

OS AVANÇOS NO TRATAMENTO DA FIBROMIALGIA

Neuriely Cristina Oliveira Negre¹
Sarah da Silva Ataidés¹
Jaqueline Gleice Aparecida de Freitas²
Daniela Araújo Cunha Passos²
Daniel Fernandes de Oliveira²
Walace Silva Ataidés³

Resumo

A fibromialgia (FM), que caracteriza-se por dor muscular crônica generalizada, acomete milhares de pessoas no mundo todo. No Brasil a FM tem prevalência de 2,5% na população, sendo a maioria do sexo feminino, das quais 40,8% tem entre 35 e 44 anos de idade. Ainda que com limitações, avanços significativos podem ser observados no tratamento da fibromialgia, sejam eles farmacológicos ou por terapias alternativas. Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi discorrer sobre os avanços no tratamento farmacológico da FM e descrever os fármacos frequentemente utilizados, bem como apontar as terapias alternativas de importância no controle dos sintomas da fibromialgia. Foram realizadas buscas nas bases de dados: *Scientific Electronic Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os tratamentos farmacológicos para a FM devem ser individualizados, levando em consideração a intensidade dos sintomas, gênero, classe social, efeitos colaterais e níveis de escolaridade para a escolha dos medicamentos. Já nas terapias alternativas o paciente tem autonomia para escolher aquela que lhe proporciona conforto e ameniza suas dores. Esses tratamentos podem proporcionar qualidade de vida e longevidade ao paciente acometido por essa síndrome. Dessa forma, é relevante discutir os avanços nos tratamentos farmacológicos e alternativos empregados na FM para o controle dos sintomas, que por mais que não levem à cura, proporcionam qualidade de vida para os indivíduos com FM.

Palavras-chave: Fibromialgia. Tratamento. Terapia alternativa. Farmacológica. Dor crônica.

¹ Discente do Curso de Farmácia do Centro Universitário UNIVERSO – Goiânia.

² Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário UNIVERSO – Goiânia.

³ Médico Clínico no Hospital Municipal Pedro II, Hospital Municipal Ronaldo Gazolla-RJ.

1 Introdução

A fibromialgia (FM) é uma síndrome de etiologia desconhecida, caracterizada por dor muscular crônica generalizada, que pode estar associada à uma disfunção do Sistema Nervoso Central (SNC) (OLIVEIRA JÚNIOR; ALMEIDA, 2018). As dores parecem acometer principalmente os tecidos moles, tais como: músculos, tendões e ligamentos, mas não representam um processo patológico intra-articular ou ósseo. Essas dores podem ser tratadas com terapias farmacológicas e alternativas, mas não extintas (HELFENSTEIN JUNIOR; GOLDENFUM; SIENA, 2012).

Além das dores musculares, a doença provoca alterações no sono, fadiga, cefaleias, redução da força, alterações cognitivas (como perda de memória e dificuldade de concentração), ansiedade e depressão. O paciente enfrenta ainda dificuldades para encontrar terapias adequadas, que possam amenizar seu quadro clínico (GOMES; CAMPOS, 2010).

Em um estudo realizado pelo Colégio Americano de Reumatologia foi possível encontrar uma prevalência de FM de 3,4% em mulheres e 0,5% em homens, com uma prevalência estimada de 2% em ambos os sexos. No Brasil também foram realizados estudos, que mostraram uma prevalência de 2,5% na população, sendo a maioria do sexo feminino, das quais 40,8% entre 35 e 44 anos de idade. Com base nesses estudos, pode-se observar que a FM afeta mais mulheres (HELFENSTEIN JUNIOR; GOLDENFUM; SIENA, 2012).

