

**CENTRO DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA
ETEC DE CIDADE TIRADENTES
Curso Técnico Em Farmácia**

**Allan de Campos Annibal
Ana Carolina da Silva Barboza
Victória Geovana Delfino Soares
Wesley Bezerra Rocha dos Santos**

**OPIOIDES NA LINHA DE FRENTE: UM ESTUDO SOBRE O USO
ABUSIVO ENTRE PROFISSIONAIS DA SAÚDE**

**SÃO PAULO
2024**

Allan de Campos Annibal
Ana Carolina da Silva Barboza
Victória Geovana Delfino Soares
Wesley Bezerra Rocha dos Santos

**OPIOIDES NA LINHA DE FRENTE: UM ESTUDO SOBRE O USO
ABUSIVO ENTRE PROFISSIONAIS DA SAÚDE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso técnico em farmácia da Etec de Cidade Tiradentes, orientado pelos professores Madalena Lima e Fernando Francisco Andrade Silva, como requisito parcial para obtenção do título de técnico em farmácia.

SÃO PAULO

2024

O período de maior ganho em conhecimento e experiência é o período mais difícil da vida de alguém.

(Dalai Lama)

RESUMO

Os dados sobre o abuso de substâncias indicam que entre 10% a 15% dos profissionais da saúde farão uso indevido de drogas ao longo de suas carreiras. Esse comportamento pode ser influenciado pela facilidade de acesso às substâncias, jornadas de trabalho longas e exaustivas, além do esgotamento emocional e da sobrecarga de trabalho, que aumentam o risco de uso indevido de medicamentos.

A metodologia deste estudo incluiu uma revisão bibliográfica de artigos e pesquisas. Para a coleta de dados primários utilizou-se um questionário online que foi distribuído em Unidades Básicas de Saúde (UBS), hospitais e clínicas com o objetivo de investigar o consumo de opioides entre trabalhadores da saúde. Além disso, como parte do trabalho de divulgação, foi criado um perfil no Instagram para compartilhar informações educativas sobre opioides e suas características.

A pesquisa foi respondida por 96 profissionais da saúde, a maioria dos indivíduos afirmaram já ter se automedicado (94,8%). Em relação aos opioides os resultados revelaram 22,9% desses trabalhadores já fizeram uso desses fármacos, principalmente tramadol, codeína e morfina. Os profissionais que relataram fazer uso de opioides citaram com motivadores o alívio da dor intensa. Além disso 4,2% informaram não sentir melhora nos sintomas com os medicamentos e precisaram aumentar a dose.

Palavras-chaves: Profissionais da saúde; Transtornos por uso de substâncias; Abuso de opioides.

ABSTRACT

Substance abuse data indicates that between 10% and 15% of healthcare professionals will misuse drugs during their careers. This behavior may be influenced by the ease of access to substances, long and exhausting work shifts, as well as emotional exhaustion and work overload, which increase the risk of medication misuse.

The methodology of this study included a literature review of articles and research. For primary data collection, an online questionnaire was distributed in Primary Health Care Units, hospitals, and clinics with the aim of investigating opioid consumption among healthcare workers. Additionally, as part of the outreach effort, an Instagram profile was created to share educational information about opioids and their characteristics.

The survey was completed by 96 healthcare professionals, with the majority of individuals reporting having self-medicated (94.8%). Regarding opioids, the results revealed that 22.9% of these workers had used these medications, primarily tramadol, codeine, and morphine. The professionals who reported using opioids cited pain relief as a motivating factor. Furthermore, 4.2% indicated that they did not experience symptom improvement with the medications and had to increase the dosage.

Keywords: Healthcare professionals; Substance use disorders; Opioid abuse.

LISTA DE ABREVIATURAS

AMPc – adenosina monofosfato cíclico

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

IV – Via intravenosa

OMS – Organização Mundial de Saúde

SC – Subcutânea

SNC – Sistema Nervoso Central

TGI – Trato Gastrointestinal

TUS – Transtorno por Uso de Substâncias

UBS – Unidade Básica de Saúde

VO – Via oral

LISTA DE SÍMBOLOS

μ – mu

δ – delta

κ – capa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. JUSTIFICATIVA	12
1.1 Objetivos gerais.....	14
1.2 Objetivos específicos.....	14
3. METODOLOGIA.....	15
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
4.1 O ópio, a papoula e suas datações.....	16
4.2 Opioides naturais	17
4.3 Opioides semissintéticos e sintéticos.....	18
4.4 A guerra do ópio.....	19
4.5 O ópio e a guerra.....	20
4.6 Descoberta do sistema opioide.....	20
4.7 Opioides na legislação	21
4.8 Vias de administração	22
4.9 Formas farmacêuticas	23
4.10 Farmacocinética e farmacodinâmica da morfina.....	23
4.11 Farmacocinética e farmacodinâmica da oxycodona.....	24
4.12 farmacocinética e farmacodinâmica do fentanil	25
4.13 Mecanismo de ação	26
4.14 Efeitos farmacológicos	26
4.15 Efeitos adversos	27
4.16 Indicações e contraindicações	28
4.17 Farmacovigilância.....	28
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5. CONCLUSÃO	35
6. APÊNDICE A - GRÁFICOS DA PESQUISA.....	36
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

1. INTRODUÇÃO

O ópio é uma substância leitosa extraída da *Papaver somniferum*, ou como é popularmente conhecida a papoula do oriente, além do mais é conhecido principalmente pelos seus efeitos analgésicos, narcóticos e sedativos. (DUARTE, 2005) O uso do ópio data de muitos anos atrás, civilizações antigas como os sumérios, gregos e egípcios, faziam o uso dessa substância tanto para fins medicinais quanto para fins recreativos. (DUARTE, 2005)

Com a utilização do ópio foi possível descobrir novos fármacos como a morfina e codeína, conhecidos como opiáceos naturais, todavia existem os opioides desenvolvidos em laboratórios, sendo os semissintéticos (Heroína) e os sintéticos (Metadona e Meperidina). Segundo a portaria 344/98 os opioides estão classificados nas listas A1 e A2, como analgésicos entorpecentes, podendo causar tolerância e dependência. (BRASIL, 1998). Além do mais essas substâncias são capazes de se ligar aos receptores opioides, μ (mu), κ (kappa) e δ (delta), desempenhando um papel tanto de antagonista quanto agonista. (DUARTE, 2005)

Os hospitais e clínicas são os locais responsáveis pela administração de opioides, em suma maioria eles são utilizados em casos de dores agudas, oncológicas e até mesmo em dores crônicas não oncológicas, além de procedimentos cirúrgicos, principalmente devido ao seu efeito analgésico e anestésico apresentado por essas substâncias, sendo de efeito rápido e imediato. (MACHADO, 2018)

Durante procedimentos cirúrgicos, é comum utilizar opioides tanto na indução da anestesia, quanto no pós-operatório para controlar a dor intensa e melhorar a recuperação do paciente. Substâncias como morfina, oxicodona e metadona são usadas para proporcionar um alívio significativo da dor, até mesmo em pacientes que já possuem uma tolerância elevada devido ao uso crônico dessas drogas. (ROSSI, 2021)

Além do uso no contexto cirúrgico, os opioides são frequentemente prescritos para o controle da dor crônica não oncológica. Nessa condição, os profissionais de saúde devem avaliar com muito cuidado os benefícios e riscos do tratamento prolongado com esses medicamentos, considerando os potenciais efeitos adversos e a possibilidade de desenvolvimento de dependência. É comum o uso de opiáceos de liberação controlada para garantir um efeito analgésico contínuo e minimizar os riscos de abuso e dependência. (ROSSI, 2021)

Para pacientes oncológicos, esses medicamentos são essenciais no controle da dor elevada associada ao câncer, e seus tratamentos. Eles são administrados em várias formas, incluindo injeções, comprimidos e adesivos transdérmicos, para garantir que a dor seja adequadamente controlada em todas as fases da doença. A escolha do tipo de medicação e da via de administração depende da intensidade da dor e da resposta individual do paciente ao tratamento. (ROSSI, 2021)

Os profissionais da saúde, por estarem ligados diretamente, e ter um contato diário com esses fármacos, possuem maior acessibilidade a eles pela natureza de seu trabalho. Este acesso inclui a responsabilidade pelo armazenamento, controle de medicação e até mesmo a administração nos pacientes, o que os tornam possíveis vítimas para desenvolver a dependência química por uso abusivo. Entretanto, existem diversas outras questões que podem influenciar os trabalhadores da área da saúde a buscar um alívio com psicotrópicos, como jornadas longas e exaustivas de trabalho, estresse constante pela responsabilidade do cargo ou serviço, desempenho de muitas funções, falta de recursos, a automedicação, desgaste físico e psicológico, além do alto padrão de demanda e qualidade dos serviços prestados. (MACHADO, 2018)

A dependência de opioides por profissionais da área da saúde, resulta em diversas consequências negativas, tanto para os próprios profissionais, quanto para as unidades de saúde que eles atuam. Essa dependência pode comprometer grandemente os serviços prestados pelo profissional, podendo ter falhas em julgamentos clínicos, redução na produtividade de tarefas complexas e lentidão na tomada de decisões, o que coloca em grande risco a vida e a segurança dos pacientes. A vida pessoal desses trabalhadores também pode ser afetada devido a dependência, causando problemas familiares, divórcios e isolamento, por conta de atitudes erradas e equivocadas. (MACHADO, 2018)

Pesquisas realizadas desde os anos 1990 demonstraram uma alta prevalência no uso abusivo de opioides, especialmente entre anesthesiologistas. (CAJAZEIRO, *et al.*, 2012). Segundo a Revista Brasileira de Anestesiologia, as substâncias de abuso mais comumente identificadas entre os anestesistas foram os opioides, 67,05% dos 1.295 indivíduos entrevistados. Apesar dos anestesistas apresentarem maior taxa de Transtorno por Uso de Substâncias (TUS), outros profissionais como médicos, enfermeiros, farmacêuticos e paramédicos também são identificados como grupos de

risco para desenvolver TUS. Esse problema compromete tanto os profissionais quanto os pacientes tratados sob seus cuidados. (SOARES de SOUSA, *et al.*, 2021).

