

ANALGÉSICOS OPIOIDES: UM OLHAR ABREVIADO SOBRE A FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

Andreia Aparecida da Costa¹
Marcelo Resende Machado²

Resumo

O emprego de opioides no controle da dor crônica e aguda é, normalmente, discutido devido ao medo da dependência, por vezes, ocasionadas em pacientes. Para esta revisão bibliográfica foram utilizados artigos científicos e sites governamentais, que abordavam a temática proposta do trabalho, publicados entre 1994 e 2020 e que teve como principal objetivo compreender os mecanismos de ação, processos de distribuição do fármaco no organismo, sua biotransformação e excreção. O interesse pelo tema surgiu a partir das aulas de Neuropsicofarmacologia do curso de Psicologia. Esta pesquisa avalia, de forma simples, os processos do medicamento no corpo humano, assim como sua indicação, efeitos terapêuticos e efeitos colaterais. Por meio da análise de resultados das pesquisas bibliográficas foi possível concluir que os opioides ainda são muito indicados devido à sua eficácia terapêutica. Não deixando de levar em consideração a importância de adequar aos pacientes que utilizarão em tratamentos longos, mas sempre avaliando os riscos dos efeitos adversos. Deve-se observar quando deverá ocorrer a rotação ou a retirada dos opioides, desta maneira o uso da medicação será viável no tratamento de dores crônicas.

Palavras-chave: ópio, opioides, analgésicos, efeitos terapêuticos.

¹ Acadêmica de Psicologia da UNIVERSO/JF

² Professor, Orientador, Mestre em Engenharia Biomédica pela COPPE/UFRJ

1 INTRODUÇÃO

O emprego de opioides no controle da dor crônica e aguda é, normalmente, discutido devido ao medo da dependência, por vezes, ocasionadas em pacientes. De acordo com portaria nº 859 de 12 de novembro de 2002: “entende-se por dor crônica a dor persistente por mais de 03 a 06 meses, independentemente de qual seja a sua causa”. Já a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) revisa e conceitua a dor como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial” (Jornal DOR,2020).

Especialistas estão voltando suas atenções para a questão da dor por ter se tornado um problema de saúde pública. Em 2002, aqui no Brasil, o Ministério da Saúde criou um Programa Nacional de Educação e Assistência à Dor e Cuidados Paliativos, uma vez que, uma parcela significativa da população brasileira está acometida pela dor crônica, influenciando diretamente na qualidade de vida desses indivíduos e também no aumento dos custos da saúde pública (KULLKAMP et al., 2008).

Por haver inadequações, em alguns casos, na prática clínica antes de iniciar o tratamento com Opioides o paciente deverá portar a documentação completa; que inclui dados como: avaliação da dor; quadro clínico geral; história psicossocial; condições psiquiátricas; eventual abuso de substância ilícita (KRAYCHETE; SIQUEIRA; GARCIA, 2014) e assina um termo de consentimento que é anexado a Anamnese (portaria da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nº 859 de 12/11/2002. Esse termo, que deverá ser assinado pelo médico e pelo paciente, será preenchido sem que haja erros e constará em duas vias, uma via é para o controle da farmácia e o fornecimento dos fármacos e a segunda fica anexada ao prontuário do paciente. Ainda assim, com toda a burocracia, restrições e controle minucioso os opioides continuam sendo os mais potentes analgésicos e, considerando a doença, o melhor em custo-benefício.

Consta na portaria nº 859 de 12 de novembro de 2002- Anvisa- que os pacientes portadores de dor crônica² poderão ter seu cadastro incluído no Protocolo de Tratamento com uso de opiáceos após avaliação médica e que tenham sua dor classificada pela Escada Analgésica da Organização Mundial da Saúde (OMS). Essa

escada classifica a dor em: dor moderada tratada com opiáceo fraco (codeína, tramadol) ou como dor intensa/muito intensa tratada com opiáceo de potência forte (morfina, metadona, oxicodona, fentanila, buprenorfina).