O tratamento farmacológico da FM pode ser feito por monoterapia ou politerapia, de acordo com o quadro clínico e evolução de cada paciente. Entre os fármacos mais prescritos estão a amitriptilina, um antidepressivo tricíclico; a ciclobenzaprina, que tem efeito relaxante muscular; e a gabapentina e pregabalina, da classe dos anticonvulsivantes. Além desses, outros fármacos também são frequentemente utilizados, tais como os bloqueadores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), benzodiazepínicos (BZD) e analgésicos (OLIVEIRA JÚNIOR; ALMEIDA, 2018).

Dentre os tratamentos alternativos, destacam-se a atividade física regular, preferencialmente aeróbicas; mudanças posturais para melhor desenvolvimento de sua capacidade funcional (MATSUDO; LILLO, 2020); a acupuntura, técnica com finalidade terapêutica para alívio da dor crônica (LOPES, 2019); a terapia fotossônica, método moderno que envolve a aplicação de ultrassom (US) e laser com ação anti-inflamatória (RICCI *et al.*, 2010).

A divulgação das características da FM e informações sobre o tratamento para os pacientes acometidos pela doença é de grande importância. Além disso, o correto manejo farmacológico associado ao tratamento alternativo proporcionam não somente o controle desta afecção altamente limitante, mas também promove qualidade de vida e longevidade aos pacientes com FM (OLIVEIRA JÚNIOR; RAMOS, 2019). Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi discorrer sobre os avanços no tratamento farmacológico e alternativo, bem como descrever os diferentes fármacos utilizados e as terapias alternativas de importância no controle dos sintomas da FM.

2 Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa sobre o tratamento farmacológico e alternativo da Fibromialgia. O estudo foi baseado em registros disponíveis nas bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em saúde (BVS).

Para a busca, foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Fibromialgia, tratamento, terapia alternativa, farmacológica, dor crônica.

Foram incluídos neste estudo artigos publicados em periódicos, revistas, jornais e dissertações de mestrado, que abordam as definições, sintomatologia, tratamento farmacológico e alternativo da FM, publicados em língua portuguesa entre os anos 2002 e 2022. Foram excluídos deste estudo os artigos não disponíveis na íntegra ou não disponíveis gratuitamente.

3 Desenvolvimento

3.1 Fisiopatologia da Fibromialgia

O modelo fisiopatológico que melhor descreve a FM é a observação do aparecimento de pontos dolorosos quando ocorre palpções em regiões específicas do corpo denominados *tender points* que são pontos de intensa sensibilidade em tecidos moles (Figura 1). Esse modelo acaba contrariando a hipótese de lesões nervosas periféricas e sugerindo uma origem nervosa central para a síndrome. Para essa hipótese de percepção dolorosa incluem a elevação da concentração de substância P (neuromodulador presente em fibras nervosas do tipo C não

mielinizadas) e distúrbios relacionados ao metabolismo da serotonina (RIBERTO; PATO, 2004).

