta, 2023). Além do seu efeito analgésico, a morfina também tem propriedades sedativas e pode causar uma sensação de euforia (Silveira, 2014). É também usada como padrão para medir a potência de outros medicamentos da mesma classe.

Figura 5. Estrutura química da morfina



Fonte: Range; Dale, 2016.

4.1.2 Heroína

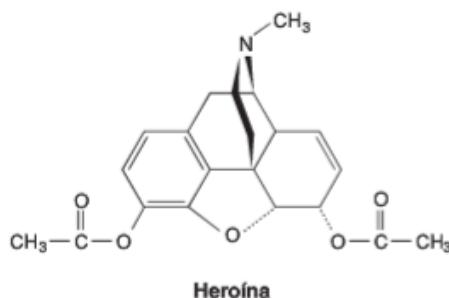
A heroína, estrutura apresentada na Figura 6, conhecida quimicamente como diacetilmorfina, é um opioide semi-sintético produto derivado da acetilação da morfina (Marinho; Silva, 2020). O processo de acetilação tem como consequência o aumento da potência, em torno de 50 vezes. É importante destacar que, durante a preparação de uma droga ilícita, todos os procedimentos de extração, purificação e síntese, envolvem o uso de diferentes produtos químicos, como ácidos e solventes, que podem deixar traços no produto final ou podem produzir alterações específicas na estrutura química de alguns componentes da droga (Marinho; Silva, 2020).

Durante o processo de acetilação, o primeiro produto intermediário formado é a 3-monoacetilmorfina (Figura 7). Posteriormente, a heroína é gerada e, em parte, diacetilada para resultar na 6-monoacetilmorfina (Pais, 2011). Os outros alcaloides, presentes como impurezas na morfina e que possuem grupos funcionais susceptíveis à reação com radicais acetílicos, irão originar derivados acetílicos, como a codeína - apresentada no próximo subitem.

Apesar de ser uma substância altamente potente, a heroína não tem uso médico, sendo classificada como uma droga ilegal em muitos países devido ao seu alto potencial para abuso e transtorno por uso de substância (TUS) (Marinho; Silva, 2020). Quando ingerida, a heroína é rapidamente metabolizada no organismo, convertendo-se de volta em morfina. Ao chegar ao cérebro, ela se liga aos receptores opioides, especialmente aos μ -opioides, induzindo intensos efeitos eufóricos e analgésicos (Silveira; Doering-Silveira, 2014). Contudo, a heroína também é associada a diversos riscos à saúde, incluindo *overdose*, depressão respiratória,

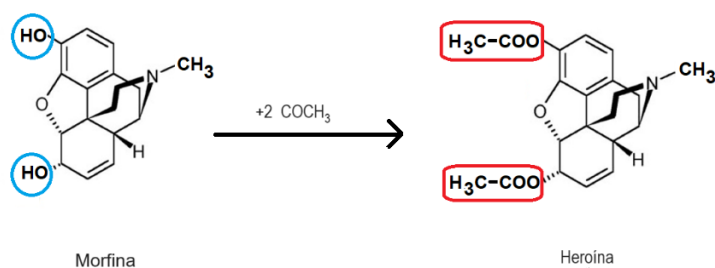
transtorno por uso de heroína, além de problemas sociais e legais.

Figura 6. Estrutura química da heroína



Fonte: Range; Dale, 2016.

Figura 7. Esquematização simplificada da acetilação da morfina na produção de heroína



Fonte: Autora, 2024.

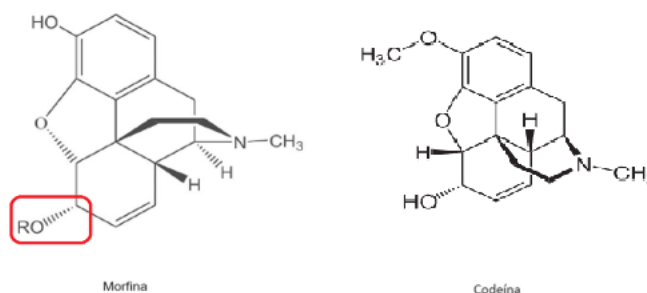
4.1.3 Codeína

A codeína é um alcaloide opioide que também é derivado da papoula, *Papaver somniferum*. Quimicamente, a codeína pertence à classe dos alcaloides isoquinolínicos, compartilhando características estruturais com a morfina (Silveira, 2014). E, assim como a morfina, exerce seus efeitos farmacológicos interagindo principalmente com os receptores μ -opioides no sistema nervoso central (Silveira; Doering-Silveira, 2014). No entanto, a codeína é considerada menos potente em termos de analgesia, devido a perda da uma hidroxila fenólica que aumenta a atividade analgésica (Figura 8).

