

## OPIOIDES: TOXICIDADE E EFEITOS INDESEJADOS

### OPIOIDS: TOXICITY AND UNWANTED EFFECTS

Helaine Sinezia Pinto Campos<sup>1</sup>  
Jordelly Nicoli de Oliveira<sup>2</sup>  
Natália Araújo Arcanjo<sup>3</sup>  
Nayra Margarida Gonçalves de Oliveira<sup>4</sup>  
Tatiane Cristina Toledo de Oliveira Rosa<sup>5</sup>  
Luiz Fernando Alves dos Reis<sup>6</sup>

**RESUMO:** O termo opiáceos aplica-se a substâncias originalmente obtidas a partir do ópio. Essas substâncias podem ser sintetizadas em laboratórios e nesses casos, são chamadas de opioides. Os opioides agem como agonistas ou antagonistas dos receptores opioides, localizados geralmente no Sistema Nervoso Central e no sistema periférico. Estima-se que há entre 12 a 21 milhões de usuários de opioides no mundo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) ressalta que, cerca de 70 mil pessoas morrem anualmente em consequência de overdose causada por opioides. O uso abusivo de opioides produz um quadro de intoxicação. A dependência consiste na necessidade do aumento da dose e frequência para se obter um efeito desejado. O desenvolvimento de tolerância aos opioides pode ser elucidado através de mecanismos neurológicos de adaptação aos receptores, uma vez que gradualmente se tornam menos sensíveis à estimulação. O profissional farmacêutico tem como função direcionar para que esses fármacos sejam usados de forma segura.

**PALAVRAS-CHAVE:** Opioides, Intoxicação, Tolerância, Dependência, Assistência Farmacêutica.

**ABSTRACT:** The term opiates applies to substances originally obtained from opium. These substances can be synthesized in laboratories and in these cases, they are called opioids. Opioids act as opioid receptor agonists or antagonists, usually located in the Central Nervous System and the peripheral system. It is estimated that there are between 12 to 21 million opioid users in the world, the World Health Organization (WHO) points out that about 70 thousand people die annually as a result of overdose caused by opioids. The abuse of opioids produces a picture of intoxication. Dependence is the need to increase the dose and frequency to obtain a desired effect. The development of tolerance to opioids can be elucidated through neurological mechanisms of adaptation to receptors, since they gradually become less sensitive to stimulation. The pharmaceutical professional's role is to direct these drugs to be used safely.

**KEYWORDS:** Opioid, Intoxication, Tolerance, Dependence, Pharmaceutical Assistance.

---

<sup>1</sup> Acadêmica do 10º período de Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga. [helainesinezia@yahoo.com.br](mailto:helainesinezia@yahoo.com.br)

<sup>2</sup> Acadêmica do 10º período do curso de Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga. [jordellynicoli1@gmail.com](mailto:jordellynicoli1@gmail.com)

<sup>3</sup> Acadêmica do 10º período do curso de Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga. [nataaliaraujo25@hotmail.com](mailto:nataaliaraujo25@hotmail.com)

<sup>4</sup> Acadêmica 10º período de Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga. [nayra.g.olivira@hotmail.com](mailto:nayra.g.olivira@hotmail.com)

<sup>5</sup> Acadêmica do 10º período do curso de Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga. [tatianectorosa@gmail.com](mailto:tatianectorosa@gmail.com)

<sup>6</sup> Graduado em Biomedicina pela Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC), Microbiologista pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC MINAS), Imagiologia pela Universidade Nove de Julho - SP, Tomografia e medicina nuclear pelo Instituto Centro de Imagem e Saúde (CIMAS)-SP, Docente do curso de Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga. [luizinhofr@hotmail.com](mailto:luizinhofr@hotmail.com)

## INTRODUÇÃO

O termo opiáceos aplica-se a substâncias originalmente obtidas a partir do ópio. O ópio é extraído através do látex decorrente da incisão na cápsula da *Papaver somniferum L. (Papaveraceae)*, uma planta conhecida popularmente como Papoulas. Os opiáceos incluem os alcaloides vegetais naturais como morfina, codeína, tebaína, e outros derivados semissintéticos como a heroína, classificada como droga ilícita. Essas substâncias podem ser sintetizadas em laboratório, nesses casos, são chamadas de opióides, análogos das endorfinas produzidas pelo organismo para controlar a dor (NEVES, 2016).