O grau de intensidade da dor não pode ser modelado de forma proporcional a quantidade de tecido lesionado, uma vez que é necessário contar com a subjetividade de cada paciente. Vários são os fatores que influenciam na percepção da dor (tristeza, raiva, medo, ansiedade...) e a Escada Analgésica ajuda a orientar na indicação dos opiáceos e o período de uso. O tratamento terá duração específica para cada situação, levando em conta a resposta no alívio da dor, nos resultados obtidos e só haverá interrupção do uso – de forma gradativa da dosagem - quando o efeito analgésico não tiver mais sendo obtido, se os efeitos colaterais forem maiores e incontroláveis pelo tratamento ou havendo a cura da doença. Vale ressaltar que existem algumas síndromes patológicas associadas ao uso de opioides: Abuso e Dependência (podendo ser referido como Adição), Intoxicação, ou até mesmo a abstinência- síndrome clínica comum típica da cessação abrupta do medicamento ou da diminuição do uso (DIAS et al., 2004).

Ópio é uma denominação de origem grega que significa suco, esse é extraído da planta *Papaver Somniferum* pertencente à família das Papaveráceas, que é composta por 44 gêneros aproximadamente e 760 espécies de papoulas (nome popular). Por meio de cortes na cápsula da papoula (ainda verde) surge um líquido que, após secar origina o pó de ópio (PEREIRA; ANDRADE; TAKITANE, 2016).

A nomenclatura dos derivados do ópio se altera de acordo com a procedência, para as substâncias sintéticas recebem o nome de opioides e para as substâncias naturais e semissintéticas são opiáceos (PEREIRA; ANDRADE; TAKITANE, 2016).

Também já foram denominados hipnoanalgésicos, narcoanalgésicos e narcóticos. Esses termos foram considerados impróprios, pois incluíam outras substâncias que provocam sonolência (GOZZANI, 1994; 65-73). Atualmente tem-se usado, de forma genérica, o termo opioides para todo o grupo.

O presente trabalho tem como tema os analgésicos opioides sob um olhar abreviado da farmacocinética e da farmacodinâmica como resultado de uma pesquisa bibliográfica desenvolvida a partir de material já elaborado.

2 ADMINISTRAÇÃO DOS ANALGÉSICOS

Os opioides podem ser administrados por várias vias: oral (VO), sublingual (SL), retal (VR), intramuscular((IM), subcutânea (SC), intravenosa (IV), transdérmica (via de administração na pele, como um adesivo), peridural, epidural e intra-articular (REZENDE; PAIVA, 2018). Nos casos em que a via oral não puder ser empregada devido à má absorção, vômitos, disfagia ou interrupção do trânsito digestivo a indicação será da infusão venosa contínua ou intermitente. É preciso avaliar quando a analgesia sistêmica deixar de ser satisfatória, assim como a administração de muitos fármacos. Geralmente os opioides por via sistêmica apresentam efeito de curta duração, já os de longa duração (metadona) ou os preparados para uma prolongada liberação (morfina, fentanil, tramadol) a analgesia dura até 72 horas (REZENDE; PAIVA, 2018).

No tratamento da dor aguda não é indicada a administração por via transdérmica, essa via permite administração contínua e prolongada com pequenas flutuações da concentração plasmática. Para os pacientes que necessitam de tratamento prolongado por via parental a subcutânea é uma opção a ser usufruída.

A autoadministração ou a analgesia controlada pelo paciente (ACP) só é liberada para os casos que capacidade intelectual e a de compreensão do doente sejam suficientes para permitir o uso de forma segura. A via peridural e intraventricular é indicada quando o fármaco não é eficaz pela via sistêmica (REZENDE; PAIVA, 2018).

O início do tratamento com os fármacos opioides deve ser com doses baixas e de ação rápida, respeitando os horários, os intervalos fixos e sendo adaptado para cada caso. Esses analgésicos não são liberados para o uso de forma emergencial ou “quando necessário”. Após a estabilização dos sintomas, os fármacos de meia-vida longa e de ação lenta são os mais indicados (REZENDE; PAIVA, 2018). Abaixo tabela com indicação de doses e intervalos.