Em muitos casos a dependência está associada ao fato de o profissional ter transtornos de saúde mental, como depressão, ansiedade e até mesmo síndrome de burnout (SB). Um artigo revelou que entre os trabalhadores da saúde a prevalência de sintomas de ansiedade variam entre 44,6% e 62%, desses aproximadamente 30% foram diagnosticados com níveis moderados ou graves de ansiedade. Ademais cerca de 50% dos profissionais de saúde relatam sintomas depressivos. (SILVA; HARTER & ROTENBERG, 2022) Além disso a propensão de desenvolvimento de SB é de 7% a 76% em médicos residentes, entre enfermeiros as taxas variam de 10% a 70%. Além disso médicos de diferentes especialidades apresentam uma prevalência de 25% a 60%. (PERNICIOTTI, *et al.*, 2020)

O abuso desses fármacos pode inicialmente ser visto como uma forma de lidar com a dor física e o estresse emocional. Estudos indicam que os profissionais da saúde possuem maior incidência de transtornos psiquiátricos do que outros profissionais, entre eles SB, depressão e ansiedade, abuso de álcool e TUS. (SOUZA; RODRIGUES & MACEDO, 2023)

2. JUSTIFICATIVA

As taxas de abuso dos medicamentos opioides têm crescido cada vez mais, isso se deve em parte ao aumento das prescrições para tratamento da dor crônica em diversos países, a prescrição excessiva desses fármacos resulta em desvio do uso, sendo altamente relacionada com abuso, vício e uso recreativo desses fármacos. Em 2019 a OMS estimou que aproximadamente 125 mil pessoas morreram de overdose de opiáceos no mundo. (OMS 2023)

Nos Estados Unidos a crise dos opioides começou a se agravar no final dos anos 1990, e continuou a se intensificar ao longo das décadas seguintes, resultando em milhares de mortes nos últimos 20 anos. Nos últimos anos, a crise foi exacerbada pela chegada de opioides sintéticos, como o fentanil. O fentanil é até 100 vezes mais potente que a morfina, o que aumenta significativamente o risco de overdoses fatais, sendo uma das principais causas do aumento das mortes por overdose nos anos mais recentes. (REZENDE JUNIOR, *et al.*, 2024)

O transtorno por uso de substâncias (TUS) é um grave problema de saúde pública, e os médicos são suscetíveis. Acredita-se que os anesthesiologistas sejam particularmente vulneráveis ao TUS, possivelmente devido a maior exposição desses profissionais a substâncias psicoativas, como os opioides. No entanto, ainda não está claro se a incidência desse transtorno é mais alta entre anesthesiologistas em comparação com outras especialidades médicas. (FITZSIMONS, *et al.*, 2021)

De acordo com um estudo realizado nos EUA entre residentes de anesthesiologia nos anos de 1975 a 2009, durante a pesquisa 384 residentes apresentaram sinais de TUS. O ano de maior incidência ocorreu após 2003, com uma taxa de 2,87 casos por 1.000 residentes-ano. Os opioides intravenosos foram as substâncias mais comumente abusadas. Vinte e oito residentes morreram durante o período do estudo (7,3%), sendo todas as mortes relacionadas ao TUS. (WARNER, *et al.*, 2013)

São escassas na literatura evidências atualizadas sobre o consumo de opioides no cenário brasileiro, apesar disso, um estudo realizado pela Fiocruz apontou que 4,4 milhões de brasileiros já fizeram uso de forma ilícita e/ou diferente da prescrição médica. (BASTOS, *et al.*, 2017)

O Brasil não enfrenta a crise dos opioides de forma tão severa quanto os EUA, contudo a prevalência de dependência entre trabalhadores da saúde é um problema

significativo. Os anesthesiologistas representem apenas 3% a 5% dos médicos no Brasil, apesar disso possuem maior incidência de TUS e um percentual muito maior nos programas de recuperação, o que se assemelha aos Estados Unidos. (SOARES de SOUSA, *et al.*, 2021).

A equipe de saúde por possuir maior exposição a essas medicações são mais suscetíveis ao abuso e à dependência. Além disso, outros fatores como a saúde mental e alta demanda de trabalho também estão associados à essa problemática. (CAJAZEIRO, *et al.*, 2012)

Entretanto o tema é sub representado, devido ao difícil acesso a esses casos e a estigmatização do uso de substâncias que acomete esses profissionais, além da dificuldade de acesso a tratamentos adequados que contribuem para a perpetuação de um ciclo de dependência e exclusão social. Aqueles que enfrentam a dependência de opioides frequentemente enfrentam barreiras adicionais que tornam mais difícil procurar ajuda, o que resulta em taxas mais altas de mortalidade e uma piora na qualidade de vida. (SEREBRENIC *et al.*, 2021).

1.1 Objetivos gerais

Levantar dados sobre a percepção e o uso de opioides entre profissionais da saúde através de um formulário. Analisar os fatores que contribuem para o uso abusivo de opioides entre profissionais da saúde. Desenvolver conteúdos educativos que expliquem o que são opioides, suas utilizações e os riscos envolvidos.

1.2 Objetivos específicos

Explorar e divulgar as questões relacionadas ao uso abusivo de opioides, destacando suas causas e consequências, por meio da criação e produção de um perfil no Instagram.

3. METODOLOGIA

A metodologia do presente trabalho consiste na revisão bibliográfica de artigos e pesquisas retirados de sites como, SCIELO, PUBMED, Google acadêmico e órgãos como o Ministério da Saúde (MS) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Para o desenvolvimento do produto, optou-se por criar um perfil no Instagram, com foco em compartilhar informações sobre opioides e suas principais características. O conteúdo será composto por postagens informativas sobre os opioides e informações relacionadas principalmente ao tema do trabalho. Além disso, será realizado um levantamento de dados sobre o uso de opioides entre profissionais da saúde. Para isso, será desenvolvido um formulário online que será distribuído nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), Hospitais e Clínicas. O objetivo é coletar informações sobre a percepção, conhecimento e experiências desses profissionais em relação aos opioides.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 O ópio, a papoula e suas datações

No final do século XIX iniciou-se a realização dos isolamentos dos alcaloides isoquinolínicos do ópio, com isso entende-se que foi iniciada a extração de alcaloides específicos a partir do ópio, contudo, se destacam as extrações da codeína e da morfina, pois, ambos são opiáceos e se caracterizam nesse grupo por poderem ser extraídos da própria *Papaver somniferum*, a espécie de papoula da família das Papaveráceas de onde se deriva o ópio. O ópio tem sua nomenclatura derivada do hebraico, *Ophion* que é retratado no Talmude e na bíblia, porém a bíblia apresenta o ópio com outro nome, *rôsh*, sendo traduzido para português, o livro menciona o ópio como "água de fel" em Jeremias (Jer IX-15): "alimentarei este povo com absinto e darei-lhe a beber água de fel". A planta comumente conhecida como papoula pode ter evoluído de uma espécie da Ásia menor ou do mediterrâneo da espécie *Papaver setegirum*. Por mais que existem várias espécies de papoulas, as que mais produzem o ópio significativamente são as espécies *Papaver somniferum* e o *Papaver bracteatum*. O cultivo da papoula é antigo, a data mais antiga relatada por pesquisadores é de 5.000 anos atrás sendo que a primeira data conhecida pela ciência sobre o uso do ópio vem do século III a.C nos escritos de Teofrasto. O cultivo da papoula era feito pelos Sumérios que a denominavam "planta da alegria", mas registros de ópio no século XV foram encontrados em uma tumba egípcia, sendo que, ao redor de Tebas havia plantações de ópio, entretanto, a substância era conhecida como "ópio tebaico", conseqüentemente um alcaloide extraído da papoula foi nomeado de Tebaína. Ademais, há datações do ópio na Grécia antiga, em Micena no túmulo real e na ilha de Samos no VII a.C. Há também relatos do ópio relacionados as divindades gregas, como Deméter que usou o químico para dormir e esquecer de seu sofrimento após o estupro de sua filha Perséfone e Triptólemo e seus alunos no ramo do cultivo da terra que fizeram o uso da substância para dormir. Homero na odisseia cita um coquetel de ópio como "droga do esquecimento". No século XVI Paracelso, um famoso alquimista nascido na Suíça, criou um elixir para tosse, dor, insônia e diarreia. O estudioso teve esse feito ao misturar álcool, almíscar, âmbar e ópio. O elixir então foi denominado "láudano" e era vendido livremente sem receita até o século XX. Hipócrates, o pai da medicina também tem um respaldo a fazer sobre o ópio, pois diferente dos sacerdotes das Asclepiades não dizia ter alguma relação entre

ópios e efeitos mágicos no ser humano. O ópio também foi importante na sociedade romana desde o século III D.c, mas era conhecida como *lacrima Papave-ris*. Diferentemente, os árabes a chamavam de *af-yun*. (DUARTE, D. 2005)

Assim, surgiram o que conhecemos atualmente como opioides, nomenclatura esta que fora trocada demasiadas vezes, já que foram conhecidas como narcóticos, hipoalergênicos e narcoalergênicos, entretanto, se tornaram denominações equivocadas, partido da realidade onde o ópio tem em sua composição química várias substâncias que provocam sono. O termo opioide então foi proposto por Achenson e empregado as drogas com ação semelhante e derivadas da morfina. (DUARTE, D. 2005)

4.2 Opioides naturais

O pó do ópio tem 25 alcaloides em sua composição e são agrupados em 2 grupos, os derivados do fenantreno que agem sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) (DUARTE, D. 2005). Parte desse grupo são:

A morfina, nome derivado do deus grego dos sonhos, Morfeu, foi o primeiro opiáceo a ser descoberto, tal feito ocorrera a partir de análises e pesquisas de Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (1783-1841) que aos seus 21 anos, o exímio pesquisador da área da química farmacêutica em Padeborn relatou seus estudos sobre a substância retirada da papoula para o editor da "*Trommsdorffs Journal der Pharmacie*", resultante disso, suas análises foram descritas no volume 13 da revista em 1805. Todavia, em 1817 ele relatou suas observações da relação entre a morfina e os testes realizados em humanos, animais e até no próprio Friedrich. Com o sucesso das análises comprovou-se a alcalinidade da nova substância descoberta pelo cientista que se tornou o co-fundador da "química alcalina". A morfina tem 10% desses alcalóides e é conhecida por ativar o "sleeping agent", tal fato ocorre pela sensação gerada da morfina no corpo, ou seja, uma sensação como se o usuário estivesse perto da hora de dormir, logo, com muito sono. (GOERIG, M. 1991)

Já a metil-morfina, a Codeína, diferentemente da morfina foi isolada e descoberta por Jean Pierre Robiquet em 1830. Pierre fez sua pesquisa e obteve seu resultado com o objetivo de encontrar uma alternativa para o ópio bruto, apenas com fins medicinais, ela possui 0,5% dos alcaloides do ópio. (PRETO, LEONEL. 2005)

A tebaína (dimetil-morfina), foi sintetizada Pelletier e Thibouméry, em 1835 e contém 0,2% dos alcaloides do ópio. (DUARTE, D. 2005)

Já sendo o único opioide derivado da benzil-isoquinolina está a papaverina que tem 1% dos opiáceos em sua composição. A papaverina foi sintetizada em 1848 por Georg Franz Merck, ela se deriva da tirosina, um aminoácido. Chegou ao mercado em 1950, como líquido para uso como antiespasmódico. (MUSEU DO UNIVERSO DA FARMÁCIA. S,d)

4.3 Opioides semissintéticos e sintéticos

Em 1874 foi criada a heroína (diacetilmorfina) para que a mesma substituísse a morfina, pois os casos de dependência estavam vindo a tona, porém, o ato não foi nada válido tendo em vista que, a heroína tem um potencial de causar mais vício que a morfina, então esse problema se agravou cada vez mais. Assim, por ser derivada da Morfina, a heroína atua no SNC também (TRIVEDI, M. S.d). Com o avançar das pesquisas se chegou a produção de outros derivados da morfina e da tebaína, como: didromorfinona (Dilaudid), a acetil-morfina (dionina), a 6-metil-diidromorfinona (Metopon), a l-14-hidroximorfinona (oximorfam ou numorfam), meperidina (1939) derivado da fenilpiperidina e a dextromoramida (1956).