Os opióides agem como agonistas ou antagonistas dos receptores opióides específicos pré-sinápticos ou pós-sinápticos, localizados geralmente no Sistema Nervoso Central e no sistema periférico. São empregados para o tratamento de dor aguda pós-operatória e politraumatizados, para indivíduos com extensas queimaduras, dores crônicas, manejo da dor relacionada ao câncer. Ademais, são indicados no tratamento de dependentes químicos, tanto na terapia de manutenção quanto na desintoxicação (KATZUNG; TREVOR, pág. 533, 2017).

Estima-se que há entre 12 a 21 milhões de usuários de opióides no mundo. De acordo com a OMS (2014), 70 mil pessoas morrem por ano em consequência de overdose causada por opióides. Nos Estados Unidos da América, no ano de 2010, aproximadamente 16.650 indivíduos morreram devido à prescrição de medicamentos preparados com ópio (MELO *et al.*, 2020).

A demanda mundial de opióides está centralizada basicamente nos países da América do Norte, Europa Ocidental e Oceania. Embora essas regiões do mundo possuam apenas 17% da população mundial, elas consomem 92% da morfina disponível em todo o planeta. Acredita-se que nessas regiões há prescrição desproporcional de opióides e como resultado, altos índices de dependência e overdose (CALÔNIGO, 2020).

No Brasil, a utilização mais habitual destes medicamentos são para dor crônica e, segundo informações de dados da Agência Nacional de Saúde (ANVISA, 2015), a quantidade de prescrições médicas de opióides vendidos entre 2009 e 2015 no Brasil teve um salto de 465%, crescendo de 8,28 a 44,25 a cada 1000 pessoas em um intervalo de 6 anos (MELO *et al.*, 2020).

Apesar do evidente valor clínico dos opioides no tratamento farmacológico da dor moderada a severa, este conjunto de compostos está também ligado a diversos problemas sociais e para a saúde dos consumidores, devido à sua toxicidade e grande potencial de dependência (NEVES, 2016).

Pretende-se através do presente trabalho fornecer informações a respeito do uso medicinal e/ou abusivo de opioides, a toda equipe multidisciplinar de saúde e aos pacientes, pontuando suas consequências para o indivíduo, pois embora sejam analgésicos eficientes podem ocasionar fenômenos como tolerância, síndrome de abstinência e dependência. Por ser um tema de preocupação para a saúde pública, é necessário estimular a realização de pesquisas clínicas e epidemiológicas.

Utilizou-se como recurso metodológico a pesquisa bibliográfica nas bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Google Acadêmico, Única cadernos acadêmicos/periódicos e livros disponibilizados na biblioteca da Faculdade Única de Ipatinga, através das palavras-chaves: Opioides, Intoxicação, Tolerância, Dependência, Assistência Farmacêutica.

## **HISTÓRIA DO ÓPIO**

O conhecimento a cerca do ópio é de origem antiga, a primeira descrição do cultivo da papoula foi realizada pelos Sumérios onde era nomeada como “planta da alegria”, por volta de cinco mil anos atrás. Além disso, há indícios da presença dessa substância em registros da história Egípcia e Grega (PEREIRA; ANDRADE; TAKITANE, 2016).

Foi a partir dos romanos, entretanto, que a propriedade analgésica do ópio passou a ser reconhecida, recebendo o simbolismo de sono e morte para aquela civilização. Os árabes o utilizavam associado a outras substâncias, como anestésico inalatório em procedimentos cirúrgicos. Na América, soldados do exército dos Estados Unidos incentivavam o uso para tratamento de dores durante o período da Guerra da Independência (PEREIRA; ANDRADE; TAKITANE, 2016).