Tabela 1 – Doses iniciais e intervalo de uso de opioides

	Dose inicial	Dose usual (dose máxima)	Titulação	Comentários
Codeína	15mg q 4h	30mg q 6h	Após 4-6 doses	Dose diária limitada por associações com taminofen ou AINÉS
Tramadol	25mg q 4-6h	50-100mg (300mg/24h)	Após 4-6 doses	Mecanismo de ação misto opioide e neurotransmissor central; monitorar efeitos

Oxicodona de liberação imediata	5mg q 4-6h	5-10 q3-4h(variável)	Após 3-4 doses	colaterais dos opioides, inclusive sonolência e náusea Útil para dor aguda recorrente, episódica ou lancinante; dose diária limitada por associações com acetaminofeno ou AINH Concentração oral líquida recomendada para dor lancinante Geralmente utilizada após doses inicial efetiva ter sido titulada com opioide de liberação imediata Geralmente utilizada após dose inicial efetiva ter sido titulada com opioide de liberação imediata; metabólitos tóxicos da morfina podem imitar o uso em pacientes com insuficiência renal ou quando for necessária terapia com doses elevadas.
Morfina	2,5-10 mg q 4h	variável	Após 1-2 doses	
Oxicodona de liberação imediata (Oxicontin)	10-20 mg q 12h	variável	Após 3-5dias	
Morfina SR	15-30 mg q 12h	variável	Após 3-5 dias	

Fonte: Gomes e Teixeira – Dor no idoso. 2006

3 CLASSIFICAÇÃO DOS OPIOIDES

Os efeitos e ações analgésicas para os opioides e opiáceos são semelhantes, porém as substâncias de origem e estruturas químicas são diferentes, eles atuam como agonistas dos receptores específicos pré-sinápticos ou pós-sinápticos que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC) e em órgãos periféricos.

Tabela 2- Farmacologia dos opioides

Tradicional Forte	Origem Natural	Função Agonista puro
Morfina	Morfina	Morfina
Petidina	Codeína	Fentanil
Fentanil	Papaverina	Alfentanil
Alfentanil	Tebaína	Remifentanil
Remifentanil		Sufentanil
Sufentanil		

Intermediário Buprenorfina Pentazocina Butorfanol Nalbufina	Semi-sintético Diamorfina Dihidrocodeína Buprenorfina	Agonista parcial Buprenorfina
Fraco Codeína	Sintético - Fenilpiperidinas: petidina, fentanil, alfentanil, sufentanil - Difenilpropilaminas: metadona, dextropropoxifeno - Morfinas: butorfanol, levorfanol - Benzilmorfinas: pentazocina	Agonista-antagonista Pentazocina Nalbufina Nalorfina
		Antagonista puro Naloxone Naltrexone

Fonte: Traduzido de Trivedi et al. (2013)

No artigo “Opioides e Antagonistas” a autora Judymara Lauzi Gozzani (1994, p.67) descreve: “A capacidade que determinada substância tem em ativar o receptor ao qual está ligada é sua atividade intrínseca ou eficácia. Este conceito pode ser descrito pela fórmula:”

$$E = k R_o / R_t E_{max}$$

Para essa fórmula E é o efeito; k é a atividade intrínseca; Ro são os receptores ocupados; Rt o número total de receptores e Emax é o efeito máximo (atividade intrínseca é igual a 1). Os Agonistas ao se ligarem aos receptores, têm efeitos farmacológicos, ou seja, produz a resposta máxima. Já os Antagonistas, mesmo ocupando os receptores, não iniciam atividade - atividade intrínseca igual a zero (GOZZANI, 1994).

4 OS RECEPTORES OPIÓIDES

De acordo com alguns autores os opiáceos agem em pelo menos cinco tipos de receptores específicos, mas os três principais são Mi, Delta e Kappa (FUCHS; WANNMACHER, 2017) – tabela 3. Porém, para a “União Internacional de

Farmacologia” a nomenclatura aprovada é: MOP (receptor peptídico opioide mu), KOP (receptor peptídico opioide kappa), DOP (receptor peptídico opioide delta) e NOP (receptor peptídico FQ de nociceptivas orfanina). O Sigma não pertence a classe de receptor opioide por não preencher todos os critérios. O receptor é uma macromolécula específica no tecido que é o alvo, ou melhor dizendo trata-se de uma proteína que se liga à droga e se torna uma atividade biológica.

Para Katzung et al. (2014), o conceito de receptor é importante para as práticas de desenvolvimento dos fármacos e para as decisões terapêuticas tomadas na prática clínica. É a partir dessas consequências, na visão do autor, que formam a compreensão sobre das ações e do uso dos medicamentos. Ele resume essas ações em três pontos, são eles: “1- Os receptores determinam largamente as relações quantitativas entre dose ou concentração de fármacos e efeitos farmacológicos, 2- Os receptores são responsáveis pela seletividade da ação do fármaco, 3- Os receptores medeiam as ações de agonistas e antagonistas farmacológicos (KATZUNG et al, 2014).”