Suas propriedades analgésicas são menos intensas do que as da morfina, mas a codeína é frequentemente utilizada como um analgésico leve para tratar dores moderadas. Assim como outros opioides, a codeína também pode causar efeitos colaterais, como sedação e constipação. Seu uso está sujeito às regulamentações rigorosas devido ao risco de transtorno e abuso. Apesar disso, a codeína

desempenha um papel importante no tratamento de determinados tipos de dor e condições respiratórias.

Figura 8. Estrutura química da Codeína, em comparação com a morfina



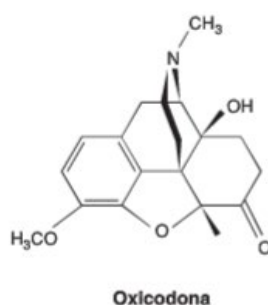
Fonte: Autora, 2024.

4.1.4 Oxicodona

A oxicodona é um opioide semi-sintético amplamente utilizado no tratamento da dor moderada a grave. Quimicamente, pertence à classe dos opioides, derivando da tebaína, um alcaloide encontrado na *Papaver somniferum* e também exerce seus efeitos principalmente ao se ligar aos receptores μ -opioides no sistema nervoso central, proporcionando alívio eficaz da dor (Silveira, 2014). Sua estrutura é semelhante à da codeína e da morfina, mas difere em termos de potência analgésica, sendo mais potente que ambas (Silveira; Doering-Silveira, 2014), conforme a Figura 9.

Assim como outros opioides, a oxicodona pode causar efeitos colaterais, como sedação, constipação e, em alguns casos, euforia. Tendo potencial para causar transtorno pelo seu uso. Apesar dessas considerações, a oxicodona desempenha um papel significativo no controle da dor em diversas condições clínicas.

Figura 9. Estrutura química da Oxycodona

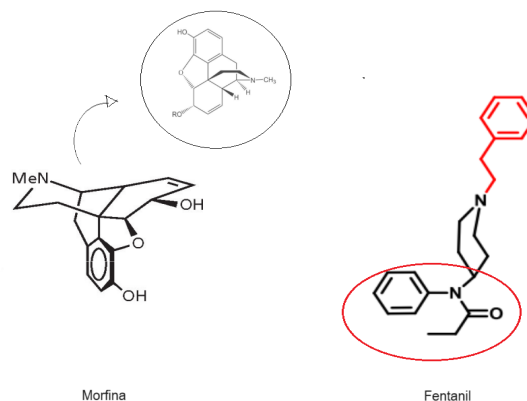


Fonte: Range; Dale, 2016.

4.4.5 Fentanila

O fentanil, ou fentanila, é um potente analgésico opioide sintético, pertencente à classe dos fármacos opioides. Quimicamente, difere da morfina e de outros opioides apresentados. Sua estrutura (Figura 10) é mais apolar e, portanto, mais eficiente para cruzar BHE (Elisabetsky et al., 2023). Além da presença do anel aromático e do nitrogênio, o fentanil possui um substituinte alquil N-substituído em sua estrutura. Essa modificação contribui para a atividade farmacológica do fentanil, aumentando sua afinidade pelos receptores opioides (de Freitas Neto et al., 2023). Também possui um anel fenil em sua estrutura e um grupamento acetamida modificado, que conferem propriedades específicas ao fentanil, contribuindo para sua interação mais eficaz com os receptores opioides, potencializando seu efeito analgésico e também os efeitos indesejados, como transtorno por uso e depressão respiratória (de Freitas Neto et al., 2023).

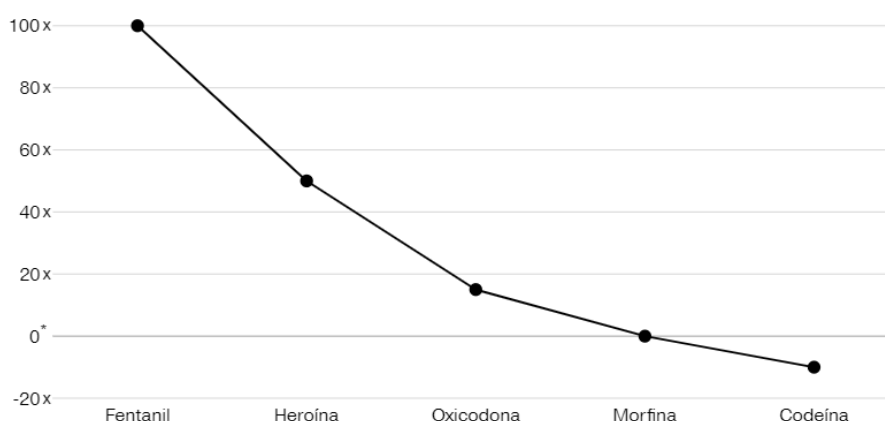
Figura 10 - Estrutura química da Fentanila, em comparação com a morfina



Fonte: Autora, 2024.

Essas modificações estruturais, em conjunto, resultam em uma maior afinidade do fentanil pelos receptores opioides no sistema nervoso central, o que contribui para sua potência significativamente maior em comparação com a morfina (Figura 11). No entanto, é crucial reconhecer que essa maior potência também está associada a um maior risco de efeitos colaterais e toxicidade, tornando o fentanil uma substância opioide extremamente potente e perigosa.

