

## Artigo de revisão

# Crise dos opioides e gerenciamento eficaz de sua dependência: Uma revisão bibliográfica

*Opioid crisis and effective management of its dependency: A literature review*

**Ana Gabriela Poppe Gicovate<sup>1</sup>, Arthur Leal Prestes Marins<sup>1</sup>, Leticia Oliveira Barreto<sup>1</sup>, Miguel de Lemos Neto<sup>2</sup>, Marta Cristina da Cunha Rodrigues<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Acadêmico no Curso de Graduação em Medicina – Faculdade de Medicina de Campos

<sup>2</sup> Professor no Curso de Graduação em Medicina – Faculdade de Medicina de Campos

<sup>3</sup> Professora do Departamento de Farmacologia e Psicobiologia –  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Autor correspondente: Ana Gabriela Poppe Gicovate  
Contato: [anaggicovate@gmail.com](mailto:anaggicovate@gmail.com)

### Palavras-chave:

Analgésicos Opioides.  
Dependência de Ópio.  
Síndrome de Abstinência  
a Substâncias.  
Tolerância a  
Medicamentos.

### Keywords:

Drug Tolerance.  
Opioid Analgesics.  
Opium  
Dependence.  
Withdrawal  
syndrome.

## RESUMO

Os fármacos opioides são substâncias derivadas do ópio, princípio ativo oriundo da papoula (*Papaver somniferum*) e são principalmente utilizados para o tratamento de dores agudas, de forte intensidade, e crônicas; oncológicas e não oncológicas. Essas substâncias atuam nos receptores *Mu*, *Kappa* e *Delta* e tem como mecanismo farmacológico a superativação desses receptores por meio do aumento da disponibilidade de neurotransmissores e enzimas associadas à modulação da via mesolímbica de recompensa. A retirada abrupta de fármacos opioides tem como comum desfecho a síndrome de abstinência, caracterizada por sintomas como vertigem, hipotensão, sonolência, rebaixamento do nível de consciência e agitação psicomotora. O presente estudo tem como objetivo evidenciar os mecanismos fisiológicos e farmacológicos relacionados à síndrome de retirada e possíveis alternativas terapêuticas para minimizar a incidência e os efeitos deste quadro, bem como aspectos históricos, sociais e econômicos implicados no desenvolvimento da atual crise dos opioides, tendo como finalidade a conscientização geral para melhorias da perspectiva social e médica sobre o uso abusivo de fármacos opioides.

## ABSTRACT

*Opioid drugs are substances derived from opium, the active ingredient of the poppy plant (Papaver somniferum), and are mainly used for the treatment of acute and chronic severe pain, both oncologic and non-oncologic. These substances act on the Mu, Kappa, and Delta receptors and their pharmacological mechanism involves the overactivation of these receptors by increasing the availability of neurotransmitters and enzymes associated with the modulation of the mesolimbic reward pathway. Abrupt withdrawal from opioid drugs commonly leads to withdrawal syndrome, characterized by symptoms such as dizziness, hypotension, drowsiness, decreased level of consciousness, and psychomotor agitation. This study aims to highlight the physiological and pharmacological mechanisms related to withdrawal syndrome and possible therapeutic alternatives to minimize its incidence and effects. It also explores historical, social, and economic aspects implicated in the development of the current opioid crisis, with the purpose of raising general awareness for social and medical improvements regarding the abusive use of opioid drugs.*

Recebido em:

20/08/2021

Aprovado em:

17/06/2023

Publicado em:

30/06/2023



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons. Os usuários têm permissão para copiar redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e também para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com, propositos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

## INTRODUÇÃO

O ópio e seus derivados são empregados como sedativos e analgésicos desde a antiguidade. Nos tempos remotos, o ópio era utilizado tanto para finalidades terapêuticas quanto para fins recreativos, e estudos sugerem que a maioria dos povos antigos não apenas tinha conhecimento como fazia uso de tal substância, tendo como exemplo imagens arqueológicas que sugerem a utilização do ópio por assírios, árabes, egípcios, gregos, romanos, chineses e persas<sup>1</sup>. A partir do século XIX, foram isoladas as substâncias que constituem o ópio, iniciando-se com a morfina em 1803, codeína em 1832 e papaverina em 1848. Com essas descobertas, ocorreu uma crescente substituição do ópio por essas substâncias para fins terapêuticos (analgesia e contra diarreia)<sup>2</sup>.