Tabela 3 – Classificação dos receptores opioides

Receptor	Efeito	Agonista	Antagonista
μ (um)	Analgesia supra-espinhal	β endorfina	Naloxona
	Depressão ventilatória	dinorfina A1-13	
	Euforia	Morfina e derivados	
δ (delta)	dependência miose Modulação μ	Leu-encefalina	Naloxona
	Analgesia	β endorfina	
κ (Kapa)	Depressão ventilatória Analgesia espinhal	Dinorfina A 1-8 Dinorfina	Naloxona
	Depressão ventilatória	Morfina	
Sigma*	Sedação e miose Disforia	Naubufina Pentazocina?	
	Alucinação	Fenciclidina?	
	Estimulação vasomotora		
	Midríase		

- O receptor sigma não parece ser um receptor opioide verdadeiro.

Suas ações não são revertidas pela naloxona. Há algumas evidências que seria um receptor de fenciclidina.

Fonte: Adaptado - Katzunga (2014)

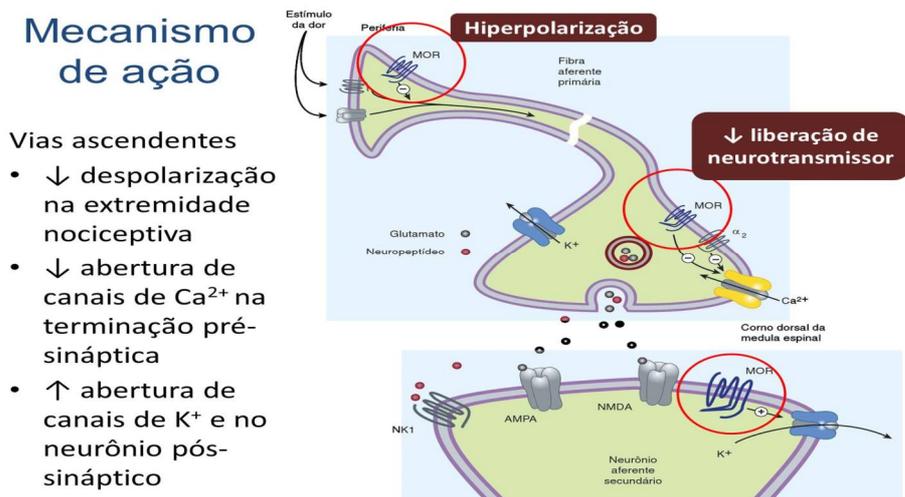
5 DISTRIBUIÇÃO DOS RECEPTORES NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Estão distribuídos de forma ampla, em todo o encéfalo, os receptores MOP (μ) e sua função relaciona-se com a percepção dolorosa e com a integração motora-sensorial. Nas áreas relacionadas à olfação, caudado-putamen, neocórtex, amígdala e núcleo acumbens, de forma limitada, estão distribuídos os receptores DOP (delta).

As prováveis funções dos receptores KOP (kappa) relacionam-se com ingestão alimentar, percepção dolorosa, balanço hídrico e atividade neuroendócrina. Esses receptores (kappa) são observados no hipotálamo, nos núcleos caudado-putamen, amígdala, acumbens, neurohipófese, núcleo do trato solitário e eminência média (GOZZANI, 1994)

6 MECANISMO DE AÇÃO DOS OPIOIDES

Os opioides se localizam principalmente nas amígdalas, região cinzenta periaquedutal nas áreas sensoriais límbicas, córtex cerebral e do hipotálamo (PULCHINELLI et al, 2012). Atuam a nível celular ligando-se aos receptores opioides em todo o sistema nervoso central (SNC), terminações nervosas e em outros órgãos.



Fonte: Rezende; Paiva – Analgésicos simples e opioides (2018)

Receptores opioides podem também estar presentes no organismo para servirem ao sistema antinociceptivo endógeno, em terminações nervosas aferentes periféricas e em diversos outros órgãos. Em estado de situações de pós-trauma ou estado inflamatório a administração periférica não é tão confiável, já os opioides

administrados diretamente ao comportamento central é bastante evidente (TRIVEDI et al,2013).