Figura 11. Potência de alguns opioides em comparação à morfina



*A potência da morfina foi utilizada como referência para a comparação feita entre os demais opioides apresentados no gráfico

Fonte: Autora, 2024.

Devido ao seu grande potencial de causar TUS, a fentanila vem sendo crescentemente utilizado como drogas de abuso (Marinho; Silva, 2020). Esse

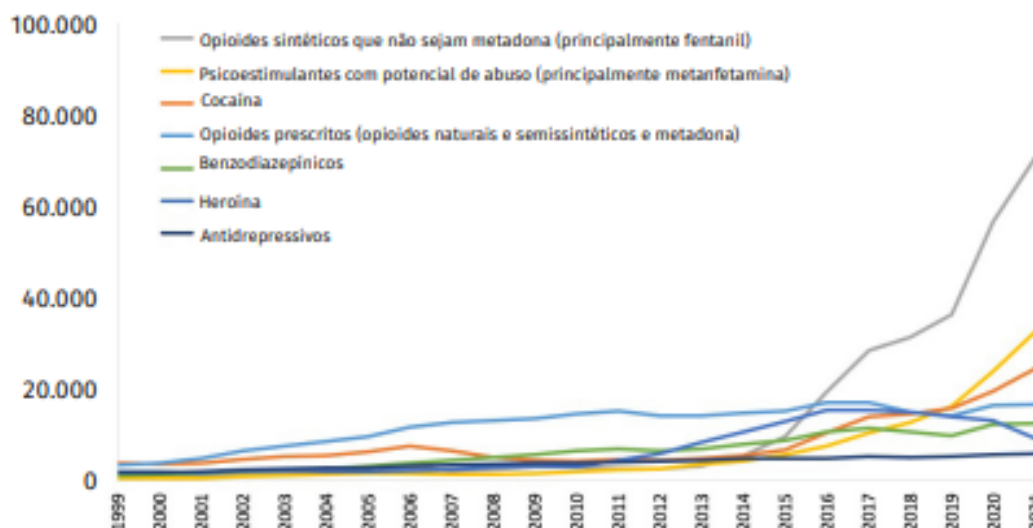
composto ganhou destaque nos últimos anos devido ao seu papel em *overdoses* e mortes, muitas vezes sendo encontrado no mercado ilegal de drogas. Além disso, é frequentemente encontrado misturado a outras substâncias, o que pode aumentar ainda mais os riscos para a saúde (BBC Brasil, 2020).

4.2 Efeitos farmacológicos das drogas opioides

A farmacocinética varia entre os diferentes opioides, afetando a duração e a intensidade dos efeitos. Ao atuar nos receptores opioides como agonistas - substância que se liga ao receptor específico em uma célula alvo e desencadeia uma resposta biológica ou farmacológica, iniciando uma cascata de eventos bioquímicos que resultam em uma resposta celular (DeLucia, 2016) - essas substâncias reduzem a percepção da dor, proporcionando um alívio analgésico significativo, essa ligação resulta na ativação de vias analgésicas descendentes, inibindo a liberação de neurotransmissores relacionados à transmissão da dor (Elisabetsky et al., 2021).

Além disso, pode resultar em sedação central, induzindo uma sensação de relaxamento e sonolência. Esses efeitos são atribuídos à inibição da liberação de neurotransmissores excitatórios no sistema nervoso central, causando depressão do SNC que contribui para os efeitos sedativos, fazendo com que o usuário se sinta sonolento e calmo (Naime, 2013). Esse efeito pode ser benéfico em situações de dor crônica, e em situações de dor intensa, como após cirurgias ou em pacientes com câncer (Carvalho; Lemônica, 2020) mas também é uma preocupação, pois pode levar a comprometimento cognitivo e a depressão respiratória - um dos efeitos colaterais mais sérios - no qual os opioides suprimem a atividade do centro respiratório no tronco cerebral, resultando em uma diminuição da frequência respiratória (Elisabetsky et al., 2021). De fato, a depressão respiratória é a principal causa de mortalidade associada ao uso de opioides. Em doses elevadas, ou quando os opioides são combinados com outras substâncias depressoras do sistema nervoso central, como álcool, pode ocorrer intoxicação ou overdose, podendo levar à parada respiratória e morte (Elisabetsky et al., 2021). A Figura 12 apresenta o crescimento do número de mortes por overdoses entre pessoas de todas as idades, nos últimos anos.

Figura 12. Número de mortes por overdoses entre pessoas de todas as idades, de 1999 a 2021, de acordo com os tipos de substâncias identificadas nos EUA.