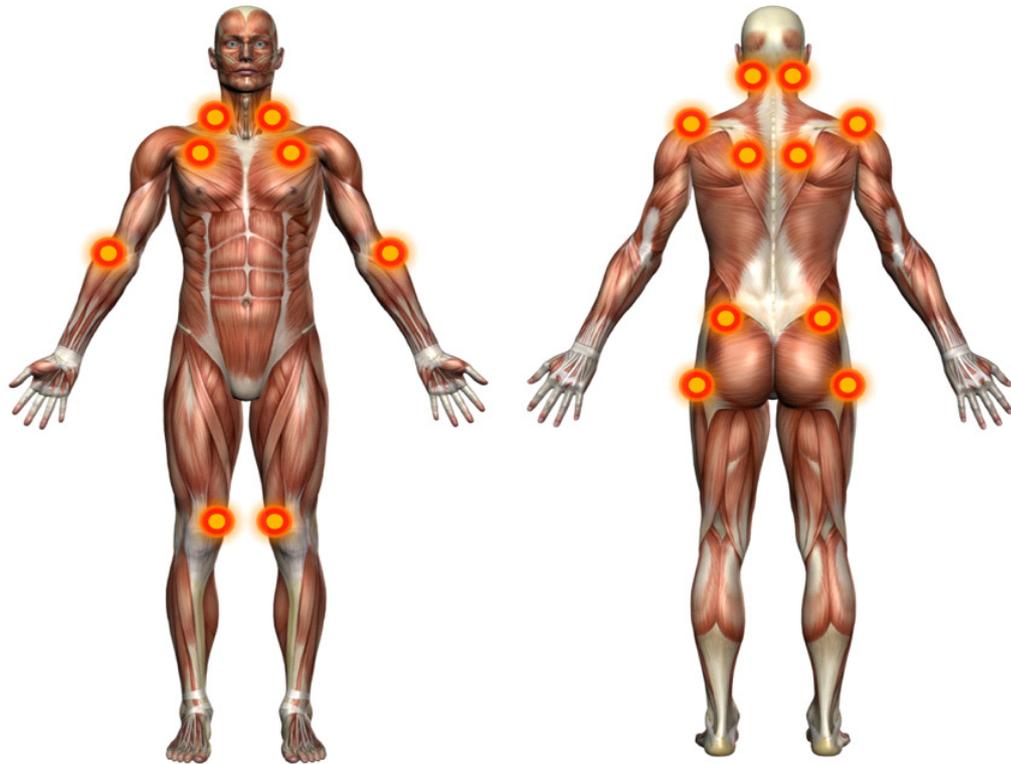


Figura 1. *Tender points* na fibromialgia. Disponível em: <https://www.onefisioterapia.com.br/post/o-que-e-fibromialgia-quais-os-sintomas-e-como-tratar> Acesso em: 18/04/2022.

O substrato neurológico funcional desta amplificação dolorosa está relacionado a um desequilíbrio entre mediadores do SNC. Sabe-se que há uma redução relativa da atividade serotoninérgica (analgésica), bem como uma hiperprodução de substância P, bradicinina, histamina e prostaglandinas. Quando estimuladas por estímulos nociceptivos, essas fibras liberam substância P num grupo específico de neurônios do corno posterior da medula, que passam a responder com potenciais lentos, prolongados e com somação temporal, num fenômeno chamado "*windup*". Considerando a participação da Substância P nas respostas dos neurônios nociceptivos, qualquer distúrbio da sua produção, atividade funcional ou degradação pode resultar numa percepção dolorosa defeituosa (ROCHA *et al.*, 2007; RIBERTO; PATO, 2004).

A causa da FM é desconhecida e não existem, até o momento, exames laboratoriais específicos como prova diagnóstica. Diferentes fatores, tanto isolados como associados, podem favorecer o aparecimento dos sintomas. Condições como traumas emocionais, físicos,

doenças graves, depressão, hospitalização, história familiar, níveis elevados de somatização de ansiedade, sensação de derrame articular, parestesia, rigidez matinal, alteração do sono, fadiga, cólon irritável, má percepção e satisfação com o estado de saúde estão associados aos sintomas da FM (HELFENSTEIN JUNIOR; GOLDENFUM; SIENA, 2012).

3.2 Tratamento farmacológico

O tratamento medicamentoso da FM deve ser individualizado, levando em consideração não somente a intensidade dos sintomas, mas também gênero, classe social, efeitos colaterais e nível de escolaridade, esses fatores são fundamentais para a correta adesão do paciente ao tratamento (OLIVEIRA JÚNIOR; RAMOS, 2019). Além de controlar a dor, o tratamento farmacológico tem como objetivo tratar sintomas associados como depressão e ansiedade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (OLIVEIRA JÚNIOR; ALMEIDA, 2018).

3.2.1 Classes de medicamentos normalmente utilizadas para o tratamento da FM

Antidepressivos tricíclicos – Entre esses fármacos está a amitriptilina que inibe a recaptação de serotonina e noradrenalina, o que em sistema nervoso nas fibras descendentes gera anestesia geral (OLIVEIRA JÚNIOR; ALMEIDA, 2018).