Apesar do Brasil apresentar uma taxa de prevalência do uso de opioides relativamente baixa, a síndrome de dependência de opioides é uma condição cada dia mais presente no cenário mundial, impactando significativamente na morbimortalidade por dependência química nos últimos anos<sup>3</sup>. Os receptores opioides (*Mu*, *Kappa* e *Delta*) podem ser identificados por todo o sistema nervoso, sendo os receptores *Delta* mais encontrados nos núcleos pontinos, amígdalas, bulbo olfatório, córtex cerebral profundo e neurônios sensitivos periféricos. Os receptores *kappa*, por sua vez, estão localizados majoritariamente no hipotálamo, na substância cinzenta periaquedutal, na substância gelatinosa da medula espinal e nos neurônios sensitivos periféricos. Quanto aos receptores *Mu*, além de serem encontrados no córtex cerebral, tálamo e medula, também se situam no trato gastrointestinal<sup>1</sup>.

O uso de fármacos opioides no Brasil tem aumentado gradativamente e são notáveis os benefícios do uso de fármacos opioides para o tratamento de quadros álgicos, especialmente em casos de dor crônica e oncológica. Entretanto, os fármacos dessa classe são comprovadamente responsáveis por causar grande dependência, tornando de suma importância o conhecimento

do profissional de saúde sobre o manejo e conduta em casos de tolerância e/ou dependência associadas a essas substâncias. No ano de 2019, foi emitido um alerta pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com base em uma notificação da *Food & Drug Administration* (FDA), no qual era desaconselhada a descontinuação abrupta de fármacos opioides para pacientes que fizeram tratamento por um período prolongado visando a evitar sintomas relacionados à dependência física causada por tais fármacos<sup>4</sup>.

A dor crônica, persistente por mais de três meses e que atinge mais de 1/3 (um terço) da população brasileira, é a porta de entrada para os analgésicos à base de ópio. No país, o desenvolvimento crescente desse mercado traz em seu bojo um viés obscuro para a população – a iminência de uma possível epidemia de dependentes, a exemplo da que se alastrou da América (EUA). Em contrapartida, foi o apogeu das farmacêuticas responsáveis pelos medicamentos com base em algum opiáceo, que rechaçadas por uma tardia tomada de consciência americana, foram em busca de mercados mais acessíveis, como é o caso do Brasil.

## MATERIAL E MÉTODO

Este estudo teve como base o monitoramento da dependência do uso de opioides como medicamentos para alívio da dor e o papel do mercado na sua disseminação. Foram utilizadas as bases de dados Google Acadêmico, Pubmed e livros durante o intervalo de junho a agosto de 2021. Foram incluídos artigos que abordam o assunto em questão de acordo com as definições de dependência pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V). Esta foi definida por um conjunto de sinais e sintomas em decorrência do uso indiscriminado, compulsivo e prolongado de substâncias opioides sem orientação médica ou em casos de prescrição médica em que o opioide é usado em doses muito acima da quantidade necessária. Os artigos que apresentaram duplicidade e/ou não se enquadraram

no objetivo proposto foram excluídos.

O presente estudo tem como objetivo reunir informações sobre o tema para elucidar e alertar sobre uma epidemia de dependência aos opioides.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram localizados 184 artigos, sendo excluídos 170 por não se adequarem aos critérios de inclusão propostos por esta revisão. Dessa forma, foram selecionados e analisados 14 artigos para constituição deste trabalho.

Os opioides são substâncias com grande potencial analgésico utilizados no tratamento de dor aguda e crônica, na analgesia intra e pós-operatória, em vítimas de trauma e em grandes queimados. Seus efeitos são atribuídos a sua atividade agonista dos receptores opioides, como os receptores *Mu*, *Kappa* e *Delta*, que estão presentes por todo o sistema nervoso central, mas cada um deles com suas características individuais. Os receptores *Mu* estão situados no córtex cerebral, no tálamo e na medula, além do trato gastrointestinal. Esses são os principais responsáveis pela ação analgésica dos opioides<sup>5</sup>. Já os receptores *Kappa* estão localizados principalmente no hipotálamo, na substância cinzenta periaquedutal, na substância gelatinosa da medula espinhal e nos neurônios sensitivos periféricos. Já os receptores *Delta* são mais encontrados nos núcleos pontinos, amígdalas, bulbo olfatório, córtex cerebral profundo e neurônios sensitivos periféricos<sup>1</sup>.