**Inclui mortes com causas subjacentes de intoxicação por drogas não intencional (X40-X44), intoxicação por drogas resultante em suicídio (X60-X64), intoxicação por drogas resultante em homicídio (X85) ou intoxicação por drogas de intenção indeterminadas (Y10-Y14). 10ª Revisão. Fonte: Centros para prevenção e controle de doenças, Centro Nacional de Estatísticas de Saúde. Múltiplas causas de Morte 1999-2021 na base de dados online WONDER, publicado em janeiro de 2023.*

Fonte: Adaptado do National Institute on Drug Abuse (NIDA) dos EUA, 2023.

4.3 Tolerância e transtorno por uso de opioides (TUO)

A tolerância e o transtorno por uso de opioides (TUO) são fenômenos complexos que surgem da interação entre os opioides e o sistema nervoso. A tolerância pode ser inata - determinada geneticamente, e/ou decorrente do uso de opioides em períodos curtos - ou adquirida - resultado do uso prolongado - podendo ocorrer devido a uma variedade de fatores, incluindo ajustes nos receptores opioides, mudanças na síntese de neurotransmissores e modificações na sinalização intracelular (Costa, 2015).

Com o tempo, os efeitos dos opioides tornam-se menos eficazes, levando muitas vezes à necessidade de aumentar a dose para alcançar os mesmos resultados desejados. Além disso, a tolerância pode ser influenciada pelos estados emocionais do paciente, sendo desenvolvida em situações de estresse ou durante a piora de quadros depressivos. Esses aspectos destacam a complexidade das respostas do organismo ao uso prolongado de opioides e a importância de uma abordagem cuidadosa e monitorada durante o tratamento (Wang, 2019).

Por sua vez, o TUO envolve mudanças neuroadaptativas mais profundas, nas quais a ausência da substância induz sintomas de abstinência física e/ou psicológica. Os sintomas físicos estão relacionados a alterações fisiológicas que ocorrem quando o corpo se adapta à presença contínua da substância, enquanto os sintomas psicológicos estão associados à necessidade emocional e comportamental da substância (Knevit; Buccini, 2018). Além disso, fatores genéticos desempenham um papel significativo na predisposição ao TUO, influenciando a sensibilidade dos receptores e as vias neuroquímicas associadas.

É importante notar que a tolerância frequentemente precede o desenvolvimento do TUO. À medida que as doses necessárias aumentam para manter os efeitos desejados, ocorrem mudanças neurobiológicas mais profundas que podem levar ao transtorno. Nosso cérebro possui circuitos neurais associados à sensação de prazer e recompensa, que são ativados quando experienciamos algo gratificante. Uma região-chave é o núcleo accumbens (Nac), que faz parte do sistema de recompensa do cérebro. A dopamina (DA) é um neurotransmissor que desempenha um papel crucial nesses circuitos de recompensa, sendo liberada quando experienciamos algo prazeroso (Valentino, 2016). Os opioides têm a capacidade de ativar os centros de recompensa do cérebro, incluindo o Nac. Quando os opioides se ligam aos receptores opioides nesses centros, eles podem aumentar a liberação de dopamina pela via de transmissão sináptica dopaminérgica, que vai da área do tegmento ventral (ATV) até o Nac. Isso leva a uma sensação de prazer intensificada e pode contribuir para o desenvolvimento de dependência e vício. Por outro lado, o TUO pode reforçar ainda mais a tolerância, pois o corpo continua a se adaptar à presença contínua da substância (Valentino, 2016).

Além disso, a exposição crônica aos opioides resulta em ajustes na regulação dos neurotransmissores, como a diminuição na liberação de noradrenalina, serotonina e dopamina. Isso pode comprometer a atividade do sistema opioide endógeno, que normalmente modula a dor e as respostas de recompensa, potencialmente levando ao TUO (Zanelatto; Laranjeira, 2018).

4.4 Intoxicação por opioides e crise de abstinência

A intoxicação por opioides caracteriza-se pela analgesia, sentimentos de euforia ou disforia, sentimentos de calor, rubor facial, coceira na face, boca seca e

constrição da pupila (Manual MSD, 2023). A intoxicação grave (*overdose*) pode causar depressão respiratória, arreflexia, hipotensão, taquicardia, apnéia, cianose e morte (Cavalheiro; Bonfante, 2019). A relação entre os sintomas de intoxicação por opioides e a dose de opioide pode variar em função do nível de TUS da pessoa, histórico de uso de opioides e da dose aguda e da via de administração (Cavalheiro; Bonfante, 2019).