O fentanil sintetizado por Paul Janssen em 1959 e iniciado no mercado pela marca da Janssen Pharmaceutica como anestésico nos anos 60, mas já nos anos 90 foi modificado e passou a ser comercializado como transdérmico. (JUNIOR, J. 2024)

O sulfentanil posteriormente foi sintetizado pela Janssen Pharmaceutica em 1974 como seu composto semelhante, o fentanil, mas tem ação mais potente. Outros derivados são: carfentanil (1974), sufentanil (1974), lofentanil (1975) e o alfentanil (1976). Já nos anos 90 surgiu o remifentanil, um éster, diferente dos demais. (DUARTE, D. 2005)

A metadona foi criada em tempo de guerra na Alemanha nazista no final dos anos 30, mais especificamente em 1937 pelos alemães Max Bockmühl e Gustav Ehrhart. Foi inicialmente nomeada de Dolophine, do Latim "dolor' (dor) e phine, sendo assim, significa "fim da dor". Ao ser descoberta foi testada por médicos e no exército alemão, posteriormente, o estudo para a obtenção da metadona foi feito com o intuito de achar uma substância que causasse menos dependência que a morfina e a codeína. (NETO, J.O.B. S,d)

Contudo, em Nova York no ano de 1960 foi sintetizada a substância que faz parte das benzazocinas (benzomorfanos), a Pentazocina pela empresa Sterling-Winthrop Research Institute, mas o uso médico só pode ser feito em 1964. (DUARTE, D. 2005)

A oxicodeona é altamente viciante e faz várias vítimas principalmente nos EUA, mas ao redor do mundo também leva a fatalidades. Tida por muitos como o opiáceo mais perigoso do mundo e comercializado como OxyContin (1995), OxyFast ou Percocet (1999) foi sintetizada pelos alemães Martin Freund e Edmund Speyer na Alemanha nazista em 1916, sendo posteriormente comercializada como Eukodal e Dinarkon. (ORTIZ, S. 2005)

4.4 A guerra do ópio

De 1839 a 1842 foi relatada então a “Primeira Guerra do Ópio”, já que no século XIX houve uma crescente no uso do ópio para recreação. A China querendo acabar com essa crescente do uso sem moderação, mesmo sendo comum o fumo do ópio pelos chineses, mandou tropas em navios para a Europa, entretanto, seu maior comercializador, os ingleses, que traziam esse ópio da Índia e tinham muito lucro o vendendo para a China viram que tal vitória do governo chinês nessa guerra afetaria muito sua economia, sendo assim, em resposta aos navios chineses que tentavam acabar com o tráfico de ópio, os britânicos mandaram seus navios como resposta, decorrente disso, houve uma guerra entre os dois países. (CAMPINHO, P. S.d)

Os tratados desiguais como ficaram conhecidos os tratados que implicavam na obrigação do governo chinês a abrir portos para o comércio estrangeiro e o comércio do ópio conseqüentemente, não só isso, mas também ceder parte do território chinês para os europeus, sendo o território em questão Hong Kong. Dentre os tratados intitulados desiguais estão: Tratado de Nanquim, que trata sobre a abertura de portos da China e a tomada governamental de Hong Kong por parte dos ingleses, e também o tratado de Humen que impõem que os ingleses sejam julgados apenas em tribunais na Grã-Bretanha. Decorrente deste fatídico ocorrido, foi estabelecido o comércio de ópio da China com a França e os EUA. Após mais desavenças entre os chineses e os britânicos, a segunda guerra do ópio foi travada de 1856 a 1860 e em ambas as guerras os britânicos saíram vitoriosos. Dessa vez, a França entrou na guerra para defender o comércio estrangeiro na China, assim, foi assinado mais um tratado, o

tratado de Tianjin. Tratado esse considerado “desigual” também, pois beneficiava a França, a Grã-Bretanha, a Rússia e os EUA com embaixadas em Pequim, ademais, apresentava em sua escritura indenizações a serem pagas pela China. Mesmo após tantas batalhas, Pequim foi conquistada pelos britânicos e pelos franceses, fazendo com que fosse organizada a convenção de Pequim em 1860, onde o ópio seria legalizado no país, enquanto o mesmo pagaria a indenização para os países europeus envolvidos na guerra e a China não se submeteria a livre evangelização europeia cristã. (DUARTE, D. 2005)

Na própria Inglaterra foi criado o “Society for the Suppression of Opium Trade” que protestava contra o fumo do ópio. Os casos de dependência em solos europeus foram se agravando mais, fato decorrente da guerra com a China e a abertura de portos do país chinês. (DUARTE, D. 2005)

4.5 O ópio e a guerra

O Congresso dos EUA devido a tantas crises, impôs a proibição do ópio em 1905 e em 1906 e o Ato do Alimento Puro e Drogas (AAPD) impôs que todos os medicamentos tivessem rotulagem a partir daquela data. (SILVA, L. 2003)

“Ainda nos EUA, país mais afetado com o abuso de opioides, muitos soldados americanos ficaram dependentes durante a Guerra Civil, pois assim como os soldados ingleses, também usavam a substância para aguentar as situações vividas em batalhas. Soldados prussianos viveram o mesmo cenário em 1870 na guerra entre a Alemanha e a França. (CAMPINHO, P. S.d)

Do século XIX para o século XX houve o “paradoxo da heroína”, onde pensava-se como consciência popular que a heroína era menos maléfica e menos prejudicial que a morfina, porém a realidade é oposta a esse imaginário, mesmo assim essa ideia progrediu por 12 anos. (DUARTE, D. 2005)

4.6 Descoberta do sistema opioide

Com a facilidade do uso desses analgésicos e sedativos por via parental ainda no século XIX, ou seja, a possibilidade e simplicidade de se injetar o ópio diretamente no paciente, tornou maior a procura e o interesse pelo uso dos opioides na área médica, tal qual houve o aumento de seu uso abusivo. O uso abusivo ocorre pela ação de dependência que o cérebro produz quando em contato com essas substâncias.

Partindo disso, em 1973 os receptores opioides foram descobertos a partir do estudo de receptores antagonista e agonistas, então os receptores μ (mu), δ (delta) e κ (kappa) passaram a ser estudados e introduzidos na literatura. Ao passo que esses receptores foram tomando a atenção dos pesquisadores, foram descobertos os opioides endógenos, ou seja, as encefalinas, endorfinas e dinorfinas, substâncias que imitam o efeito da morfina em preparações teciduais. (TRIVEDI, M. S.d)

E como já foi citado por Sydenham em 1680, “Entre os remédios que o Todo-Poderoso achou conveniente dar ao homem para aliviar seus sofrimentos, nenhum é tão difundido e eficaz quanto o ópio” e a partir de 1973 houve a consciência do porquê.

4.7 Opioides na legislação

Passado o tempo, já no Brasil, pode-se observar políticas públicas sendo incorporadas na sociedade com a portaria nº 344, DE 12 DE MAIO DE 1988 baseada na Convenção Única sobre Entorpecentes de 1961 que retoma os opioides em seus incisos (A.a. 1998). Com a criação da portaria nº 344/98, foi possível obter um padrão para todos os medicamentos e substâncias que possuem um alto risco de causar abuso ou dependência em seus usuários, além de apresentar dados relacionados ao transporte, uso, comércio, prescrição, dispensação e produção. A portaria 344/98 divide os medicamentos de controle especial em 4 categorias sendo elas, I, II, III e IV, os opioides são encontrados na I categoria, pois apresentam um alto potencial de abuso ou dependência. (BRASIL, 1998)

Todavia, no século XXI a portaria n.º 329/2016, de 20 de dezembro de 2016 dispõem em seus artigos e parágrafos sobre o uso, a aplicabilidade, dispensação e comparticipação de medicamentos para dores crônicas não oncológicas, tanto moderadas como dores fortes (Serra, José. 2016). Na portaria Nº 46, de 20 de julho de 2021 é publicado em seu 1º parágrafo a decisão de "não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica." (PARENTE, R. 2021)

4.8 Vias de administração

As vias de administração de opioides variam sendo as mais comuns via oral (VO) e intravenosa (IV), contudo os fármacos podem ser administrados pelas vias transdérmica, retal, sublingual, subcutânea (SC), epidural, intratecal.(A.A; s.d)

A VO é de fácil administração e conveniente para o paciente, mas em contraponto tem biodisponibilidade variável devido ao metabolismo de primeira passagem hepática através do fígado antes de chegar à circulação geral. (BRITO LÍCIA MARA. 2024)

Na via transdérmica há a liberação contínua do medicamento recomendável para pacientes com dificuldades de deglutição, pois o medicamento é administrado por absorção cutânea. Porém, em contraponto tem o tempo de início de ação mais lento e variações na absorção devido a fatores como tipo de pele e localização do adesivo. (CELSO, Victor. 2020)

A IV tem início de ação rápido por gerar contato imediato com a veia e a corrente sanguínea do paciente, mas também é possível ter o controle preciso da dosagem, decorrente disso, gera a necessidade de acesso venoso e maior risco de infecções. Uma alternativa à IV é a subcutânea que é menos invasiva, porém a absorção é mais lenta comparada à via intravenosa. (CELSO, Victor. 2020)