A ativação das proteínas G inibitórias, que são ligadas aos receptores opioides, desencadeiam vários eventos: redução na produção de monofosfato de adenosina cíclico (AMPs), inibição da abertura de canais de cálcio e estímulo ao efluxo de potássio o que resulta em hiperpolarização celular. O resultado final é a redução da neurotransmissão de impulsos nociceptivos ocorrido a partir da queda da excitabilidade neuronal. A nível celular o efeito global dos opioides é inibitório (TRIVEDI et al,2013).

Um fármaco produz seu efeito a partir do momento que ele atravessa as membranas e alcança o receptor. A extensão e velocidade com as quais um fármaco penetra a membrana são determinadas pela solubilidade lipídica, ligação a proteínas plasmáticas, peso molecular e grau de ionização. Moléculas menores tendem a passar mais rapidamente através das membranas celulares. Outra coisa que pode interferir e/ou ajudar nesse processo é a solubilidade lipídica, pois ela sendo maior faz com que o fármaco passe pelo conteúdo lipídico das membranas biológicas, inclusive a barreira hemato-encefálica. As membranas das hemácias e as proteínas plasmáticas ao se ligarem deixa menos fármaco livre para penetrar e alcançar os receptores. Dessa mesma maneira, a ionização de um fármaco diminui sua habilidade de atravessar membranas, as moléculas carregadas serão repelidas por cargas iguais nas membranas e por cargas opostas serão atraídas; nos dois casos a efetividade de atravessá-las e ligar-se ao receptor serão diminuídas. De forma geral, os opioides têm um pequeno tamanho molecular (GOZZANI, 1994).

Os opioides agonistas puros (fentanil, petidina, diamorfina e morfina) apresentam alta afinidade com os receptores opioides e uma elevada atividade intrínseca a nível celular. Os agonistas parciais (pentazocina e buprenorfina) se ligam aos receptores opioides produzindo efeito submáximo quando comparados aos agonistas puros. Os agonistas parciais são capazes de antagonizar ou reduzir a ação dos agonistas puros no receptor opioide, ou seja, doses maiores de agonistas puros são necessárias quando associadas aos agonistas parciais. Os antagonistas opioides (naloxone, naltrexone) não apresentam nenhuma atividade intrínseca mesmo apresentando afinidade com os receptores (REZENDE; PAIVA, 2018).

7 BIOTRANSFORMAÇÃO E ELIMINAÇÃO

Muitos opioides sofrem metabolismo de primeira passagem hepática e intestinal o que resulta numa baixa biodisponibilidade oral. O fato de haver uma elevada lipossolubilidade dos opioides a disponibilidade para a biofase (sítio efetivo) é facilitada. Desta maneira o início de ação dos fármacos é maior quando maior for a lipossolubilidade. Os opioides, em sua grande maioria, apresenta volume de distribuição muito acima do volume de água corporal (TRIVEDI et al, 2013). Muitos opioides sofrem metabolismo de primeira passagem hepática e intestinal, resultando em baixa biodisponibilidade oral.

Quando as doses dos opioides são maiores, há uma produção da ação prolongada no organismo porque, mesmo após a redistribuição da droga, os níveis plasmáticos são mantidos muito acima do limiar de ação do fármaco e só serão reduzidos após o processo de metabolização e eliminação dos efeitos. A metabolização dos opioides ocorre no fígado em metabólicos ativos e inativos e são excretados na urina e bile.

A flora intestinal metaboliza os glucoronídeos hidrossolúveis que são excretados pela bile (em parte) quando há o uso de morfina. Este metabolismo ocorre em compostos que podem ser reabsorvidos e direcionados para a circulação êntero-hepática (TRIVEDI, 2013). Alguns opioides com alta lipossolubilidade, como o fentanil, podem se difundir para o estômago onde o ph é baixo e gera o aumento da concentração da fração iônica. Em outro momento, esse opioide – fentanil - pode ser reabsorvido para a circulação havendo um segundo pico de ação. A morfina é também conjugada pelos rins e o remifentamil que é metabolizado pelas esterases plasmáticas e teciduais podem sofrer metabolização extra-hepática (TRIVEDI, 2013).

O tempo de ação dos opioides é variável, e essas variações interferem no comportamento farmacocinético e farmacodinâmico dos medicamentos: função hepática, idade do paciente, função renal, obesidade, consumos de drogas em atividade no sistema nervoso central (álcool e tranquilizantes), o tempo de meia-vida conta nesse comportamento (GOZZANI,1994).