Já a crise de abstinência aos opioides, se caracteriza como um conjunto de sintomas físicos e psicológicos que ocorre quando uma pessoa que apresenta TUO de opioides para e interrompe o consumo dessas substâncias (Zanelatto; Laranjeira 2018). Essa condição é uma manifestação direta da adaptação do corpo ao uso constante de opioides e das mudanças neurobiológicas que ocorrem durante esse período (Zanelatto; Laranjeira, 2018). Os sintomas da intoxicação por opioides e de sua crise de abstinência estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6. Sinais e sintomas de intoxicação e abstinência aos opioides

Intoxicação	Abstinência
Ativação ou “ímpeto” (com baixas dosagens) e sedação/apatia (com altas dosagens)	Humor deprimido e ansiedade. Disforia
Euforia ou disforia	Fissura
Sentimentos de calor, rubor facial, ou coceira	Piloereção, lacrimejamento ou rinorréia
Juízo, atenção, ou memória prejudicados	Frequentemente, “alta” atenção
Analgesia	Hiperalgesia, dores nas juntas e músculos
Constipação	Diarréia, câibras gastrointestinais, náusea, ou vômitos
Constrição pupilar	Dilatação pupilar e fotofobia
Sonolência	Insônia
Depressão respiratória, arreflexia, hipotensão, taquicardia	Hiperatividade autonômica (e.g., hiperreflexia, taquicardia, hipertensão, taquipnéia, sudorese, hipertermia)
Apnéia, sedação, coma	Bocejar

Fonte: Traduzido de Martin e Hubbard, 2013.

A exposição crônica aos opioides resulta em ajustes na regulação dos

neurotransmissores, como a diminuição na liberação de noradrenalina, serotonina e dopamina. A atividade do sistema opioide endógeno, que normalmente modula a dor e as respostas de recompensa, é comprometida devido à presença constante de opioides exógenos (Oliveira, 2023).

Com a interrupção abrupta do consumo de opioides, o sistema nervoso central, agora adaptado ao efeito dos opioides, reage desencadeando uma resposta hiperativa do sistema nervoso autônomo (Zanelatto; Laranjeira 2018), resultando em sintomas como os descritos na tabela 03. A duração e a intensidade da crise de abstinência variam dependendo do tipo de opioide, da dose, da duração do uso e das características individuais do usuário, atingindo geralmente seu pico em 1-3 dias após a última dose.

4.5 Medidas para tentar mitigar o TUO

As medidas para tentar mitigar o TUO envolvem tratamento medicamentoso com administração controlada de agonistas parciais e/ou antagonistas. Além de administração complementar de outras drogas que também podem ser utilizadas na terapia de manutenção ou no manejo para retirada (Brasil, 2012; Gomes; Vecchia, 2018; Servin et al., 2020).

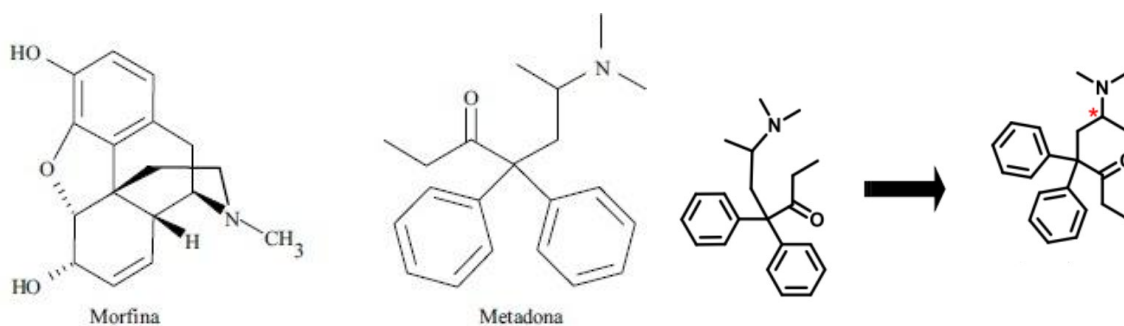
Agonistas parciais podem ser definidos como substâncias que se ligam a um receptor específico no organismo e desencadeiam uma resposta biológica, mas não atingem o mesmo nível máximo de atividade do receptor que um agonista completo. Dessa forma, mesmo quando os receptores disponíveis estiverem interagindo com o agonista parcial, a resposta biológica resultante não atinge o máximo observado com um agonista completo. Um antagonista, por outro lado, é uma substância que se liga a um receptor específico sem desencadear uma resposta biológica. Em vez disso, bloqueia ou inibe a ação de um agonista ou de um neurotransmissor endógeno, impedindo que eles interajam com o receptor. Essa ação pode resultar na redução ou na prevenção da resposta biológica normalmente produzida pelo agonista (Katzung, 2017).

4.5.1. Metadona e buprenorfina

A metadona e a buprenorfina são compostos opioidérgicos sintéticos (Figura 13) que possuem propriedades analgésicas e são frequentemente utilizadas no tratamento TUS, por atuarem como agonistas parciais. A metadona tem afinidade

pelos receptores opioides μ (mu), δ (delta) e κ (kappa), agindo principalmente nos receptores μ -opioides (Goodman & Gilman's, 2018).

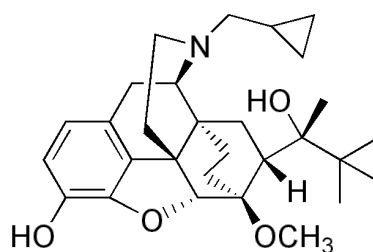
Figura 13. Molécula da metadona, em suas duas formas isoméricas, em comparação com a morfina.