O primeiro uso de ópio com finalidade terapêutica data de 3 a.C, a Papoula, o opioide mais antigo, foi utilizado para tratar uma diarreia (COSTA; CALVO, 2017).

No ano de 1806, a morfina foi isolada pela primeira vez pelo farmacêutico Adam Sertürner. Inicialmente, a morfina era empregada na forma pura por via parentérica com a finalidade de tratar a dor. Esse foi o ponto de partida para o desenvolvimento de diversos analgésicos opióides semissintéticos na medicina (NEVES, 2016).

## OPIOIDES

O termo opioide descreve todos os compostos que atuam nos receptores de opioides. Os opioides incluem agonistas integrais, agonistas parciais e antagonistas. O grupo dos agonistas integrais incluem a maioria das drogas semelhantes a morfina, todas possuem alta afinidade pelos receptores  $\mu$  (mu ou mi) e, em geral, menor afinidade pelos receptores  $\kappa$  (kappa) e  $\delta$  (delta) (BICCA *et al.*, 2012).

Os agonistas integrais, são os fármacos opioides que possuem efeito analgésico mais eficiente, no entanto, são os mais perigosos à saúde. Isto se deve ao fato de causarem possível depressão do sistema nervoso central e, conseqüentemente, sedação excessiva e depressão respiratória (HENRIQUE; SILVA, 2014).

Os agonistas parciais demonstram uma mistura similar de ações agonistas e antagonistas, são exemplos a nalorfina e a metadona. Os bloqueadores dos efeitos dos opioides, são conhecidos como antagonistas, entre eles destacam-se a naloxona e naltrexona. No quadro 1 são apresentados alguns fármacos agonistas e antagonistas (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, pág. 483, 2012).

### Quadro 1: Apresentação de alguns fármacos agonista opioides e antagonistas

<b>AGONISTAS</b>	<b>ANTAGONISTAS</b>
Etorfina	Naloxona
Fentanila	Naltrexona
Hidromorfona	Diprenorfina
Levorfanol	Flunaltrexamina
Metadona	Naloxanazina
Morfina	Naltrindol
Sufentalina	Naloxona benzoil-hidrazona

Fonte: BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, pág. 483-484, 2012

O mecanismo de ação dos opioides acontece por meio de sua ligação a receptores específicos ligados à proteína G, que se encontram no cérebro e em regiões da medula espinal envolvidas na transmissão e na modulação da dor. Alguns efeitos são mediados por receptores opioides presentes nas terminações nervosas sensitivas periféricas (KATZUNG; TREVOR, pág. 531, 2017).

A eficácia de um pró-fármaco depende da quantidade do metabólito ativo formado. A codeína, por exemplo, um dos opioides mais usados em todo mundo, é um pró-fármaco que é convertido no seu metabólito ativo morfina pela enzima CYP2D6 (KRAYCHETE; SIQUEIRA; GARCIA, 2014).

Os opioides apresentam potente ação analgésica, com ação sedativa e ansiolítica. Outros prováveis efeitos são euforia, disforia e alucinações, além de depressão respiratória e supressão do reflexo da tosse. Apesar dos mínimos efeitos cardiovasculares, os opióides podem levar à bradicardia e hipotensão. Náuseas e vômitos são efeitos colaterais comuns, bem como miose. A liberação de histamina pela morfina pode causar rash, prurido e broncoespasmo em pacientes suscetíveis. Pode causar tolerância e dependência (BRINHOSA; NERONE, 2013).

Os fármacos opioides compõem as drogas de preferência para o tratamento da dor aguda pós-operatória, para indivíduos com extensas queimaduras, politraumatizados, dores crônicas e no tratamento de dependência ou desintoxicação por opioides (BICCA *et al.*, 2012).