Nos pacientes idosos a meia-vida de eliminação está aumentada, possivelmente pela decorrência do aumento no volume de diminuição e distribuição da depuração plasmática. Abaixo tabela demonstrativa sobre a via de dosagem e o período de meia-vida de alguns fármacos.

Tabela 4 – Opioides: aspectos da farmacocinética e via de dosagem.

Droga	Via de dosagem	Aspectos farmacocinéticos
Morfina	Oral (incluindo formas de lenta liberação), intravenosa, intramuscular, intratecal	Meia-vida de 3-4 horas Convertida para metabólito ativo (morfina-6-glicuronídeo)
Heroína	Intravenosa, intramuscular, fumada, oral	Meia-vida < 1 hora Parcialmente metabolizada para morfina
Metadona	Oral, intravenosa, intramuscular	Meia-vida > 24 horas Não há metabólito ativo
Petidina	Oral, intramuscular	Meia-vida 2-4 horas Metabólito ativo (norpetidina)
Buprenorfina	Sublingual, intratecal, subcutânea, intravenosa, intramuscular	Meia-vida de 12 horas Lento início da ação Inativada pela via oral devido ao efeito da primeira passagem
Fentanil	Intravenosa, epidural, adesivo	Meia-vida de 1-2 horas
Codeína	Oral	Atua como uma pró-droga Metabolizada para morfina e outros opioides ativos

Fonte: Traduzido de Rang et al, (2016)

8 EFEITOS COLATERAIS

Os analgésicos opioides podem apresentar efeitos colaterais ou adversos. Uma complicação quase sempre esperada é a constipação. As náuseas, retenção urinária e prurido também são efeitos colaterais bastante presentes nos relatos dos pacientes. Os efeitos colaterais e a taxa de segurança podem ser classificados em: alto, moderado ou mínimo – Veja tabela 5 (KATZUNG, 2010).

Em pacientes idosos é recomendado uma dosagem baixa no início do tratamento, uma vez que os fármacos opioides são metabolizados no fígado e excretados pelo rim e fígado, órgãos que, geralmente, são comprometidos com a idade avançada (REZENDE; PAIVA, 2018).

Outros fatores citados são: sonolência ou hiperatividade, tremores, elevação da pressão, depressão respiratória, Imunodepressão do uso prolongado, Hipotensão entre outros (RANGEL, 2017).

Tabela 5 – Segurança e efeitos adversos

Alto	Moderado	Mínimo ou nenhum
-------------	-----------------	-------------------------

Analgesia	Bradycardia	Miose
Euforia, disforia		Constipação
Obnubilação Mental		Convulsões
Sedação		
Depressão Respiratória		
Antidiurese		
Náuseas e vômitos		
Supressão da tosse		

Fonte: Adaptado de Katzung, (2010)

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O que pôde ser concluído a partir desse trabalho é que há uma grande preocupação quanto a indicação sobre os analgésicos opioides. A questão é que a margem de segurança desses fármacos é pequena e, por qualquer descuido no tratamento, seja por excesso na dosagem, seja por tempo prolongado do uso há possibilidade de ocorrer dependência.

Esse trabalho teve como base pesquisas em artigos científicos, cujo os autores, em sua grande maioria, concordavam com a indicação desses medicamentos, sendo importante eleger de maneira adequada os pacientes que utilizarão opioide em longo prazo; fazendo a manutenção e a avaliação quanto os efeitos adversos, adequando a medicação para cada caso clínico, monitorando os pacientes que fazem uso prolongado e observar a necessidade de retirada ou rotação dos opioides.