(UFTM, 2011)

Já a buprenorfina (Figura 14) também é um agonista parcial dos receptores μ -opioides, tendo também um efeito antagonista fraco nos receptores κ -opioides. (Goodman & Gilman's, 2018).

Figura 14. Molécula da buprenorfina



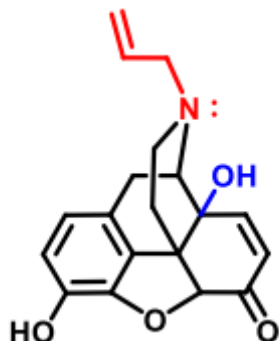
(UFTM, 2011)

4.5.2 Naloxona e naltrexona

A naloxona (Figura 15), antagonista não seletiva e competitiva dos receptores μ -opioides, é usada para intoxicação aguda por opioides, revertendo inclusive a depressão respiratória. Pode ser administrada por via intramuscular, subcutânea ou

intranasal (Volkow, 2018; Wang SC, 2019).

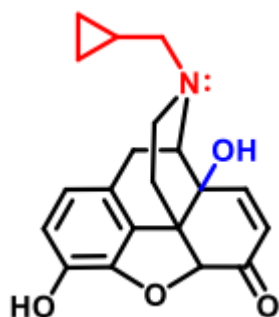
Figura 15. Molécula da Naloxona



(USP, 2022)

A naltrexona (Figura 16) interfere na ligação das drogas opióides, inibindo seus efeitos (Volkow, 2018; Wang SC, 2019). Quimicamente, ela possui uma substituição em seu nitrogênio pirimidínico, em comparação com a molécula da naloxona.

Figura 16. Molécula da naltrexona



(USP, 2022)

4.5.4 Manejo de overdose, terapia de manutenção e de opióides

No Brasil, antagonistas como a metadona, são utilizados para aliviar os sintomas e permitir uma desintoxicação mais segura e gradual, e clonidina (agonista adrenérgico de ação direta do receptor adrenérgico α_2 , prescrito como agente anti-hipertensivo), para reduzir sintomas noradrenérgicos, após retirada da metadona (Brasil, 2012).

Nos Estados Unidos, além do uso da metadona, o uso generalizado da naloxona é uma estratégia para reverter os efeitos de *overdoses* (Servin et al., 2020). Essa medida está sendo realizada com a distribuição de kits de primeiros socorros contendo

naloxona e programas comunitários. Além da implementação de centros de utilização supervisionada, que visam reduzir overdoses, infecções e promover o encaminhamento para tratamento (BBC Brasil, 2020).

Já no Brasil, não há clínicas especializadas disponíveis para o tratamento de manutenção com metadona, ou de controle de *overdoses* com naloxona. O uso desses medicamentos, portanto, é limitado a pacientes internados em ambientes hospitalares (Brasil, 2012).

5. CONCLUSÃO

Drogas opioides, analgésicos prescritos e drogas ilícitas, exercem seus efeitos farmacológicos envolvendo o sistema opioide endógeno, no qual atuam como agonistas de diversos receptores, levando à analgesia e efeitos no centro de recompensa. Além disso, esses receptores estão presentes em diversas regiões do sistema nervoso central que regulam as emoções e o comportamento, gerando ansiedade, depressão e adição.

Nos Estados Unidos, o uso de opioides tem sido uma preocupação significativa nas últimas décadas, tendo ocorrido um crescente aumento de uso médico e não médico, o que têm gerado sérios problemas, incluindo aumento das taxas de TUO, *overdoses* e alarmantes números de óbitos relacionados ao seu consumo. No Brasil, apesar do uso de opioides ser controlado e regulamentado pela ANVISA e do uso da fentanila (opioide sintético de maior potência) ser restrito ao ambiente hospitalar, as prescrições de opioides cresceram consideravelmente nos últimos anos, assim como a apreensão dessa substância com o propósito de tráfico para o mercado ilícito.

Opioides sintéticos, como a fentanila, por terem estrutura química com maior afinidade pelos receptores opioides no sistema nervoso central, possuem uma potência consideravelmente maior. No entanto, essa maior potência vem acompanhada de um aumento significativo no risco de efeitos colaterais e toxicidade, além do risco de causar transtorno por uso e depressão respiratória, o torna essas substâncias extremamente perigosas.

Considerando o contexto internacional e o aumento do uso no Brasil, bem como as características químicas das drogas opioides, destaca-se a necessidade de uma abordagem cuidadosa e monitorada de uso, visando mitigar os riscos à saúde pública e individual, e da garantia de acesso aos tratamentos eficazes contra a adicção. Além disso, o tratamento da dor necessita de uma abordagem multidisciplinar, sendo

imprescindíveis mais pesquisas sobre dor e o distúrbio do uso abusivo destas drogas.