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS): A serotonina quando liberada na fenda sináptica, liga-se aos seus receptores e por mecanismos de *feedback* modulam a ação do neurônio. Para voltar à condição de descanso, a célula utiliza a recaptação de serotonina que consiste na existência de transportadores nos terminais pré-sinápticos que levam o neurotransmissor de volta para o interior do neurônio. De modo geral, eles apresentam melhor tolerabilidade e perfil de efeitos adversos que os tricíclicos (DEMARCHI *et al.*, 2020).

Benzodiazepínicos (BZD): Aumentam a transmissão do ácido gama-aminobutírico (GABA) através da facilitação da abertura de canais de cloreto, irão interagir com receptores benzodiazepínicos exclusivos no cérebro e provocar a hiperpolarização da membrana neuronal, reduzindo sua excitabilidade. Esta atuação no SNC é capaz de alterar as habilidades cognitivas no indivíduo. Os BZDs ligam-se à proteínas plasmáticas, como a albumina, favorecendo seu depósito no tecido adiposo e por serem altamente lipossolúveis, esses medicamentos conseguem penetrar facilmente no SNC (CARVALHO *et al.*, 2006).

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs): Atuam na inibição da síntese de prostaglandina, mediante inibição das enzimas ciclo-oxigenase 1 (COX-1) e ciclo-oxigenase 2 (COX-2), criando subgrupos de anti-inflamatórios seletivos e não seletivos para COX-2. A isoforma COX-1 encontrada em vários tecidos é uma enzima constitutiva que promove homeostasia. Por outro lado, a COX-2 é uma enzima induzida na inflamação, influenciando os eventos vasculares (SILVA *et al.*, 2014).

Anti-inflamatórios esteroides (AIEs): Atuam inibindo a síntese das Ciclo-oxigenases, fazendo com que os genes de transcrição destas enzimas não sejam expressos, impedindo assim a produção de prostaglandinas. Atuam também na inibição de citocinas, interleucinas, moléculas de adesão celular e síntese de óxido nítrico. São potentes imunossuppressores, inibem células inflamatórias diminuindo sintomas de inflamações, promovendo a diminuição de diversas manifestações clínicas (ANJOS, 2015).

Analgésicos canabinoides: Induzem analgesia quando agem sobre seu receptor CB1 na substância cinzenta do aqueduto de Sylvius (canal que permite a passagem do líquido cefalorraquidiano pelo mesencéfalo, conectando o terceiro ventrículo ao quarto ventrículo), regulando a dor, estresse crônico, depressão e ansiedade, proporcionando melhora significativa na qualidade de vida (ALVES; MORAES, 2020).

Analgésicos opioides: Atuam ligando-se aos receptores opioides presentes em todo sistema nervoso central (SNC), especialmente no núcleo do trato solitário, área cinzenta periaquedutal, córtex cerebral, tálamo e substância gelatinosa da medula espinhal. Os receptores opioides são ligados às proteínas G inibitórias. A ativação dessa proteína desencadeia uma cascata de eventos: fechamento de canais de cálcio voltagem dependentes, redução na produção de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e estímulo ao efluxo de potássio resultando em hiperpolarização celular. Assim, o efeito final é a redução da excitabilidade neuronal, resultando em redução da neurotransmissão de impulsos nociceptivos (TRIVEDI; SHAIKH; GWINNUTT, 2013).

Neuromoduladores: Atuam aumentando a quantidade de neurotransmissores que diminuem a dor (endorfina), eles interagem com seu receptor, alteram a liberação de um neurotransmissor e excitabilidade pós sináptica, facilitando ou dificultando a ativação do elemento pós-sináptico pelo neurotransmissor (KRAUSE; SREDNI, 2016).