A OMS preconiza o uso sequencial de fármacos para analgesia segundo o esquema da escada analgésica. Consiste em iniciar com analgésicos simples ou anti-inflamatórios não hormonais. Se não há controle da dor, evolui-se para a combinação de analgésicos com opioides fracos (tramadol ou codeína). Se com o segundo passo não há melhora da dor, muda-se para o terceiro, ou seja, o uso de analgésicos simples em associação com opioides fortes (morfina, metadona, oxicodona, citrato de fentanila) (RABELO; BORELLA, 2013).

O uso de opioides não é justificado em casos de dores de baixa intensidade e sem complicações. Sendo necessária a prescrição de opioides, deve-se priorizar aqueles que tem menor potencial de causar abuso e dependência, em relação aos opioides com maior potencial (BOEHM *et al.*, 2018).

A dependência é mais frequente com opioides de ação e pico rápidos, que causam mais sedação e euforia. Acredita-se que a dependência ocorra devido a uma combinação de fatores que incluem a predisposição genética, perfil psicológico, contexto sócio-cultural e exposição ao fármaco (NASCIMENTO; SAKATA, 2011).

Atualmente no Brasil há diferentes formulações e concentrações de opioides. São eles: Codeína comprimidos de 30 e 60mg, solução oral 3mg/ml e ampolas com 30mg/ml; Tramadol comprimidos e cápsulas de ação rápida e lenta 50 e 100mg, gotas 100mg/ml e ampolas de 50 e 100mg; Morfina comprimidos de 10 e 30 mg, capsulas de liberação lenta de 30, 60 mg e 100mg, solução oral de 10mg/ml e ampolas de 2 e 10mg; Metadona comprimidos de 5 e 10 mg e ampolas de 10 mg; Oxycodona comprimidos de liberação lenta 10, 20 e 40 mg; Buprenorfina transdérmica de 5, 10, 20mg e Citrato de Fentanila transdérmico 12.5, 25, 50, 75 e 100 mcg. Há ainda opioides como Codeína e Tramadol em associação com paracetamol (WIERMANN et al 2014).

Para todas as vias de administração, deve-se respeitar um esquema de administração baseado em horário regular, determinado pelas características farmacocinéticas do medicamento e avaliado constantemente pela eficácia da analgesia e pela presença de eventuais efeitos indesejáveis (HENRIQUE; SILVA, 2014)

A prescrição de opioides no Brasil é regulamentada pela ANVISA/Ministério da Saúde através do regulamento técnico sobre medicamentos e substâncias que estão sujeitos a controle especial pela portaria nº344, de 12 de maio de 1998. Os opioides fazem parte do grupo de substâncias entorpecentes que exige e regulamenta a notificação da receita: Codeína, Dextropropoxifeno, Tramadol, Oxycodona e a Buprenorfina transdérmica pertencem Lista A2 e são dispensados mediante a apresentação e retenção de receita branca. Morfina, Metadona e Citrato de Fentanila transdermico, fazem parte da lista A1 e são prescritos em receituário Tipo A amarelo (PORTARIA nº344, 1998).

Em 3 de setembro de 2002, através da Portaria GM/MS 1.587 ocorreu uma revisão da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que incluiu os opióides morfina, metadona e codeína no Programa de Medicamentos

Excepcionais, garantindo a disponibilização gratuita e ampliação do acesso para a população (PORTELA; MODENA, 2018).

## **TOXICIDADE E EFEITOS INDESEJADOS**

De acordo com PEREIRA, ANDRADE, TAKITANE (2016) entre 18% e 41% dos pacientes que recebem derivados de opio evoluem para o abuso da substância.

O uso abusivo de opioides produz um quadro de intoxicação, caracterizado por sedação, euforia e miose (excetuando meperidina, que causa midríase). A intoxicação acidental ocorre em indivíduos com baixa tolerância à substância, em associação a outras drogas ou a uma variação abrupta da dose (KATZUNG; TREVOR, pág. 542, 2017).