6. REFERÊNCIAS

1. ALVES, José Edgard de Oliveira; SILVEIRA, Máyla Dias; VIEIRA, Evelyn Mayara Perrut; VIDAL, Leonardo Waldstein de Moura. Mecanismos fisiopatológicos da nocicepção e bases da analgesia perioperatória em pequenos animais. *Acta Biomedica Brasiliensia*, ISSN-e 2236-0867, Vol. 8, Nº. 1, 2017, págs. 56-68.
2. Brasil. Ministério da Justiça. SENAD - Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. Tratamento da dependência de crack, álcool e outras drogas: aperfeiçoamento para profissionais de saúde e assistência social. Brasília, 2012.
3. Braz. J. Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil. *Psychiatry* 26 (4) • Dez 2004 • <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000400011>.
4. Cavalheiro, Scheila Tais; Bonfante, Juliana da Silva. HIPERALGESIA INDUZIDA POR OPIOIDES. 20º Encontro Acadêmico de Produção Científica do Curso de Medicina Veterinária, ISSN 1982-0151. São João da Boa Vista, 2019. Disponível em: <<http://ibict.unifeob.edu.br:8080/jspui/bitstream/prefix/2878/1/HIPERALGESIA%20INDUZIDA%20POR%20OPIOIDES.pdf>>. Acesso em 05 de janeiro de 2024.
5. Cunha, P. Morfina: aspectos biofarmacêuticos e de farmacovigilância. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia – Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas – Universidade Federal de São Paulo, Diadema, 2021.
6. DE FREITAS NETTO, et al. Medicamentos opioides: revisão literária de aspectos farmacológicos de relevância. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 6, n. 6, p. 29941–29954, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n6-258. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/65168>. Acesso em 05 de janeiro de 2024.
7. Daniel Junqueira Dorta, Mauricio Yonamine, José Luiz da Costa, Bruno Spinosa de Martinis. Toxicologia forense. Editora Blucher, 6 de jul. de 2018. Cap. 9, p. 179-200.
8. Dartiu Xavier da Silveira; Evelyn Doering-Silveira. Classificação das substâncias psicoativas e seus efeitos. Acervo Universidade Federal de Santa Catarina, 2014.
9. Dhaliwal, A., Gupta, M. Physiology, Opioid Receptor. National Library of Medicine. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546642/>. Acesso em 24 de fevereiro de 2024.

10. Elisabetsky, Elaine; Herrmann, Ana Paula; Piato, Angelo; Linck, Viviane de Moura. Descomplicando a psicofarmacologia: Psicofármacos de uso clínico e recreacional. Editora Edgard Blucher Ltda. São Paulo, 2021.
11. Harkouk, H., Pares, F., Daoudi, K., Fletcher, D. Farmacología de los opioides. EMC - Anestesia-Reanimación. V 44. 2018. p. 1-24.
12. Loyd V. Allen Jr., Nicholas G. Popovich, Howard C. Ansel. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 9. Ed, 2014.
13. Marinho, P. A., Silva, F. S. Opioides sintéticos: uma nova geração de substâncias psicoativas utilizadas como drogas de abuso. Brazilian Journal of Health and Pharmacy, 2(2), 57–68. 2020. Disponível em: <<https://revistacientifica.crfmg.emnuvens.com.br/crfmg/article/view/53>>. Acesso em 17 de fevereiro de 2024.
14. MANUAL MSD. Versão para profissionais da saúde. Analgésicos opioides. Direitos autorais © 2024 Merck; Co., Inc., Rahway, NJ, EUA e suas afiliadas. Todos os direitos reservados. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/multimedia/table/anal%C3%A9sicos-opioides>>. Acesso em 20 de abril de 2024.
15. MANUAL MSD. Versão saúde para a família. Opioides. Direitos autorais © 2024 Merck; Co., Inc., Rahway, NJ, EUA e suas afiliadas. Todos os direitos reservados. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/assuntos-especiais/entorpecentes-e-intoxicantes/opioides>>. Acesso em 20 de abril de 2024.
16. Martin PR, Hubbard JR. Substance-related disorders. In: Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. Current diagnosis; treatment in psychiatry. New York: McGraw Hill; 2013. p. 233-59.
17. Naime, Fauzia F. Manual de tratamento da dor [livro eletrônico]: dor aguda e dor de origem oncológica. Editora Manole Ltda. 2ª Ed. Barueri, São Paulo. 2013. ISBN 978-85-7868-106-7.
18. National Institute on Drug Abuse (NIDA): <https://nida.nih.gov/research-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>. Acesso em 20 de abril de 2024.
19. Oliveira Jr JO. A cronificação da dor. O papel dos analgésicos anti-inflamatórios como os inibidores da ciclo-oxigenase do tipo 2 e dos anticonvulsivantes como os gabapentinóides na transição da dor aguda para crônica. Revisão clínica. Discutindo a dor. 2014;71-7.
20. Oliveira Júnior, José Oswaldo; PORTELLA JUNIOR, Caio Sander Andrade; COHEN, Cláudia Panossian. Mediadores inflamatórios na dor neuropática. ARTIGOS DE REVISÃO •

Rev. dor 17 (suppl 1) • 2016 • <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160045>. Disponível em:<https://www.scielo.br/j/rdor/a/w66SXC9mVDTbSq6SxDQTVQD/?lang=pt#>> Acesso em 17 de fevereiro de 2024.