A via retal é útil para situações que a via oral não é favorável, logo, em situações que há náuseas, vômito ou dificuldade de deglutição. Além disso, evita o efeito de primeira passagem e é absorvido diretamente pela corrente sanguínea. (CELSO, Victor. 2020)

A cavidade bucal possui uma rica rede de vasos sanguíneos, facilitando a absorção de fármacos lipossolúveis. Esses fármacos atravessam facilmente as membranas celulares e entram na circulação sistêmica sem passar pelo metabolismo hepático inicial, evitando o metabolismo de primeira passagem. Para ser eficaz pela via sublingual, o fármaco deve atuar em pequenas concentrações. (CELSO, Victor. 2020)

Epidural envolve a inserção de um cateter no espaço epidural, localizado entre o ligamento flavum e a dura mater, ou seja, ao redor da medula espinhal. (SOARES, Thais)

A Intratecal é uma técnica consiste na punção liquórica em sítio lombar na altura das vértebras L3 e L4 para que haja o acesso para administrar medicamentos às

estruturas do neuro eixo, ou seja, é administrado no líquido em torno da medula espinhal. A administração é direta, sendo eficaz para dor severa, mas o procedimento é invasivo e requer monitoramento especializado. (SOARES, Thais)

4.9 Formas farmacêuticas

Os opioides apresentam-se em diversas formas farmacêuticas, permitindo diferentes vias de administração e perfis de liberação. Por via oral como comprimidos, cápsulas e soluções líquidas. Exemplos incluem morfina, oxicodona e tramadol. Esses fármacos são frequentemente usados para o tratamento de condições de dor crônica (CHATURVEDI *et al.*, 2011). Parenterais, que incluem injeções intravenosas, intramusculares e subcutâneas. A morfina ou o fentanil são administrados desta forma para o controle da dor aguda em ambientes hospitalares (JAIN *et al.*, 2008). E transdérmicos, que fornecem liberação contínua do medicamento através da pele, como adesivos de fentanil (BENYAMIN *et al.*, 2008).

4.10 Farmacocinética e farmacodinâmica da morfina

A morfina é bem absorvida pelas mucosas, quando administrada por VO, esse medicamento é absorvido no trato gastrointestinal e apresenta aproximadamente 25% de biodisponibilidade devido ao metabolismo de primeira passagem hepática. Em contraste, quando administrada por via IV geralmente apresenta uma biodisponibilidade quase total.

Após a absorção, quando esse fármaco chega à circulação sistêmica, é necessário que ele ultrapasse a barreira hematoencefálica (BHE) para exercer seu efeito farmacológico no SNC. Em comparação com outros opioides a morfina é menos lipofílica e por isso tem uma penetração relativamente lenta. (BALTIERI, *et al.*, 2004)

Em concentrações terapêuticas, um terço da morfina presente na corrente sanguínea encontra-se ligada a proteínas plasmáticas, a fração livre é a parte que pode atravessar a BHE e se ligar aos receptores no SNC. (CHRISTRUP, 1997)

Quando considerado o metabolismo da morfina, a conjugação com o ácido glicurônico é a principal via de biotransformação. Os dois metabólitos formados em maior quantidade são o morfina-3-glicuronídeo e o morfina-6-glicuronídeo, sendo uma pequena quantidade de morfina-3,6-diglicuronídeo. Tanto o morfina-3-glicuronídeo quanto o morfina-6-glicuronídeo possuem a habilidade de atravessar a BHE, podendo

exercer efeitos clinicamente significativos. A morfina-6-glicuronídeo possui atividade analgésica de 20 a 45 vezes maior que a da morfina quando administrada via intratecal. (HOSKIN & HANKS, 1990)

A morfina é excretada principalmente pelo sistema renal, na forma de glucuronídeos. Cerca de 70-80% da dose administrada é excretada dentro de 48 horas, a maior parte disso ocorre nas primeiras 24 horas. (HOSKIN & HANKS, 1990)

4.11 Farmacocinética e farmacodinâmica da oxycodona

A oxycodona é um agonista dos receptores opioides, sua potência analgésica intravenosa é relatada como sendo 1,6 vezes maior do que a da morfina, enquanto por VO é entre 1,5 e duas vezes a da morfina oral. A oxycodona oral apresenta uma biodisponibilidade média de 60% a 87%, sendo superior à da morfina oral. Após a absorção aproximadamente 38% a 45% do fármaco liga-se a proteínas plasmáticas na corrente sanguínea, a porção livre é a capaz de atravessar a BHE sem a necessidade de um transportador ativo e exercer seu efeito farmacológico no SNC. (LUGO & KERN, 2004)

Esse fármaco por sua vez não sofre glicuronidação, ao invés disso é metabolizado no fígado via CYP3A4/5 para noroxicodona e via CYP2D6 para oximorfona. A noroxicodona tem um efeito analgésico relativamente fraco e não possui tanta afinidade pelos receptores μ quanto a oxycodona, tornando-a menos potente. Em contraste, a oximorfona possui uma afinidade maior para receptores μ e é mais potente que a oxycodona, contudo apresenta certa dificuldade em atravessar a BHE. Ambos os metabólitos serão posteriormente biotransformados em noroximorfona que não atravessa a BHE e é improvável que tenha participação na ação analgésica da oxycodona. (KINNUNEN, *et al.*, 2019)

A excreção é o processo pelo qual o organismo elimina uma substância, ocorrendo principalmente através do sistema renal, cerca de 72% da oxycodona é excretada na urina. (HUDDART, *et al.*, 2018) A meia-vida, por sua vez é o tempo necessário para que a concentração dessa substância no organismo seja reduzida pela metade. No caso da oxycodona em indivíduos com função renal normal a meia-vida é de 1,3 a 4 horas. (LUGO & KERN, 2004)

4.12 farmacocinética e farmacodinâmica do fentanil

O fentanil é altamente lipofílico, permitindo uma rápida absorção e difusão entre o plasma sanguíneo e o sistema nervoso central, ele pode ser administrado por diferentes vias para produzir efeitos, resultando em uma variedade de formas de dosagem disponíveis no mercado e administração associados ao medicamento. A biodisponibilidade oral é baixa devido ao extenso metabolismo de primeira passagem, apresentando apenas cerca de 30% de biodisponibilidade, sendo assim, não é recomendado para administração oral. Um estudo sobre o fentanil intranasal mostrou uma alta biodisponibilidade de 89% e um perfil comparável ao da administração IV. O pico mais precoce de fentanil no plasma pode ser observado dentro de cinco minutos da administração IV. Estudos indicam que 86–89% do fentanil presente no plasma está ligado à proteínas plasmáticas. (BIRD; HUHN & DUNN, 2023)

Em pessoas que usam fentanil regularmente a alta lipofilicidade pode permitir que o fentanil seja sequestrado em adipócitos ou outros tecidos, onde pode ser armazenado e, eventualmente, liberado lentamente na corrente sanguínea, o que pode afetar sua farmacocinética e duração de ação. (HUHN, *et al.*, 2020)

O fentanil é biotransformado no fígado via citocromo P450, processo em que ocorre a conversão do fentanil para norfentanil. O norfentanil possui pouca afinidade à proteínas plasmáticas, menos de 8% se liga à albumina, sendo assim é muito improvável que o norfentanil ultrapasse o fentanil nos locais de ligação. Além disso, a presença do norfentanil não deve impactar as concentrações livres de fentanil necessárias para que este exerça seus efeitos farmacológicos. O norfentanil não é o único metabólito do fentanil existem outras vias metabólicas menores, em sua maioria são considerados inativos, No entanto, é possível que alguns metabólitos tenham atividade que ainda não foi investigada. Um desses metabólitos pode exercer efeitos significativos, semelhantes a como os metabólitos da heroína, tendo efeitos neuroexcitatórios. (BIRD; HUHN & DUNN, 2023)

A eliminação do fentanil é realizada em forma de metabólitos pelo sistema renal. A metabolização ocorre em um curto período, poucos minutos após a administração IV os metabólitos tornam-se detectáveis no plasma, declinando lentamente a seguir, com uma meia-vida terminal média de 6 horas. Após 72 horas, a maior parte do fentanil original é metabolizada, cerca de 80% da dose é excretada como metabólitos na urina. (HUHN, *et al.*, 2020)

4.13 Mecanismo de ação

Todos os receptores opioides são ligados à proteína G, que faz a transmissão de neurotransmissores e hormônios. Quando os opioides se ligam a esses receptores ocorre a inibição da enzima adenilato ciclase, que é a produtora de adenosil monofosfato cíclico (AMPC) e conseqüentemente a presença intracelular de AMPC irá diminuir. Sendo assim os canais de cálcio presentes nas fendas pré-sinápticas são fechados, diminuindo a quantidade de neurotransmissores que deveriam ser liberados, fazendo assim com que o estímulo doloroso demore mais para ser transportado. (MOREIRA, 2019)

Todas as drogas de abuso possuem seu próprio mecanismo de ação, mas todas elas estão relacionadas com a ativação do sistema dopaminérgico, mais conhecido como sistema de recompensa cerebral. Esse sistema é composto por alguns componentes importantes, como o núcleo Accumbens, área tegmentar ventral, córtex pré-frontal, sistema límbico, amígdala e hipocampo, além da principal substância desse sistema a dopamina que é um neurotransmissor importante para o nosso corpo, conhecida por causar o efeito de felicidade em nosso organismo. (LUCIA, *et al.*, 2017)

4.14 Efeitos farmacológicos

Os opioides atingem seus efeitos através da interação seletiva com receptores opioides específicos no sistema nervoso central e periférico. Existem três classes principais de receptores opioides: μ , δ e κ . (PASTERNAK, 2012).

Receptores μ , os efeitos analgésicos dos opioides são predominantemente mediados por esses receptores. O agonismo nesses receptores reduz a percepção da dor e aumenta a tolerância à dor. No entanto, a ativação também está associada a efeitos adversos, incluindo depressão respiratória, constipação e euforia (YAKSH; WALLACE, 2011). Receptores δ , contribuem para efeitos analgésicos e modulação do humor. A ativação contribui para a analgesia com efeito poupador da depressão respiratória (MCNALLY; AKIL, 2002). Receptores κ , modulam a dor e evocam disforia e alucinações. A ativação é acompanhada por uma menor dependência física em comparação aos receptores μ (PASTERNAK, 2012).