Entre as principais interações medicamentosas com opioides, destaca-se o grupo de sedativos hipnóticos, os antipsicóticos e os inibidores da MAO, que podem alterar a farmacocinética dos opioides (HENRIQUE; SILVA, 2014).

Quando ocorre o agravamento dos sintomas de intoxicação, os pacientes devem receber os cuidados necessários para evitar uma possível overdose, que se caracteriza pelos sintomas: bradicardia acentuada, miose pronunciada, inconsciência, depressão respiratória, convulsões, coma e morte. (PEREIRA, ANDRADE, TAKITANE; 2016).

Segundo Neves, (2016) para o tratamento de intoxicação, o fármaco naloxona, antagonista de opioide, deve ser administrado imediatamente. A naloxona atua inibindo competitivamente a ligação do agonista opioide, revertendo de forma parcial ou total os efeitos induzidos pelos opioides, deve-se iniciar com uma dose mínima e se for necessário ir aumentando de acordo com a resposta do paciente, dependendo sempre da situação clínica.

A naloxona tem um período curto de meia-vida, portanto ainda há risco de acontecer algum efeito rebote da intoxicação, por esta razão é aconselhado ao paciente a permanência no hospital durante um período de observação, mesmo após a ausência dos sintomas (PEREIRA, ANDRADE, TAKITANE; 2016).

## TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA

A dependência é normalmente acompanhada de tolerância, sendo um fenômeno comum dos opioides. Consiste na necessidade do aumento da dose e da frequência para se obter um efeito desejado. O desenvolvimento de tolerância pode ser elucidado através de mecanismos neurológicos de adaptação aos receptores, uma vez que gradualmente se tornam menos sensíveis à estimulação. A readaptação do metabolismo, a distribuição da droga e a variabilidade individual estão igualmente envolvidos no desenvolvimento de tolerância (NEVES, 2016).

A dependência é o resultado da adaptação dos mecanismos homeostáticos, como consequência do consumo crônico, que podem variar entre os diferentes opioides utilizados, normalmente associados a opioides agonista  $\mu$  totais, como morfina e a heroína. A administração contínua de opioides provoca alterações nos sistemas biológicos e, como consequência, o organismo estabelece um novo estado de equilíbrio, adaptando-se à presença do composto (NEVES, 2016).

A síndrome de abstinência surge com o aparecimento de sinais e sintomas de acordo com a tabela 1. O número e a intensidade destes, consistem em grande parte, do grau da dependência física que se desenvolveu. Normalmente com duração de 7 a 10 dias (METRI, PORTUGAL; 2013).

**Tabela 1: Sinais e sintomas da síndrome de abstinência de opioides**

---

<b>6 – 12h</b>	Lacrimação, rinorreia, sudorese, bocejo
<b>12–14h</b>	Irritabilidade, piloereção, sono agitado, fraqueza, midríase, tremores, anorexia e espasmos musculares
<b>36 – 72h (pico da síndrome)</b>	Ansiedade, taquicardia, midríase, insônia, hipertensão, câibras, anorexia severa, calafrios, arrepios, espirros, náuseas e vômitos, hiperventilação, cólicas abdominais e dores musculares.

---

Fonte: NEVES, 2016.

Para o tratamento da dependência, a retirada dos opioides pode ser feita por meio da diminuição progressiva na dosagem da medicação usada ou pela troca por um opioide de longa ação. Em caso de dependência por heroína, pode ser feita a mudança da droga por metadona, um opioide de longa ação, que é empregado por um período maior ou por muitos anos (BICCA et al., 2012).

É significativo destacar que este tipo de tratamento deve estar associado com outra terapia, como, grupos de ajuda mútua, psicoterapias ou suporte psicossocial (METRI, PORTUGAL; 2013).