21. Portal de notícias BBC Brasil - BBC.com por Alessandra Corrêa. A outra epidemia: EUA têm recorde de mortes por overdose em ano de covid-19. 2020. Disponível em:<https://www.bbc.com/portuguese/internacional-55490161>. Acesso em 17 de fevereiro de 2024.

22. Portal de Notícias G1 - Globo.com. 'Fentanil está sendo desviado de hospitais', diz polícia após apreensão da droga em laboratório do tráfico no ES. Disponível em:<https://g1.globo.com/es/espírito-santo/noticia/2023/08/10/fentanil-esta-sendo-desviado-de-hospitais-diz-policia-apos-apreensao-da-droga-em-laboratorio-do-trafico-no-es.ghtml>. Acesso em 17 de fevereiro de 2024.

23. Portal de Notícias G1 - Globo.com. O que são opioides entenda se a crise que mata mais de 200 pessoas por dia nos eua pode chegar ao Brasil. Disponível em:<<https://g1.globo.com/saude/noticia/2024/01/03/o-que-sao-opioides-entenda-se-a-crise-que-mata-mais-de-200-pessoas-por-dia-nos-eua-pode-chegar-ao-brasil.ghtml#contexto>>. Acesso em 17 de fevereiro de 2024.

24. Quarto Informe do Subsistema de Alerta Rápido Sobre Drogas (SAR) – 02/05/2023. Disponível em:<https://www.gov.br/mj/pt-br/assuntos/sua-protecao/politicas-sobre-drogas/subsistema-de-alerta-rapido-sobre-drogas-sar/4o_informe_sar-02-05-2023.pdf>. Acesso em 23 de fevereiro de 2024.

25. Servin, Elizabeth Teixeira Nogueira et al. A crise mundial de uso de opióides em dor crônica não oncológica: causas e estratégias de manejo e relação com o Brasil. Brazilian Journal of health Review. 2020. DOI:10.34119/bjhrv3n6-259.

26. Teixeira, Manoel Jacobsen; Forni, José Eduardo Nogueira. Fisiopatologia da dor. PARTE DE MONOGRAFIA/LIVRO - NACIONAL. 2.ed. Barueri : Alef, 2022. 25-37 p. Disponível em:<https://www.researchgate.net/profile/Jose-Forni/publication/350499275_Fisiopatologia_da_dor/links/606363d0a6fdccbf1a44df/Fisiopatologia-da-Dor.pdf>. Acesso em 17 de fevereiro de 2024.

27. Terceiro Informe do Subsistema de Alerta Rápido Sobre Drogas (SAR) – 03/11/2022: https://drive.google.com/file/d/1z828Ffr8RrLz2KoSgjk-1Y5_qGvMim2w/view. Acesso em 14 de março de 2024.

28. UNODC World Drug Report 2022. Disponível em:<<https://www.unodc.org/unodc/data->

and-analysis/world-drugreport-2022.html>. Acesso em 10 de janeiro de 2024.

29. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Relatório Mundial sobre Drogas 2018: crise de opioides, abuso de medicamentos sob prescrição; cocaína e ópio atingem níveis recordes. Disponível em:<<https://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/frontpage/2018/06/relatorio-mundial-drogas-2018.html>>. Acesso em 15 de janeiro de 2024.

30. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Relatório: O crescente fluxo de fentanil provoca acentuado aumento do número de mortes por overdose. Disponível em:<<https://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/frontpage/2017/03/06-relatorio-crescente-fluxo-de-fentanil-provoca-acentuado-aumento-de-mortes-por-overdose.html>>. Acesso em 10 de janeiro de 2024.

31. Xavier da Silveira, Dartiu; Doering-Silveira, Evelyn. Classificação das substâncias psicoativas e seus efeitos. Acervo Universidade Federal de Santa Catarina, 2014.

32. Valentino, Volkow. Neuropsychopharmacology 2018;43:2514-2520. doi: 10.1038/s41386-018-0225-3.

33. Volkow ND, EB Jones, Eb Einstein, EMWargo. Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review. JAMA Psychiatry. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.3126. Publicação online em dezembro de 2018.

34. Wang SC, Chen YC, Lee CH, Cheng CM. (2019). Opioid Addiction, Genetic Susceptibility, and Medical Treatments: A Review. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 4294. doi:10.3390/ijms20174294.

São Paulo, 13 de maio de 2024.

Beatriz Ribeiro da Silva

Data e assinatura do aluno(a)



Data e assinatura do orientador(a)