4.15 Efeitos adversos

Os efeitos adversos dos opioides são variados, sendo eles sonolência, sedação - gera alteração no sono e é mais pronunciada com a morfina e menos pronunciada com meperidina e fentanil. Hiperatividade, tremores, depressão respiratória com a ação no centro respiratório bulbar que é a diminuição na sensibilidade do centro respiratório à PCO₂ a depressão respiratória é a causa mais comum de morte na intoxicação por opioides. Constipação, retenção urinária, náuseas e vômitos - associadas muitas vezes a pacientes onde tem a morfina administrada no organismo pela primeira vez onde é ativada a zona de gatilho quimiorreceptora do tronco encefálico com o componente vestibular. Elevação da pressão intracraniana, hipotensão, imunodepressão em uso prolongado, urticária, prurido local ou generalizado, broncoconstrição - os opioides são causas de ativação mastocitária (ativação dos mastócitos sem proliferação clonal) não imunomediada, ou seja, uma resposta anormal do organismo em relação a opiáceos. Ademais, opiáceos liberam histamina dos mastócitos o que gera contração muscular nos pulmões levando a sintomas de broncoconstrição em asmáticos. Contudo, há maior liberação de histamina associados ao uso de meperidina e morfina administrada por IV, mas o fentanil, o tramadol e o remifentanil não geram essa liberação de histamina, por tanto, o uso é seguro para asmáticos. Choque anafilático - o recomendado é que o paciente solicite ajuda e que seja removido o agente causal para então posteriormente o atendimento inicial ser realizado de acordo com as diretrizes do suporte básico e avançado de vida. Dependência - necessidade física e psicológica de administrar o opioide. Há também um rebote dos efeitos agudos do opioide como hiperventilação, hipertermia, diarreia, dores musculares, vômitos, bocejos, calafrios, arrepios, ansiedade e hostilidade, intoxicação aguda, miose, depressão respiratória e coma. Então o tratamento é feito com naloxona, opioide antagonista de todos os receptores opioides.

Com usos contínuos de opioides apresenta-se a tolerância no organismo do paciente, ou seja, há a necessidade de doses cada vez maiores para que haja o mesmo efeito terapêutico. A tolerância ocorre mais rapidamente quando há doses grandes administradas a intervalos curtos. A tolerância se apresenta em vários graus de efeito. Alto: analgesia, euforia que é mediada pelos receptores μ e equilibrada conseqüentemente pela disforia gerada pelos receptores κ , obnubilação

mental, sedação, depressão respiratória, anti-diurese, náuseas, vômitos, supressão da tosse. Moderado: Bradicardia. Mínimo ou nenhum: miose, constipação e convulsões. (KATZUNG, B. 2010) Contudo, uma baixa dose de morfina pode provocar uma parada respiratória em um indivíduo não tolerante, entretanto, uma dose muito maior do opioide em 2-3h pode não provocar depressão respiratória significativa em um indivíduo com tolerância máxima aos opioides.

4.16 Indicações e contraindicações

Os opioides são indicados para o tratamento da dor moderada à intensa, especialmente em casos em que a dor não responde a analgésicos não opioides, as principais indicações incluem dores agudas, pós-operatória, trauma e dor relacionada ao câncer (PERGOLIZZI *et al.*, 2008). Dores crônicas, usada quando o paciente está em estágio terminal, como câncer ou outras condições em que a dor não pode ser controlada por outros meios (MANCHIKANTI *et al.*, 2010). E cuidados paliativos, para melhorar a qualidade de vida em pacientes com doenças terminais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

O uso de opioides pode ser contraindicado ou prescrito com cautela em diversas condições como doenças respiratórias crônicas, como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), devido ao risco de depressão respiratória (BENYAMIN *et al.*, 2008). Insuficiência renal que altera o metabolismo e a eliminação dos opioides, aumentando o risco de toxicidade (COHEN *et al.*, 2017). Histórico de abuso de substâncias, pois pacientes com histórico de dependência em drogas, podem estar em maior risco de desenvolver dependência dos opioides (AMERICAN SOCIETY OF ADDICTION MEDICINE, 2015). E gravidez, que devido ao seu uso durante a gestação pode causar efeitos adversos ao feto (BENYAMIN *et al.*, 2008).

4.17 Farmacovigilância

A farmacovigilância, que basicamente consiste em monitorar e prevenir efeitos colaterais de medicamentos, é fundamental quando falamos sobre a segurança no uso de opioides. Esses medicamentos são amplamente usados para tratar dores moderadas a severas, sendo muito eficazes no alívio da dor, mas também trazendo riscos sérios como dependência, abuso e overdose. Nos últimos anos, o uso excessivo e, muitas vezes, inadequado desses remédios, tanto em tratamentos

médicos quanto de forma recreativa, levou a uma crise de saúde pública, especialmente em países como os Estados Unidos. Nesse cenário, a farmacovigilância tem um papel essencial para reduzir esses riscos e garantir que os opioides sejam prescritos de forma mais segura.

Os opioides incluem tanto medicamentos prescritos, como morfina, oxicodona e fentanil, quanto drogas ilícitas, como a heroína. Eles atuam no sistema nervoso central, bloqueando a dor, mas também podem causar efeitos graves, como depressão respiratória, constipação e um alto potencial de abuso. De acordo com VOLKOW *et al.* (2019), o uso prolongado de opioides pode levar à tolerância, dependência física e psicológica, além de aumentar o risco de overdose fatal. A Organização Mundial da Saúde (OMS) destaca que a farmacovigilância é essencial para identificar e prevenir efeitos adversos, especialmente em grupos mais vulneráveis, como idosos e pessoas com várias condições de saúde.

A crise dos opioides, que se agravou nas últimas duas décadas, mostrou o quanto é urgente ter um sistema eficaz de farmacovigilância. Durante esse período, as prescrições de opioides aumentaram muito, muitas vezes com a falsa ideia de que eram seguros para uso prolongado no tratamento da dor crônica. A falta de controle sobre os efeitos colaterais e a prescrição mais frouxa desses remédios acabaram contribuindo para o aumento de dependências e mortes por overdose (KOLODNY, *et al.*, 2015). A farmacovigilância é essencial nesse contexto, pois permite identificar sinais precoces de uso indevido de opioides e tomar medidas rápidas para evitar consequências mais graves. Ferramentas como o Sistema de Notificação de Eventos Adversos da FDA (FAERS) e o VigiBase, da OMS, fornecem dados importantes para identificar padrões de abuso e ajustar as políticas de prescrição, promovendo o uso racional desses medicamentos (FDA, 2020).

Nos últimos anos, diversas estratégias foram adotadas para melhorar o controle sobre o uso de opioides. Entre elas, estão os programas de monitoramento de prescrições, o desenvolvimento de opioides com menor potencial de abuso e campanhas para conscientizar tanto os profissionais de saúde quanto o público em geral. Além disso, diretrizes mais rígidas de prescrição, como as do CDC (Centers for Disease Control and Prevention), foram fundamentais para diminuir os riscos de dependência e overdose (DOWELL, *et al.*, 2016). Outra medida importante foi a implementação de sistemas de alerta precoce que conseguem detectar padrões de abuso antes que o problema se espalhe. O uso de análises preditivas também está

ganhando espaço, ajudando a prever e reduzir os riscos associados aos opioides (FDA, 2020).

Diante da seriedade da crise dos opioides, a farmacovigilância se mostra uma ferramenta indispensável para garantir o uso seguro desses medicamentos. Ela permite identificar rapidamente os problemas, monitorar práticas de prescrição inadequadas e implementar estratégias eficazes para prevenir o abuso. Fortalecer os sistemas de farmacovigilância e criar políticas públicas rigorosas são passos fundamentais para enfrentar essa crise e garantir que os opioides sejam usados de forma mais consciente e segura.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa foi respondida por 96 participantes, sendo que 84,4% eram mulheres e 15,6% eram homens (**Gráfico 1** – Apêndice A). Em relação à faixa etária, 34,4% dos participantes tinham entre 30 e 39 anos, 29,2% estavam na faixa de 40 a 49 anos, 29,2% tinham entre 18 e 29 anos, e 7,3% tinham mais de 50 anos (**Gráfico** – Apêndice A). Quanto ao tempo de atuação na área da saúde, 22,9% atuavam há menos de um ano, 34,4% tinham entre 1 a 4 anos de experiência, 17,7% estavam na faixa de 5 a 9 anos e 25% atuavam há mais de 10 anos (**Gráfico 3** – Apêndice A).

Em relação à automedicação, 94,8% dos participantes afirmaram já ter feito uso de medicamentos sem orientação médica, enquanto 5,2% não fizeram uso (**Gráfico 4** – Apêndice A). Quando questionados sobre os riscos à saúde associados à automedicação, 99% dos participantes acreditaram que ela representa um risco, e 1% não viam risco (**Gráfico 5** – Apêndice A).

Sobre o uso de medicamentos opioides, 70,8% dos participantes nunca utilizaram esses medicamentos, 22,9% já haviam feito uso, e 6,3% não souberam responder (**Gráfico 6** – Apêndice A). Para os que usaram opioides, 19,8% utilizaram por menos de 1 mês, 3,1% usaram de 1 a 5 meses, e 3,1% usaram por mais de 3 anos (**Gráfico 7** – Apêndice A). O medicamento mais utilizado foi o tramadol, com 21,9% dos participantes mencionando seu uso, seguido pela codeína (6,3%) e pela morfina (3,1%) (**Gráfico 8** – Apêndice A).

Em relação aos motivos para o uso de opioides, 22,9% dos participantes indicaram que o utilizaram devido à dor intensa, 2,1% devido à dor crônica e 6,3% devido a doenças inflamatórias (**Gráfico 9** – Apêndice A). Após o uso de opioides, 28,1% relataram melhora nos sintomas, enquanto 4,2% não notaram melhora (**Gráfico 10** – Apêndice A). No entanto, 12,5% dos participantes experimentaram efeitos colaterais após o uso de opioides, 17,7% não perceberam efeitos adversos, e 3,1% não souberam informar (**Gráfico 11** – Apêndice A). Além disso, 4,2% dos participantes relataram que precisaram aumentar a dose dos opioides utilizados, enquanto 29,2% não precisaram ajustar a dosagem (**Gráfico 12** – Apêndice A).

A partir dos resultados obtidos é possível fazer algumas observações. Os dados indicam que a automedicação é uma prática comum entre os profissionais da saúde, com 94,8% dos participantes afirmando já terem se automedicado, isso se deve especialmente na área da saúde, devido ao conhecimento prévio sobre

medicamentos e a disponibilidade desses produtos. No entanto, 99% dos participantes reconhecem os riscos à saúde associados a essa prática. Em relação ao uso de opioides 22,9% dos profissionais relataram já ter utilizado esses medicamentos, em contraponto 70,8% relatou nunca ter feito uso dessas substâncias, sugerindo que entre os participantes da pesquisa o uso não é generalizado.