## **ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

A problemática do uso irracional de medicamentos pode trazer sérias consequências, uma delas está associada com o risco de intoxicações. Muitas vezes, isso estabelece a causa de internações hospitalares e expansão da mortalidade, causando um impacto significativo nos gastos com saúde. (ARRAIS; SOUSA; ZANNIN, 2013).

É indispensável a orientação sobre o medicamento prescrito, seja quanto às suas indicações e objetivos terapêuticos, quanto a forma correta da sua utilização através das dosagens e intervalos entre as tomadas, intensificando a necessidade de adesão ao tratamento como um dos fatores decisivos para obtenção de resultados positivos (SANTOS et al., 2017).

Direcionar para que esses fármacos sejam usados de forma segura é uma das funções do profissional farmacêutico. E, para isso é recomendado que o profissional gerencie melhor seu tempo, não se limitando apenas as atividades administrativas e dando maior ênfase as atividades clínicas, como na avaliação da prescrição analgésica. Se necessário, o prescritor deverá ser comunicado sobre a incompatibilidade visualizada na prescrição realizada ao paciente (RABELO; BORELLA, 2013).

Ao combinar seus conhecimentos e habilidades, o farmacêutico em conjunto com toda equipe multidisciplinar, pode construir um plano abrangente e ajustar as dosagens para permitir uma melhor terapia farmacológica, ao mesmo tempo que os riscos de Interações Medicamentosas (IM) e Reações Adversas ao medicamento (RAM) diminuem. Uma comunicação eficiente é essencial para o

sucesso do plano terapêutico e melhoria na qualidade de vida do paciente (RODRIGUES; OLIVEIRA, 2016).

Ademais, é relevante orientar aos pacientes em uso crônico quanto à chance de aparecimento de tolerância e o risco de abstinência caso haja uma interrupção abrupta do opioide. É fundamental uma análise contínua do quadro algico e dos efeitos associados ao uso do opioide (RIBEIRO; COSTA, 2015).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O uso de opioides apresenta uma dualidade significativa, pois ao mesmo tempo que beneficia o usuário no controle da dor, pode acarretar fenômenos como tolerância, dependência física e outros efeitos adversos que tornam preocupante a sua utilização. Apesar do seu uso ser indispensável, deve haver um controle de forma eficiente, quanto a sua prescrição, administração, posologia e, direcionando para que esses fármacos sejam usados de forma racional e segura. É necessário estimular as pesquisas clínicas e epidemiológicas em torno do tema, baseando-se em evidências, por ser uma questão de preocupação para a saúde pública.

## REFERÊNCIAS

ARRAIS, Paulo Sérgio Dourado; SOUSA, Iane Franceschet; ZANNIN, Marlene. **Gestão da Assistência Farmacêutica**. Universidade Federal de Santa Catarina Campus Universitário 88040-900 Trindade – Florianópolis – SC, 2013.

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

BOEHM, Adriane Batista; SALOMÃO, Daniel; BAUMER, Janaina Duarte; DELATORRE, Louise Domeneghini Chiaradia; LEMES, Perla Marcon. **Diretriz de Tratamento Farmacológico da Dor nos Pronto Atendimentos**. Secretaria da Saúde, JOINVILLE – SC 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde/SNVS. Portaria nº344 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, 31 de dez. de 1998.

BRINHOSA, Maria Eduarda Dias; NERONE, Gabriela. **Farmacologia dos Opióides (PARTE 2)**, tradução autorizada do ATOTW #67 Hospital Governador Celso Ramos, Brasil. Correspondências para sba@sba.com.br, 2013.

BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Bjorn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. AMGH Editora Ltda. Décima segunda edição (Páginas 483-484) 2012.

CALÔNIGO, Marco Antônio Marchetti. **Dificuldades sociais, legais e burocráticas para prescrição de opioides**. UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO” FACULDADE DE MEDICINA. Botucatu, 2020.