Relaxantes musculares: Seu uso leva a um relaxamento central dos músculos pela supressão parcial dos impulsos nervosos para os músculos estriados. A modulação da contração muscular é atingida pela ação do medicamento no SNC e causam a atividade neural associada com os reflexos de estiramento muscular (MELO, 2011).

Anticonvulsivantes: São fármacos utilizados principalmente para alívio de dor neuropática de diversas causas. Frequentemente são utilizados associados a outras medicações e técnicas. Agem pela potencialização da ação inibitória do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA). Um exemplo é carbamazepina que atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica e as membranas das células nervosas (TERRA, 2013).

3.3 Terapias alternativas (TAs)

Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), todo indivíduo acometido de FM, deve impreterivelmente praticar alguma modalidade de terapia/atividade. Em geral, o paciente tem autonomia para escolher a terapia que lhe proporciona conforto e ameniza sua dor de acordo com cada terapia empregada respeitando seus limites físicos (SRB, 2011).

Os exercícios mente-corpo abrangem elementos psicossociais, emocionais e físicos e são altamente benéficos para o paciente que está iniciando o tratamento para FM. Dentre eles existe a técnica do Tai Chi, que consiste em meditação em movimento onde o corpo e a mente operam juntos. O Tai Chi consegue melhorar o funcionamento do sistema nervoso e equilibra os sistemas orgânicos do corpo, trazendo para parte emocional, física e psicológica equilíbrio e autocontrole (SANTOS, 2019).

A prática da Yoga, que une o corpo com a mente através da respiração para manter o equilíbrio tanto emocional e psicológico quanto físico. Os pacientes passam por sessões com o profissional habilitado, utilizando a técnica de respiração em conjunto com exercícios de amplitude no movimento e relaxamento. Após a demasiada indicação da prática de Yoga no controle de tratamento da fibromialgia, foi notada melhora significativa nos indivíduos que têm a síndrome (SILVA; LAGE, 2006).

O pilates envolve um conjunto de exercícios que são realizados para controle e conexão entre corpo e mente, restaurando saúde do paciente em condições patológicas e com dor crônica exacerbada. O pilates auxilia na melhora da postura, alívio de tensões musculares, incremento da flexibilidade e aumento da disposição do indivíduo, juntamente com qualidade de vida (CORDEIRO *et al.*, 2020).

No tratamento fotossônico são combinadas frequências específicas de laser e ultrassom direcionadas nos locais onde o paciente mais se queixa de dor. Em estudos realizados pela equipe estudantil da Unidade de Terapia Fotodinâmica (UFT) da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos foi relatado que, se direcionado o laser e US nas palmas das mãos onde existem maiores número de neuromecanorreceptores, a mensagem de alívio para a

dor chega mais rápido e este ponto foi considerado pelos estudiosos, a chave para desvendar as causas da doença (AQUINO JÚNIOR *et al.*, 2019).

Segundo a Revista Brasileira de Reumatologia, a acupuntura é o tratamento mais utilizado pois age diretamente nos pontos gatilho da dor. Esta terapia utiliza agulhas finas em pontos específicos do corpo. Seus efeitos neurobiológicos, que interferem sobre os neurotransmissores relacionados à dor e à depressão, qualificam a técnica como adequada para o tratamento da dor crônica pois estimula a liberação de endorfinas e encefalinas, o que leva a uma resposta moduladora da dor, resultando em analgesia. A acupuntura pode bloquear a aferência dolorosa por dois mecanismos: o primeiro por inibição da atividade de neurônios transmissores da dor em nível medular; o segundo por inibição da aferência nociceptiva por meio da ativação de sistemas supressores de dor segmentares e suprassegmentares (CINTRA; FIGUEIREDO, 2010; STIVAL *et al.*, 2014).