O medicamento mais utilizado foi o tramadol, seguido pela codeína e morfina, especialmente em contextos de dor intensa, o que considerando o contexto clínico da profissão, onde os profissionais frequentemente enfrentam situações de dor severa devido ao estresse físico e emocional, não é incomum. No entanto, o uso desses medicamentos sem uma avaliação médica pode ser um indicativo de automedicação, o que é preocupante, pois pode levar ao uso inadequado e se torna suscetível ao abuso dessas substâncias.

O dado de que 4,2% dos participantes precisaram aumentar a dose dos opioides utilizados é algo relevante, pois sugere que uma pequena, parte dos profissionais pode estar desenvolvendo tolerância aos medicamentos. O aumento da dose, em muitos casos, pode ser um sinal de uso excessivo e possível dependência, o que caracteriza o abuso de substâncias. Além disso, 28,1% dos participantes relataram melhora nos sintomas após o uso de opioides, enquanto 4,2% não perceberam qualquer efeito.

O diagnóstico de transtorno por uso de opioides é realizado quando o indivíduo apresenta pelo menos 2 dos seguintes critérios durante um período de 12 meses: uso excessivo e por um longo período, dificuldade em controlar o uso, e o desejo constante de consumir a substância. Além de sinais de tolerância e abstinência. (DSM-V-TR, 2014)

A definição de dependência se baseia em um conceito principal, de que um indivíduo irá se relacionar com uma substância química, podendo gerar consequências físicas, químicas e sociais para o usuário. A OMS classifica a dependência química como a interação de um indivíduo vivo com compostos químicos, mas sempre considerando a sua reutilização, podendo ser tanto para sentir os efeitos causados no corpo e/ou para suprir a necessidade de tal composto no organismo. (MACHADO, 2018)

A dependência química é caracterizada pelo uso compulsivo e contínuo de uma substância, que leva o indivíduo a se envolver com ela de forma repetitiva e muitas vezes sem controle. A dependência pode se manifestar de duas formas principais:

- A dependência física é a necessidade de consumir uma substância para evitar sinais de desconforto que surgem com a falta da droga. Isso ocorre devido à adaptação do corpo, que ajusta seus mecanismos de homeostase, levando a tolerância e a necessidade de consumo contínuo da substância e, posteriormente, à abstinência quando a substância é retirada.
- Dependência psicológica refere-se ao desejo intenso e à necessidade de consumir a substância para alcançar sensações de prazer ou aliviar desconfortos emocionais e psicológicos, mesmo sem necessidade física.

Essas duas formas de dependência estão intimamente ligadas aos processos químicos que ocorrem no cérebro. Quando estimulado por uma sensação prazerosa, a concentração de dopamina no núcleo accumbens que é responsável por funções emocionais, motivacionais entre outras, aumenta consideravelmente. (ARAUJO, 2018) Com o uso de drogas a quantidade de dopamina liberada pelos neurônios dopaminérgicos é extremamente alta, sendo assim com a liberação de dopamina no organismo o sinal de alegria levado pelo neurotransmissor contribui significativamente para que a busca pela droga se torne cada vez mais provável. (LUCIA, *et al.*, 2017)

O sistema dopaminérgico se divide em dois importantes sistemas o mesolímbico e o mesocortical, o mesolímbico é composto pelos neurônios dopaminérgicos, além de levá-los para outras partes do cérebro o mesmo é responsável pela fissura, memória e às emoções ligadas à estímulos prazerosos. O sistema mesocortical é composto pela área tegmental ventral, o córtex pré-frontal, giro do cíngulo e pelo córtex orbitofrontal, tal sistema desempenha funções de atenção, memória, regulação da atividade cognitiva, emocional, impulso e tomada de decisão. (LUCIA, *et al.*, 2017)

O consumo excessivo de substâncias tem em comum a capacidade de ativar diretamente o sistema de recompensa do cérebro que é um conjunto de estruturas cerebrais que motivam comportamentos, liberando dopamina. Em vez de estimular o sistema de recompensa por meio de comportamentos naturais, as drogas de abuso acionam diretamente essas vias, gerando um efeito artificial. (ARAUJO, 2018)

Os opioides atuam diretamente no sistema de recompensa essas substâncias se ligam a receptores específicos no sistema nervoso central, principalmente os receptores μ isso provoca uma liberação intensa de dopamina. Com o uso contínuo o

cérebro se adapta, reduzindo a produção natural de dopamina e tornando os receptores menos sensíveis, o que leva o indivíduo a tolerância e posteriormente se a administração do fármaco for suspensa pode gerar episódios de abstinência. (TAVARES, *et al.*, 2021)

De acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana (DSM-V-TR) a tolerância é definida pela necessidade de quantidades progressivamente maiores para atingir a intoxicação ou efeito desejado e pelo efeito acentuadamente menor com o uso contínuo da mesma quantidade do fármaco. Já a abstinência refere-se a um conjunto de sintomas que ocorrem após a interrupção ou redução do uso de uma substância. Sendo ambos critérios para o diagnóstico do TUS. (DSM-V-TR, 2014)

Profissionais da área da saúde com transtorno por uso de opioides frequentemente obtêm as substâncias através de prescrições para si mesmos, de desvio de suprimentos farmacêuticos ou extravio de medicamento receitado para pacientes. O estresse é dos fatores que incitam as primeiras experiências do uso de drogas no ambiente de trabalho, seguido pelas comorbidades psiquiátricas como ansiedade, depressão e SB. (FERNANDES, *et al.*, 2017)

A utilização das mídias sociais para divulgação e conscientização dos medicamentos opioides para a sociedade é um tópico importante a ser abordado. A presença da automedicação, falta de acesso à informação e dados errôneos é algo muito comum atualmente, por esse motivo se fez necessário a criação de um Instagram que desempenha a função de um meio rápido de comunicação e de fácil acesso, voltado não somente para profissionais, como para população em geral.

5. CONCLUSÃO

A falta de uso moderado de opioides por profissionais da saúde é um problema notório. Embora o cenário atual no Brasil não seja tão alarmante em comparação a outros países no que diz respeito ao abuso de medicamentos derivados do ópio, é fundamental promover a conscientização em nível nacional e reforçar a fiscalização em ambientes de trabalho de agentes da saúde para evitar o crescimento de casos semelhantes.

A metodologia empregada neste estudo não permitiu identificar o uso abusivo dessas substâncias entre os participantes. No entanto, observou-se a prática de automedicação, que, por não ser acompanhada adequadamente, pode resultar no aumento das doses administradas, o que pode ser um fator de iniciação ao uso abusivo e ao vício, mesmo entre pacientes que são profissionais capacitados e possuem conhecimento sobre medicações.

Além disso, a bibliografia global e diversos artigos destacam o abuso de opioides entre agentes da saúde, com fatores como o fácil acesso e a rotina de trabalho sendo frequentemente citados. Contudo, na investigação proposta, o uso abusivo, ou seja, não moderado, não foi explicitamente identificado. Dado o impacto desse tema, seria relevante adotar outras metodologias para aprofundar a pesquisa e se obter resultados que possam corroborar com as pesquisas encontradas na literatura.

6. APÊNDICE A - GRÁFICOS DA PESQUISA

Gráfico 1 – Distribuição de gênero entre os participantes.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

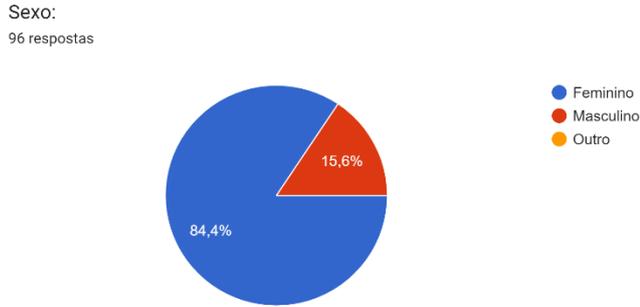


Gráfico 2 – Faixa etária dos participantes.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

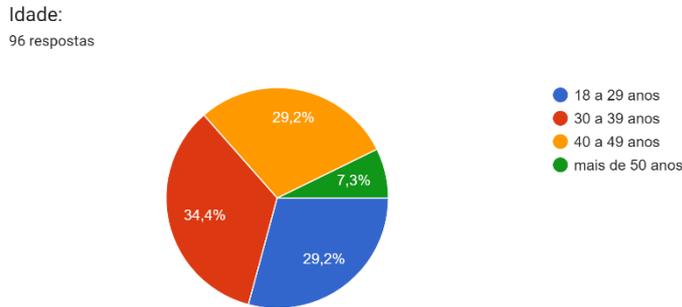


Gráfico 3 – Tempo de atuação na área da saúde dos participantes.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

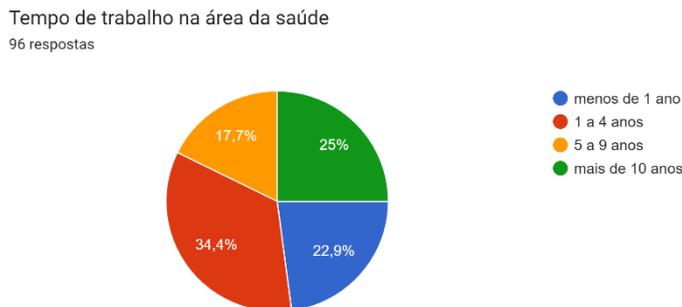


Gráfico 4 – Percentual de participantes que já realizaram automedicação.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

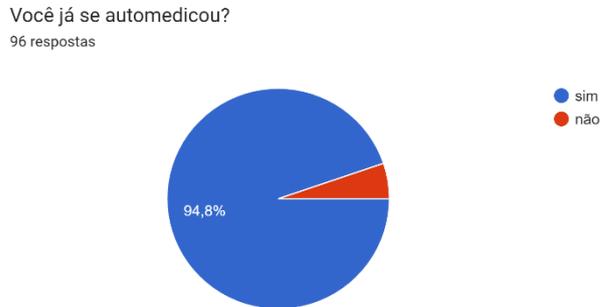


Gráfico 5 – Percepção dos riscos da automedicação entre os participantes.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