COSTA, Leandra Moreira; CALVO, Fabrício. **Uso de fármacos opioides no tratamento da dor**. Saber Científico, Porto Velho, V., n., p. – , mês./mês. 2017.

HENRIQUE, Danielle de Mendonça; SILVA, Lolita Dopico da. O uso seguro de opioides em pacientes queimados: fundamentando o cuidado de enfermagem. **Revista Brasileira de Queimaduras**. 2014;13(1):6-10.

KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia Básica e Clínica**. Décima terceira edição. AMGH Editora Ltda, (Páginas: 531-542) 2017.

KRAYCHETE, Durval Campos; SIQUEIRA, José Tadeu Tesseroli de; GARCIA, João Batista Santos. Recomendações para uso de opioides no Brasil: Parte II. Uso em crianças e idosos. **Revista Dor**, São Paulo, v. 15, n. 1, p. 65-69, Mar. 2014. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-00132014000100065&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132014000100065&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 22 de setembro de 2020. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20140015>.

MELO, Andressa Piva de; FUJII, Yásmin Wakiko Higaki; RANGEL, Marcel Pereira; NISHIDA, Fernanda Shizue. **RETIRADA DE OPIOIDES: uma revisão bibliográfica.** Braz. J. of Develop., Curitiba, v. 6, n. 9, p. 67098-67112, sep. 2020. ISSN 2525-8761

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

NASCIMENTO, Daiana Ciléa Honorato; SAKATA, Rioko Kimiko. Dependência de opióide em pacientes com dor crônica. **Revista Dor**, São Paulo, v. 12, n. 2, pág. 160-165, junho de 2011.

NEVES, Joana Raquel dos Santos. **Análise toxicológica de opióides em contexto forense.** Universidade Fernando Pessoa Faculdade Ciências da Saúde Porto, 2016.

PEREIRA; Mariana de Moura, ANDRADE; Letycia de Paiva; TAKITANE; Juliana: Evolução do uso abusivo de derivados de ópio. **Saúde, Ética & Justiça.** 21(1):12-7. 13. 2016.

PORTELA, Francine Rosa; MODENA, Celina Maria. Pacientes com Câncer Avançado: o Acesso aos Opioides e demais Medicamentos para Controle da Dor. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2018; 64(2): 195-201

RABELO, Mari Lisa; BORELLA, Márcio Luis Lima: Papel do farmacêutico no seguimento farmacoterapêutico para o controle da dor de origem oncológica. **Revista Dor.** São Paulo, jan-mar;14(1):58-60, 2013.

RIBEIRO, Heide de Sousa Silva; COSTA, Josiane Moreira: Acompanhamento farmacoterapêutico de idosos em uso de analgésicos opioides em um hospital de ensino. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo** v.6 n.1 18-23 jan./mar 2015.

RODRIGUES, Maria Cristina Soares; OLIVEIRA, Cesar de. Interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos em polifarmácia em idosos: uma revisão integrativa. **Revista Latino-Americana de Enfermagem** 2016;24:e2800.

SANTOS, Sandna Larissa Freitas dos; PESSOA, Cinara Vidal; ALVES, Hérick Hebert da Silva; BORGES, Romênio Nogueira; BARROS, Karla Bruna Nogueira Torres. O papel do farmacêutico enquanto promotor da saúde no uso racional de antibióticos. **Revista Saúde e Ciências online.** Campina Grande, PB, v.6,n.1,p.79-88, 2017.

WIERMANN, Evanius Garcia; DIZ, Maria del Pilar Estevez; CAPONERO, Ricardo; LAGES, Paulo Sérgio Moraes; ARAÚJO, Carolina Záu Serpa de; BETTEGA, Roberto Teixeira de Castro; SOUTO, Andreza Karine de Barros Almeida. Consenso Brasileiro sobre Manejo da Dor Relacionada ao Câncer. < **Revista Brasileira de Oncologia Clínica** < Vol. 10, no 38 < outubro / novembro / dezembro < 2014.