Essa classe farmacológica apresenta inúmeras vantagens devido ao seu alto poder analgésico, entretanto estão acompanhados de efeitos adversos indesejáveis e propriedades recompensadoras que, a longo prazo, vão inevitavelmente desenvolver tolerância e dependência, sendo frequentemente associados a uma morbimortalidade significativa<sup>6</sup>. A tolerância é a necessidade progressiva de doses mais altas para atingir o mesmo efeito e a dependência se caracteriza pela interrupção abrupta ou drástica redução da dosagem do medicamento, desencadeando sinais e

sintomas de abstinência. Por essas razões, a crise de opioide corresponde atualmente a um dos maiores desafios da saúde pública mundial<sup>7</sup>.

O uso crônico de opioides promove alterações neurológicas importantes que são associadas aos sintomas de retirada. Esses sintomas estão relacionados às propriedades de cada um dos três tipos de receptores opioides e características individuais de cada fármaco. Tais fármacos induzem mudanças no sistema de recompensa da via mesolímbica, sendo essa a alteração atualmente aceita como a responsável pela dependência induzida por fármacos desta classe<sup>7</sup>.

Os sintomas gastrointestinais como náusea, vômito e diarreia são majoritariamente relacionados ao receptor *Mu*. A insônia presente na síndrome de retirada está intimamente relacionada às alterações no sistema de modulação reticular, responsável pela regulação dos estados de sono e vigília. Entretanto, muitos dos outros sintomas presentes na abstinência, tais quais vertigem, diminuição da pressão arterial, frequência respiratória e tônus muscular estão relacionadas às alterações no Locus Cerúleo, estrutura do encéfalo humano localizada na formação reticular do tronco encefálico e responsável pela regulação da atenção, vigília e funções do sistema nervoso autônomo. O uso constante de opioides gera uma adaptação dos neurônios do Locus Cerúleo, fazendo com que ocorra um aumento do fornecimento enzimático e atividade da adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC) consequentemente ocorrendo *up-regulation* (super ativação) desses receptores, o que culmina em uma rápida tolerância a essas substâncias. Após o desenvolvimento da tolerância, a retirada abrupta desses fármacos deixa o cerúleo em um estado hiperativado, no qual a quantidade regular de encefalinas endógenas se torna insuficiente e o excesso de AMPC impulsiona uma liberação exacerbada de norepinefrina por um período (geralmente dias ou semanas) até que os neurônios da formação reticular do tronco encefálico se readaptem à ausência dos opioides exógenos. Esse mecanismo de hiperatividade do sistema nervoso central é sus-

tentado como a principal hipótese para o desencadeamento da dependência neurobiológica aos opiáceos<sup>7</sup>. A gravidade e a duração dos sintomas de retirada de opioides variam de acordo com a meia-vida do fármaco, duração do uso e características individuais de cada paciente, como por exemplo o estado de saúde e psíquico dele.

Por muitos anos, era desconhecido um tratamento eficaz para os sintomas de abstinência de opioides, porém hoje é de conhecimento geral o emprego de medidas de controle e opções terapêuticas seguras e eficazes para alterar o desfecho de questões médicas e sociais no que tange à dependência dessas drogas. Dentre elas há a vigilância mais rigorosa quanto à prescrição de opioides, orientação dos profissionais da saúde sobre a superdosagem, necessidade de ajustes individuais e da redução gradual da dose em caso de uso prolongado, além das terapias farmacológicas uma vez instituída a tolerância e/ou dependência<sup>5</sup>.

No manejo dos sintomas de abstinência, há uma variedade de opções farmacológicas, no entanto, essa revisão tem como foco os agonistas completos, agonistas parciais e antagonistas opioides. Os mais comumente utilizados no Brasil são a metadona, oxicodona, naloxona e naltrexona. Nos EUA, é frequente o uso da buprenorfina, um agonista parcial dos receptores *Mu*, 25 a 50 vezes mais potente que a morfina, que pode ser administrado por via sublingual e parenteral, sendo indicado como primeira linha nos EUA para tratamento dos sintomas de abstinência devido ao seu efeito antagonista quando usado concomitantemente a um agonista completo, como a morfina<sup>8</sup>.

A metadona é um agonista opioide completo de ação prolongada, atua nos receptores *um*, reduzindo o desejo e a abstinência causada por opioides, além de bloquear seus efeitos. Quando tomada sob a indicação correta e nas doses preconizadas, apresenta segurança e eficácia necessárias para recuperação do indivíduo, sendo indicada para mulheres gestantes e lactantes sem causar malefícios ao feto ou neonato<sup>9</sup>. Pacientes

em uso contínuo de metadona podem desenvolver seus efeitos adversos como náuseas, anorexia, midríase, sedação, depressão respiratória e efeitos cardiovasculares, como a síndrome do QT prolongado, a qual é incomum com o uso de outros opioides<sup>8</sup>.