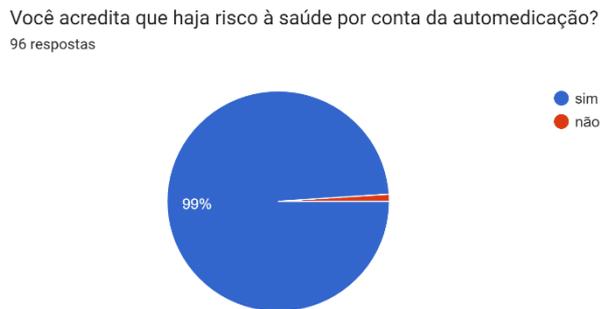


Gráfico 6 – Uso de medicamentos opioides pelos participantes.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

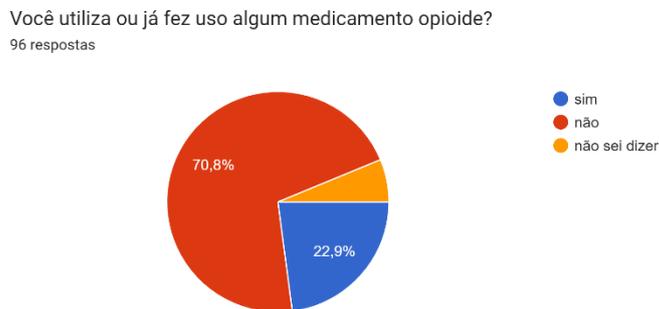


Gráfico 7 – Duração do uso de medicamentos opioides entre os participantes.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Há quanto tempo você usa ou por quanto tempo usou esse(s) medicamento(s)?
96 respostas

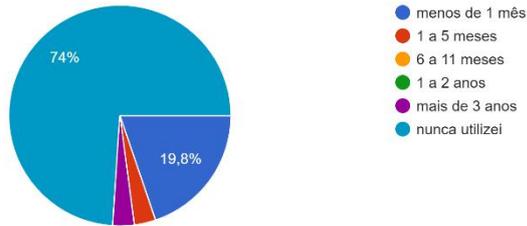


Gráfico 8 – Principais medicamentos opioides utilizados pelos participantes.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Qual nome do(s) medicamento(s) utilizados? (caso nunca tenha feito uso, responda "nunca utilizei")
96 respostas

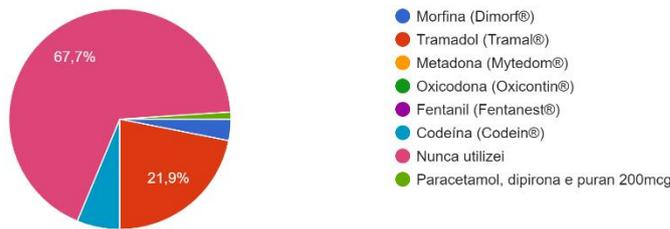


Gráfico 9 – Motivos para o uso de opioides pelos participantes.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Qual foi o motivo que levou você a tomar esse(s) medicamento(s)? (caso nunca tenha feito uso, responda "nunca utilizei")
96 respostas

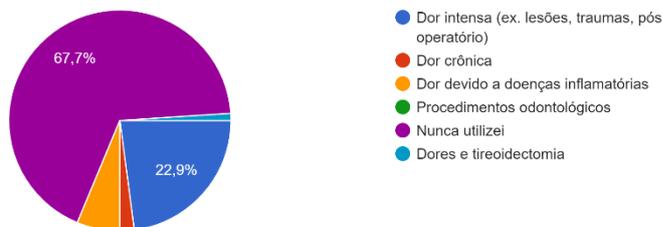


Gráfico 10 – Percepção de melhora após o uso de opioides pelos participantes.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Depois que você começou a tomar este(s) medicamento(s), houve melhora nos sintomas?
96 respostas

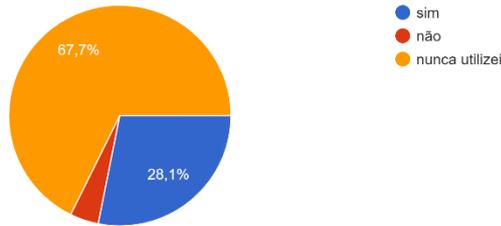


Gráfico 11 – Percepção dos efeitos colaterais pelos participantes.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Depois que você começou a tomar este(s) medicamento(s), houve efeitos colaterais?
96 respostas

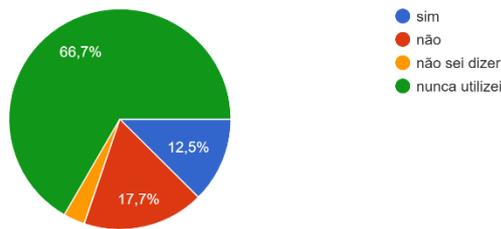
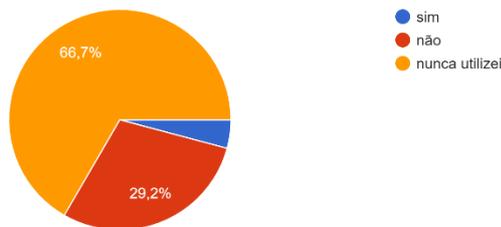


Gráfico 12 – Ajuste de dose de opioides pelos participantes.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Você já precisou aumentar a dose desse(s) medicamento(s)?
96 respostas



7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A.A; Manual MSD. Analgésicos opioides. S.D. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/tabelas/analgésicos-opioides>. Acesso em: 09 set. 2024.

ALVES, H.N.P.; SURJAN, J.C.; NOGUEIRA-MARTINS, L.A.; MARQUES, A.C.P.R.; RAMOS de PAULA, S.; LARANJEIRA, R.S. Perfil Clínico e Demográfico de Médicos com Dependência Química. Revista da Associação Médica Brasileira. Volume 51, Edição 3, 2005. Páginas 139 – 143.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V-TR), 2014. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=QL4rDAAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=pt-BR&source=gbs_vpt_read#v=onepage&q&f=false Acesso em: 22 out. 2024.

ARAUJO, S.P; AS BASES NEUROBIOLOGICAS E BIOCORTAMENTAIS DA DEPENDENCIA QUÍMICA E A ATUAÇÃO DO PSICOLOGO COGNITIVO COMPORTAMENTAL NO TRATAMENTO DE ABUSO DE SUBSTÂNCIAS. 2018. <https://www.conic-semesp.org.br/anais/files/2018/1000001506.pdf>> Acesso dia: 16/09/2024

BALTIERI, D. A.; STRAIN, E. C.; DIAS, J. C.; SCIVOLETTO, S.; SCIVOLETTO, S.; NICASTRI, S.; JERÔNIMO, C.; ANDRADE, A. G. de. Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil. Braz. J. Psychiatry 26 (4), dez 2004. doi.org/10.1590/S1516-44462004000400011

BASTOS F.I.P.M.; VASCONCELLOS M.T.Ld.; De BONI R.B.; REIS, N.Bd.; COUTINHO C.F.dS. III Levantamento Nacional Sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira. ICICT/FIOCRUZ, 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/34614>. Acesso em: 19 de jun. 2024

BIRD E. H.; HUHN, A. S.; DUNN, K. E. Fentanyl Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion (ADME): Narrative Review and Clinical Significance Related to Illicitly-Manufactured Fentanyl. J Addict Med. 2023 17 de maio;17(5):503–508. DOI: 10.1097/ADM.0000000000001185

BRAGANÇA, L.A.R.; RANGEL, D. Analgésicos Opioides. Universidade Federal Fluminense, 2017. Disponível em: <https://farmacoclinica.uff.br/wp-content/uploads/sites/237/2020/08/5-Opioides-2018.pdf>. Acesso em: 11 ago. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 19 maio 1998. Seção 1, p. 8-43.

BRITO; L. M. UFSC. Preparo e Administração de Medicação por Via Oral. 2014. Disponível em: http://www.hu.ufsc.br/documentos/pop/enfermagem/assistenciais/ME_DICACAO_FLUIDOTERAPIA/MEDICACAO_ORAL.pdf. Acesso em: 09 de Set de 2024

CAJAZEIRO, J., BICALHO, D., ARRUDA, A., LOPES, T., & GOMEZ, R. Toxicologia e Profissionais de Saúde: Uso Abusivo e Dependência. Belo Horizonte. 2012. 5 p.

CAMPINHO, P. "A Reinvenção do Império Português: Macau e a Primeira Guerra do Ópio, 1839-1842". [S.d]. Disponível em: https://cabodostrabalhos.ces.uc.pt/n20/documentos/7_Regina_Campinho.pdf. Acesso em: 21 de Jun de 2024.

CELSONO, Victor. Farmacologia Básica e Clínica. Vias de Administração. 2020 Disponível em: Vias de Administração – Farmacologia Básica e Clínica. Acesso em: 09 set. 2024.

CHRISTRUP LL. Morphine Metabolites. *Acta Anesthesiol Scand.* 1997;41(1 Pt 2):116-22. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1997.tb04625.x

CRF-SP. "PORTARIA Nº 344, DE 12 DE MAIO DE 1998". 12 de Maio de 1998. Brasil. Acesso em: <https://www.crfsp.org.br/noticias/7886-fiscalizacao-parceira-7.html>. Data de acesso: 21 de junho de 2024.

DOWELL, D., HAEGERICHT, T. M., & CHOU, R. (2016). CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA*, 315(15), 1624-1645. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1464>

DUARTE, D.F. Uma Breve História do Ópio e dos opioides. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. Volume 55 Nº 1 Páginas 135 – 146. 2005.

FERNANDES, M.A.; SILVA, J.S.; VILARINHO J.O.V.; SEABRA, L.O.; FEITOSA, C.D.A. Uso de substâncias psicoativas por profissionais de saúde: Revisão Integrativa. *SMAD, Rev. Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog. out.-dez.* 2017;13(4):221-231 DOI: 10.11606/issn.1806-6976.v13i4p221-231

FITZSIMONS, M.G.; RICE, M.J.; BAKER, K. Drug Testing in Anesthesia: "Prevention and Protection" or "Major Risk for Minimal Gain. *Anesthesia & Analgesia* 132(3):p 916-919, 2021. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005350

GOERIG M.; am ESCH, J.S. "Friedrich Wilhelm Adam Sertürner: dem Entdecker des Morphins zum 150. Todestag". *Geschichte der Anästhesie*. *AINS*. 26(08). Pag. 492-498. Dezembro de 1991. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2007-1000624?device=mobile&innerWidth=412&offsetWidth=412>. Data de acesso: 15 de Jun de 2024.

GOZZANI, J. "Opióides e Antagonistas". *Sociedade Brasileira de Anestesiologia*. 1994. Vol. 44 : Nº 1, p. 65-73. Disponível em: <https://bjan->

sba.org/article/5e498bc60aec5119028b47c6/pdf/rba-44-1-65.pdf . Acesso em: 21 de Jun de 2024.