4 Conclusão

Ainda são escassos os estudos que abordam a relevância da FM e suas consequências para a saúde pública. Os pacientes acometidos por uma doença tão limitante, com consequências biopsicossociais graves, devem ser tratados em sua totalidade, com terapêuticas individualizadas conforme aceitação e tolerabilidade, e não apenas com uso de fármacos.

A falta de conhecimento dos pacientes e da população sobre a FM é um dos fatores que reduzem as possibilidades de sucesso no tratamento. As crises algicas ainda são vistas com descaso em muitos atendimentos ambulatoriais e também em emergências e o uso indiscriminados de medicamentos sem prescrição de profissional qualificado são reflexos de uma atenção básica falha à saúde.

O convívio com a FM deve ser considerado relevante, pois trata-se de uma doença que afeta diretamente não somente a saúde do paciente, como também suas relações de trabalho. A FM pode levar a afastamentos laborais e tem consequências diretas na vida econômica dos pacientes, o que a torna um sério problema de saúde pública. Com os avanços no tratamento farmacológico e associação das terapias alternativas no controle dos sintomas da FM, pode-se afirmar que a pessoa acometida por enfermidade tenha uma melhor qualidade de vida com o adequado manejo da doença.

Referências

- ALVES, P. F. S.; MORAES, F. C. Uso da cannabis no tratamento da fibromialgia. **Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da FAIT**. Itapeva, n. 2, p. 1-14, mai. 2020. Disponível em: <http://fait.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/SjdBMHOxDSuOA3x_2020-9-1-19-54-43.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2022.
- ANJOS, P. C. **O uso indiscriminado de anti-inflamatórios e as suas consequências**. Monografia (Bacharelado em Biomedicina). Centro Universitário-Católica de Santa Catarina, Joinville, p. 43, 2015.
- AQUINO JÚNIOR, A. E; FRANCO, D; BRUNO, J. A; CIOL, H; BAGNADO, V. S; ZANCHIN, A. L. Terapia fotodinâmica é usada para tratar caso incomum de fibromialgia. **Jornal da USP**, São Carlos, 2019. Disponível em < <https://jornal.usp.br/ciencias/das-maos-para-o-cerebro-terapia-fotodinamica-e-usada-para-tratar-caso-incomum-de-fibromialgia/> >. Acesso em: 18/04/2022.
- CARVALHO, A. L.; COSTA, M. R.; FAGUNDES, H. 2006-O ano da promoção do uso racional de benzodiazepínicos. **Uso Racional de Psicofármacos**. Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, jun. 2006.
- CINTRA, M. E. R.; FIGUEIREDO, R. Acupuntura e promoção de saúde: possibilidades no serviço público de saúde. **Interface**. São Paulo, v. 14, n. 32, p. 139-154, mar. 2010.
- CORDEIRO, B. L. B.; FORTUNATO, I. H.; SANTOS, R. S.; COSTA, M. C.; BRITO, A. F. Influência de método pilates na qualidade de vida e dor de indivíduos com fibromialgia: revisão integrativa. **Brazilian Journal Of Pain**. São Paulo, v. 3, n. 3, p. 258-262, set. 2020.
- DEMARCHI, M. E.; CASSELLI, D. D. N.; FIGUEIRA, M. G.; SILVA, E. S. M.; SOUZA, J. C. Inibidores seletivos de receptação de serotonina no tratamento da depressão: síndrome de descontinuação e/ou de dependência. **Research, Society And Development**. Itajubá, v. 9, n. 9, p. 1-20, set. 2020.
- GOMES, P.; CAMPOS, C. Fibromialgia: abordagem terapêutica. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**. v. 26, n. 2, p. 202-203, mar. 2010.
- HELFENSTEIN JUNIOR, M.; GOLDENFUM, M. A.; SIENA, C. A. F. Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v. 58, n. 3, p. 358-365, jun. 2012.
- KRAUSE, L. H.; SREDNI, S. Farmacoterapia sistêmica da dor neuropática. **Revista Dor**. São Paulo, v. 17, n. 1, p. 91-94, 2016.
- LOPES, M. A.; CERUTTI, M. L.; VALENTE, C.; PERUSSO, E. **Uso da acupuntura na dor**. Acta Elit Salutis-AES. Paraná, n. 1, p. 1-31, 2019.
- MATSUDO, S. M.; LILLO, J. L. P. Fibromialgia, atividade física e exercício: revisão narrativa. **Diagn Tratamento**. Santiago, v. 24, n. 4, p. 174-182, 2019.