Dentre os antagonistas, destacam-se a naloxona e a naltrexona, ambas com efeito competitivo sobre os todos os tipos de receptores opioides, exibindo pouca ou nenhuma atividade intrínseca e revertendo imediatamente os efeitos agonistas. A naloxona deve ser administrada por via intramuscular ou intravenosa, pois, por via oral, apresenta alto metabolismo de primeira passagem, perdendo parte de seu efeito. Na dose correta, de 0,4 a 0,8mg, é indicada para reversão de quadros de depressão respiratória causada por uma sobredosagem de opioide exógenos, devido ao seu rápido início de ação (1-2 min). Além disso, também reverte efeitos sedativos e hipotensores<sup>5</sup>. Já a naltrexona apresenta uma biodisponibilidade maior quando administrada por via oral e seus efeitos são mais duradouros quando comparada com a naloxona. Apresenta, ainda, alta afinidade por receptores opioides, logo, além de competir, tem potencial para desacoplar os opioides aos seus respectivos receptores. Essa opção farmacológica deve ser usada após pelo menos sete dias da retirada do opioide exógeno para o tratamento da síndrome de abstinência. Nesse intervalo de tempo, utiliza-se clonidina, analgésicos não opioides e medicamentos de suporte, objetivando resolver sintomas específicos de abstinência como insônia, diarreia, ansiedade entre outros<sup>7</sup>.

No Brasil, a disseminação dos opioides se deu de forma discreta, geralmente em percentuais mais moderados para alívio da dor. Isso acaba por gerar, por via de consequência, um primeiro contato com a droga, que exige dosagens cada vez maiores, opioides mais potentes, à medida que o organismo vai ficando tolerante. É praticamente imperceptível que a dependência vai se instalando no organismo, geralmente tendo por início medicamentos simples, como a codeína, prescritos de forma indiscriminada e em crescente abrangên-

cia. De qualquer forma, é relevante ressaltar que o alcance aos opioides mais fortes, em razão de seu alto custo, foi monopolizado durante certo tempo pelas classes mais privilegiadas economicamente. À proporção que o uso dos medicamentos desta natureza exige a prescrição de receita controlada para a sua compra, sua obtenção se torna mais acessível às camadas sociais com maior poder aquisitivo, levando a um alto grau de dependência aos usuários com poder de compra.

Após leitura e análise dos artigos mencionados (Tabela 1), conclui-se que a crise dos opioides se deve à sua prescrição banalizada, nos casos moderados e falta de controle nos casos de opioides mais fortes (prescritos para dores crônicas), uma vez que o uso de tais medicamentos requer conduta alerta e fiscalizadora tanto na hora de

prescrever, com recomendação prévia de atenção ao uso e seus sintomas, a fim de que não se converta ao uso comum, bem como de coordenação das dosagens mais fortes, orientando o seu desmame e/ou substituição eventual, por remédios menos nocivos e ainda por alternativas mais naturais, como a implementação de hábitos mais saudáveis e exercícios físicos. Observe-se que isso é defendido por movimentos contra a influência da indústria farmacêutica, que recomendam cautela no uso prolongado desses medicamentos na dor aguda e apontam soluções menos desastrosas para o paciente.

Considerando que os opioides prescindem de receita controlada, há como ter um monitoramento por parte do profissional de medicina ao liberar tais receitas, tanto no que tange

**Tabela 3:** Estudos avaliados para a construção desse artigo e seus principais achados

ESTUDOS	TEMAS ABORDADOS	ANO DE PUBLICAÇÃO
1	História e origem do ópio	2012
1	Topografia dos receptores opioides	2012
2	Derivados do ópio e sua utilização	2005
3	Prevalência do uso dos opioides	2020
4	Recomendações sobre o uso dos opioides	2021
5	Ação analgésica dos opioides	2020
5	Forma correta de prescrição	2020
5	Antagonistas dos fármacos opioides	2020
5	Forma de administração dos antagonistas	2020
7	Mecanismo de tolerância aos opioides	2018/2019
7	Utilização da Naltrexona para crises de abstinência	2018/2019
8	Manejo dos sintomas da abstinência aos opioides	2012
8	Efeitos e indicações do uso da Metadona	2012
8	Efeitos e indicações do uso da Naloxona	2012
9	Contraindicações do uso da Metadona	2021
9	Uso da Metadona em pacientes gestantes	2021