GROND S.; SABLITZKI A. Clinical Pharmacology of Tramadol. *Journal of Drug Assessment*, Volume 43, pages 879–923, (2004). DOI: 10.2165/00003088-200443130-00004. Acesso em: 09 de set 2024.

HOSKIN, P.J.; HANKS, G.W. Morphine: pharmacokinetics and clinical practice. *Br J Câncer*.1990; 62(5):705-7. DOI: 10.1038/bjc.1990.363.

HUDDART, R.; CLARKE, M.; ALTMAN, R.B; KLEIN, T.E. PharmGKB summary: oxycodone pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2018;28(10):230-237. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000351. Acesso em: 09 de set 2024.

HUHN, A. S; HOBELMANN, G. J.; OYLER, G. A.; ESTIQUE, E. C. Protracted renal clearance of fentanyl in persons with opioid use disorder. *Drug and Alcohol Dependence* Volume 214, 1 September 2020, 108147. DOI:10.1016/j.drugalcdep.2020.108147

JUNIOR, J. Fentanil: conheça a droga que matou Prince. *Sanarmed*. 04 de Maio de 2024. Disponível em: <https://sanarmed.com/fentanil-conheca-a-droga-que-matou-prince-colunistas/>. Acesso em: 21 de Jun de 2024.

KATZUNG, B.G. *Farmacologia Básica e Clínica*. 10^a ed. Rio de Janeiro: Artmed/McGraw-Hill, 2010

KINNUNEN, M.; PIIRAINEN, P.; KOKKI H.; LAMMI, P.; KOKKI, M. Updated Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oxycodone. *Journal of Drug Assessment*, Volume 58, pages 705–725, (2019). doi.org/10.1007/s40262-018-00731-3. Acesso em: 09 de set 2024.

KOLODNY, A.; COURTWRIGHT, D.T.; HWANG, C.S.; KREINER, P.; EADIE, J.L.; CLARK, T.W.; ALEXANDER, G.C. The prescription opioid and heroin crisis: a public health approach. *Annual Review of Public Health*, (2015) 36, 559-574. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031914-122957>. Acesso em: 09 de set 2024.

LUCIA, O.S.F.M; KLESSLER, F.P.F; FLORINA, P.B.C; POSSA, A.K. SUPERA: Efeitos de substâncias psicoativas. 2017. https://www.supera.org.br/wp-content/uploads/2021/04/SUP13_modulo2_reduzido.pdf> Acesso dia: 15/09/2024

LUGO, R.A.; KERN, S. E. The Pharmacokinetics of Oxycodone. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, Vol. 18(4) 2004. DOI: 10.1300/j354v18n04_03. Acesso em: 09 de set 2024.

MACHADO, M.L. A dependência química entre os profissionais da saúde: uma revisão integrativa. 2018. Disponível em: <https://revistanursing.com.br/index.php/revistanursing/article/view/2321/2854> Acesso em: 21 de jun de 2024.

MARTINS R.E.C.; ZEITOUNE R.C.G. As condições de trabalho como fator desencadeador do uso de substâncias psicoativas pelos trabalhadores de enfermagem. Escola Anna Nery, Revista de Enfermagem. Vol. 11 (4). Dezembro de 2007.

MUSEU DO UNIVERSO DA FARMÁCIA. PAPAVERINA. Disponível em: <https://museudouniversodafarmacia.com.br/acervo/moleculas-da-natureza/papaverina/>. [S.d]. Acesso em: 21 de Jun de 2024.

NETO, J.O.B.; GARCIA, M.A.; GARCIA, J.B.S. Revisitando a metadona: farmacocinética, farmacodinâmica e uso clínico. Revista dor. 16 (1), 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/Wn4vdHJL3hrZgv6XrJZk9Rj/?lang=pt#> Acesso em: 21 jun de 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Sobredosis de opioides. 29 ago. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose>. Acesso em: 17 jun. 2024.

ORTIZ, J.S. Oxycodone. Revista de la Sociedad Española del Dolor. vol.12. no.8. 2005. Madrid. Disponível: em:https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1134-80462005000800007&script=sci_arttext. Acesso em: 21 de Jun de 2024

PARENTE, R. "PORTARIA Nº 46, DE 20 DE JULHO DE 2021". Ministério da Saúde. 20 de Jul de 2024. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/saps/2021/prt0046_21_07_2021.html. Acesso em: 21 de Jun de 2024.

PERNICIOTTI, P.; SERRANO, C. V.J; GUARITA, R. V.; MORALES, R. J.; ROMANO, B. W. "Síndrome de Burnout nos profissionais da saúde: atualização sobre definições, fatores de risco e estratégias de prevenção. Revista da SBPH. Vol. 23. São Paulo. Jun de 2020. Data de acesso: 09 de Jun de 2024

PIOVEZAN, M.; SOUSA, B.M.; e-SILVA, C.da.; de ASSIS, C.C.; BONIN, J.P.P.; CAPOBIANCO, J.G.P. Uso e prescrição de opioides no Brasil: revisão integrativa. Brazilian Journal of Pain. 5 (4), 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/Jm6K9zDwJtH64GFkX5BNbhg/?format=html&lang=pt#> Acesso em: 21 de jun de 2024.

PRETO, LEONEL. Do ópio à metadona: a história dos opiáceos. In I Congresso de Saúde de Bragança. Na Rota da Promoção da Saúde. Bragança: Instituto Politécnico de Bragança. 2005. p. 1-5. Disponível em: <https://bibliotecadigital.ipb.pt/handle/10198/2905>. Acesso em:21 de Jun de 2024.

Quimioterapia intratecal: o que é e quando usar. Revista Abrale, São Paulo, 2022. Disponível em: <https://revista.abrale.org.br/saude/2022/12/quimioterapia-intratecal-o-que-e-e-quando-usar/>. Acesso em: 11 ago. 2024.

RANG, H.P., Dale, M.M., RITTER, J.M., FLOWER, R.J., Henderson, G. Farmacologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012

REICHEMBACH MITSY TÂNIA. et. Al. Revista Brasileira de Enfermagem. "Administração de medicamentos por via subcutânea: convenção ou controvérsia para a enfermagem?". 2005. Disponível em: a19.pmd (scielo.br). Acesso em: 09 de Set de 24.

REZENDE JUNIOR, W.R.O.; CANTELLI, M.N.; SILVA, E.; BELCAVELLO, M.P. A EPIDEMIA SILENCIOSA: COMPREENDENDO A CRISE DE INTOXICAÇÃO POR OPIOIDES. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, [S. l.], v. 10, n. 11, p. 1559–1567, 2024. DOI: 10.51891/rease.v10i11.16610.

ROSSI, Roger *et al.* Dependência de opioide em pacientes com dor crônica. Ver Dor [online]. 2021, vol.22, n.1, pp. 68-74. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/vLYDQVjYkXdfjPpvTDvdZsk/>.

SEREBRENIC, F. *et al.* Postmortem qualitative analysis of psychological, occupational, and environmental factors associated with lethal anesthetic and/or opioid abuse among anesthesiologists: case series. Brazilian Journal of Anesthesiology, v. 71, n. 4, p. 317–325, jul. 2021.

SERRA, José. "PORTARIA Nº 3.916, DE 30 DE OUTUBRO DE 1998". Ministério da Saúde. 30 de Out de 1998. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html. Acesso em: 21 de Jun de 2024.

SILVA, A.C.; HARTER, R.G.; ROTENBERG, L. Percepção de risco de adoecimento por COVID-19 e depressão, ansiedade e estresse entre trabalhadores de unidades de saúde. Cadernos de saúde pública. v. 38 n. 3 (2022)

SILVA, L.L. "A QUESTÃO DAS DROGAS NAS RELAÇÕES INTERNACIONAIS". FUNDAÇÃO ALEXANDRE DE GUSMÃO. 2003, Brasília. Disponível em: https://funag.gov.br/biblioteca-nova/produto/loc_pdf/381/1/questao_das_drogas_nas_relacoes_internacionais:_uma_perspectiva_brasileira_a . Acesso em: 21 de Jun de 2024.

SOARES DE SOUSA, G., FITZSIMONS, M. G., MUELLER, A., QUINTÃO, V. C., & MARQUEZ SIMÕES, C. (2021). Abuso de Drogas entre Anestesistas no Brasil: Um Inquérito Nacional. Revista Brasileira de Anestesiologia, Volume 71, Edição 4. Páginas 326-332.

SOARES, T.A.; OLIVEIRA, L.R.; BRACARENCE, C.F.; COSTA, N.S.; MORAES-SOUZA, H.; CONTIM, D. Quimioterapia intratecal: percepções e significados atribuídos por pacientes com câncer hematológico. Revista de Enfermagem UERJ, Rio de Janeiro, v. 27, e44294, 2019. DOI: <https://doi.org/10.12957/reuerj.2019.44294>. Acesso em: 11 ago. 2024.

SOUZA, B., RODRIGUES K., MACEDO, K., Os Facilitadores do Consumo Abusivo de Opioides por Profissionais da Saúde no Ambiente Hospitalar. Belo Horizonte. 2023. 15p.

TAVARES, C. F.; BARBOSA, A. G. L.; SACRAMENTO, B. O.; dos ANJOS, T. L.; DIAS, J. P. Prevalência do uso de substâncias psicoativas por estudantes de medicina de uma escola da Bahia. *Revista de Medicina (São Paulo)*, v. 100, n. 6, p. 544-553, nov.-dez. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v100i6p544-553>. Acesso em: 19 out. 2024.

MOREIRA, L. G. Tolerância e dependência farmacológica: Conceitos e Mecanismos em Opioides e Benzodiazepínicos. UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul). 2019. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/249855>. Acesso em: 19 de set de 2024

TRIVEDI, M.; SHAIKH, S.; GWINNUTT, C. FARMACOLOGIA DOS OPIÓIDES (PARTE 1). Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Brasil. [S.d] Pag. 1-5. Disponível em: <https://tutoriaisdeanestesia.paginas.ufsc.br/files/2013/03/Farmacologia-dos-opi%C3%B3ides-parte-1.pdf> . Acesso em: 21 de Jun de 2024

WARNER, D.O; BERGE, K.; SUN, H.P.; HARMAN, A.; HANSON, A.; SCHROEDER, D.R. Substance Use Disorder Among Anesthesiology Residents, 1975-2009. *JAMA-Journal Of The American Medical Association*. V. 310, n. (21), p. 2289-2296, 2013. DOI:10.1001/jama.2013.281954.