MELO G. M. Terapia farmacológica em disfunções temporomandibulares: uma breve revisão. **Revista Dentísticaonline**. v.10, n. 21, 2011.

OLIVEIRA JÚNIOR, J. O.; ALMEIDA, M.B. O tratamento atual da fibromialgia. **Brazilian Journal of Pain**. São Paulo, v. 1, n. 3, p. 255-262, jul. 2018.

OLIVEIRA JÚNIOR, J. O.; RAMOS, J. V.C. Adesão ao tratamento da fibromialgia: desafios e impactos na qualidade de vida. **Brazilian Journal Of Pain**. São Paulo, v. 2, n. 1, p. 81-87, mar. 2019.

RIBERTO, M.; PATO, T. R. Fisiopatologia da fibromialgia. **Acta Fisiátrica**. São Paulo, v. 11, n. 2, p. 78-81, 2004.

RICCI, N. A.; DIAS, C. N. K.; DRIUSSO, P. A utilização dos recursos eletrotermofototerapêuticos no tratamento da síndrome da fibromialgia: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de fisioterapia**. São Carlos, v. 14, n. 1, p. 1-9, fev. 2010.

ROCHA, A. P. C.; KRAYCHETE, D. C.; LEMONICA, L.; CARVALHO, L. R.; BARROS, G. A. M.; GARCIA, J. B. S.; SAKATA, R. K. Dor: aspectos atuais da sensibilidade periférica e central. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Campinas, v. 57, n. 1, p. 94-105, fev. 2007.

SANTOS, M. Pratique tai chi chuan para combater a fibromialgia. **Revista Veja Saúde**. São Paulo, v. 1, p. 1, 11, 2019.

SILVA, G. D. A.; LAGE, L. V. Ioga e fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**. São Paulo, v. 46, n. 1, p. 37-39, fev. 2006.

SILVA, J. M.; MENDONÇA, P. P.; PARTATA, A. K. Anti-inflamatórios não esteroides e suas propriedades gerais. **Revista Científica do ITPAC**. Araguaína, v. 7, n. 7, p. 1-7, out. 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA-SRB. **Tratamento da Fibromialgia**. Rio de Janeiro, v. 1, p. 1, 11, 2011.

STIVAL, R. S. M.; CAVALHEIRO, P. R.; STASIAK, C.; GALDINO, D. T.; HOEKSTRA, B. E.; SCHAFRANSKI, M. D.; A acupuntura na fibromialgia: um estudo randomizado controlado abordando a resposta imediata da dor. **Revista Brasileira de Reumatologia**. São Paulo, v. 54, n. 6, p. 1-6, dez. 2014.

Tender point na fibromialgia. Disponível em: <<https://www.onefisioterapia.com.br/post/o-que-e-fibromialgia-quais-os-sintomas-e-como-tratar>> Acesso em: 18/04/2022.

TERRA, A. C. **Efeitos dos anticonvulsivantes na aprendizagem**. Monografia (Pós graduação em Neurociências). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, p. 26, 2013.

TRIVEDI, M.; SHAIKH, S.; GWINNUTT, C. Farmacologia dos opióides. **Sociedade Brasileira de Anestesiologia**. Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <<https://tutoriaisdeanestesia.paginas.ufsc.br/files/2013/03/Farmacologia-dos-opi%C3%B3ides-parte-1.pdf>>. Acesso em: 11 abr. 2022.