à quantidade do medicamento quanto à resposta apresentada pelo paciente, ao mostrar sinais de dependência. Outrossim, o papel do mercado fornecedor dos opioides deve ser limitado pelos órgãos reguladores de saúde, que devem se ater a demonstrar as vantagens do uso do medicamento, sem a utilização de políticas de venda apelativas, que visem cooptar os médicos à sua prescrição ilimitada. Ademais, há que se levar em conta o papel essencial do governo, por meio de seus já referenciados órgãos reguladores, na fiscalização da venda efetuada nas farmácias, de modo a tornar improvável sua venda sem a respectiva receita médica, posto que é real a possibilidade de comparar a quantidade de remédios vendidos com a quantidade de guias (2ª via) existentes. Entretanto, esse controle fica restrito por esse medicamento não ser de tarja preta, mas de tarja vermelha, podendo ser receitado por médicos de qualquer especialidade, o que já restringe o controle dito acima, além de facilitar sua falsificação pela desnecessidade do papel impresso amarelo especial, sendo que a segunda via é em papel branco comum.

Assim, fica evidente que o controle de uma epidemia de dependência aos opioides depende da correlação de forças entre a indústria farmacêutica e a capacidade fiscalizadora dos órgãos de saúde governamentais, além da conduta médica dentro do padrão ético que a profissão exige.

## REFERÊNCIAS

1. Martins RT, Almeida DBd, Monteiro FMdR, Kowacs PA, Ramina R. Receptores opioides até o contexto atual. *Revista Dor*. 2012;13.
2. Duarte DF. Uma breve história do ópio e dos opioides. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2005;55.
3. Leal R. Uso indevido e dependência de opioides: da prevenção ao tratamento. *Revista de Medicina de Família e Saúde Mental* 2020;2(1):29-44.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Descontinuação do uso de medicamentos opioides Brasília2019 [cited 2021 08.19]. Available from: [http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=-column-1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=5505963&\\_101\\_type=content&\\_101\\_groupId=33868&\\_101\\_urlTitle=a-gerencia-de-farmacovigilancia-alerta-sobre-a-interruptao-abrupta-ou-a-diminuicao-rapida-da-dose-de-medicamentos-opioides&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp\\_p\\_id%3D3%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_mode%3Dview%26p\\_p\\_col\\_id%3Dcolumn-1%26p\\_p\\_col\\_count%3D1%26\\_\\_advancedSearch%3Dfalse%26\\_\\_3\\_groupId%3D0%26\\_\\_3\\_keywords%3DOrienta%25C3%25A7%25C3%25A3o%2Bde%2BSeervi%25C3%25A7o%2Bn%25C2%25BA%2B45%25C2%2Bde%2B2018%26\\_\\_3\\_assetCategoryIds%3D34506%26\\_\\_3\\_delta](http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=-column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5505963&_101_type=content&_101_groupId=33868&_101_urlTitle=a-gerencia-de-farmacovigilancia-alerta-sobre-a-interruptao-abrupta-ou-a-diminuicao-rapida-da-dose-de-medicamentos-opioides&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26__advancedSearch%3Dfalse%26__3_groupId%3D0%26__3_keywords%3DOrienta%25C3%25A7%25C3%25A3o%2Bde%2BSeervi%25C3%25A7o%2Bn%25C2%25BA%2B45%25C2%2Bde%2B2018%26__3_assetCategoryIds%3D34506%26__3_delta)
5. Melo APd, Fujii YWH, Rangel MP, Nishida FS. RETIRADA DE OPIOIDES: uma revisão bibliográfica / OPIOID WITHDRAWAL: a literature review. *Brazilian Journal of Development*. 2020;6(9):67098-112.
6. Alam A, Juurlink DN. The prescription opioid epidemic: an overview for anesthesiologists. *Can J Anaesth*. 2016;63(1):61-8.
7. Kosten TR, Baxter LE. Review article: Effective management of opioid withdrawal symptoms: A gateway to opioid dependence treatment. *Am J Addict*. 2019;28(2):55-62.
8. BRUNTON, Laurence L. (Org.). *As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 13. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.
9. (SAMHSA) SAaMHSA. Methadone 2021 [cited 2021 08.17.]. Available from: <https://www.samhsa.gov/medication-assisted-treatment/medications-counseling-related-conditions/methadone>.