Os analgésicos opioides continuam sendo os mais potentes no tratamento da dor crônica. Ao considerar as condições do paciente e a doença a relação de custo-benefício ainda é a melhor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- BRASIL. Portaria ANVISA nº859, de 12 de novembro de 2002. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas uso de opiáceos no alívio da dor crônica.** (acessado em 2022 Abr 04) Disponível em: <https://sbed.org.br/wp-content/uploads/2019/01/Portaria-SAS-859-12-11-2002-250-KB.pdf>

2 - BRASIL. Ministério da Saúde. Ato **Portaria no 19/GM** de 03 de janeiro de 2002. (acessado 2022 Abr 04). Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2002/Gm/GM-19.htm>

3 - BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Portaria nº344**, de 12 de maio de 1998 – Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial [Internet]. Brasília; 1998 (Acesso 7 maio. 2022). Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/Portaria_344_98.pdf

4 - Bicca C; Ramos FLP; Campos VR; Assis FD; Pulchinelli Jr A; Lermnen Jr N; Marques ACPR; Ribeiro M; Laranjeira RR; Andrada N - **Abuso e Dependência dos Opióides e Opiáceos**, 2012. (acessado em 15 de maio de 2022). Disponível em: https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/abuso_e_dependencia_de_opioides.pdf

5 - Baltieri DA; Strain EC; Dias JC; Scivoletto S; Malbergier A; Nicastrí S; Jerônimo; Andrada AG - **Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil**. 2012 (acessado em 17 de abril) Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/WgydX8WD8rnKSdNK4HctPfn/?format=pdf&lang=pt>

6 - Duarte DF. **Uma breve história do ópio e dos opióides**. Rev Bras Anesthesiol. 2005;55(1):135- 46. (Acessado em 28 de maio de 2022). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942005000100015>

7 - Fuchs FD; Wannmacher L – **Farmacologia clínica e terapêutica**, 2017 (acessado em 28 de abril de 2022). Disponível em: <https://docero.com.br/doc/e1xcnc>

8 - Gozzani JL – **Opióides e antagonistas**. Rev Bras Anesthesiol, 1994; 44: 65-73.

9 - Gomes, J. C. P., Teixeira, M. J. **Dor no idoso**. Rev. Bras. de Med.,2006, v.63, n.11, p.554 – 563. Acessado em 25 de abril de 2022). Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sus-14844>

10 - Jornal Dor (**Publicação da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor** - Ano XVIII - 2º Trimestre de 2020 - edição 74, 11-8. (acessado 2022 Abr 04). Disponível em: <https://sbed.org.br/wp-content/uploads/2020/09/Jornal-Dor-n-74.pdf>

11 - Kraychete DC; Siqueira JTT; Garcia JBS - **Recomendações para uso de opioides no Brasil: Parte I**; 2014 (acessado em 22 de abril de 2022). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/RJWs3kkXS7VbH5J6VSwHcYB/?lang=pt#>

12 - Katzung, B.G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12ª ed. Rio de Janeiro: Artmed/McGraw-Hill, 2014 (acessado em: 19 de abril de 2022). Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/mod/folder/view.php?id=3293913>

13 - Minas Gerais. Governo. Observatório Mineiro de Informações sobre Drogas (OMID). **Ópio e morfina** [Homepage na Internet]. Belo Horizonte; 2008. (Acessado 22 abr 2022). Disponível em: <http://www.omid.mg.gov.br/index.php/opio-e-morfina>

14 - Pereira MM, Andrade LP, Takitane J. **Evolução do uso abusivo de derivados de ópio**. Saúde, Ética & Justiça. 2016;21(1):12-7.

15 - Rangel D - **Analgésico Opioides**, 2017. (acessado em 10 de maio de 2022). Disponível em: <http://farmacoclinica.uff.br/wp-content/uploads/sites/237/2020/08/5-Opioides-2018.pdf>

16 - Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G. **Farmacologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

17 - Rev Dor. São Paulo, 2013 out-dez;14(4):295-30 (acessado em 13 de maio de 2022). Disponível em: https://sbed.org.br/wp-content/uploads/2020/09/Revista-Dor-v14_n4_port.pdf

18 - Rezende MC; Paiva ES - **Analgésicos simples e opioides**, 2018 (acessado em: 20 de maio de 2022). Disponível em: <https://www.drmarcelorezende.com/site/wp-content/uploads/2018/01/Analge%CC%81sicos-simples-e-opioides.pdf>

19 - Trivedi M; Shaikh S; Gwinnutt C – **Farmacologia dos opioides** (Parte 1). (acessado em 22 de abril de 2022). Disponível em: <https://tutoriaisdeanestesia.paginas.ufsc.br/files/2013/03/Farmacologia-dos-opi%C3%B3ides-parte-1.pdf>

20 - Teixeira M, Pimenta CAM. **Tratamento farmacológico da dor**. Rev.Med., 1997; 76 (I): 59-70-Edição Especial