



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

Intoxicação por Opióides e Opiáceos no Brasil: Uma revisão integrativa

Igor Sérvulo Ariais Vieira

**CUITÉ - PB
2022**

Igor Sérvulo Ariais Vieira

Intoxicação por Opióides e Opiáceos no Brasil: Uma revisão integrativa

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Renner de Souza Leite

**CUITÉ - PB
2022**

V658i Vieira, Igor Sérvulo Ariais.

Intoxicação por opióides e opiáceos no Brasil: uma revisão integrativa.
/ Igor Sérvulo Ariais Vieira. - Cuité, 2023.

39 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) -
Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde,
2023.

"Orientação: Prof. Dr. Renner de Souza Leite".

Referências.

1. Dor. 2. Opióides - intoxicação. 3. Opiáceos - intoxicação. 4. Dor -
tratamento - intoxicação. 5. Medicamentos - dor - intoxicação. I. Leite,
Renner de Souza. II. Título.

CDU 616.8-009.7(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CNPJ nº 05.055.128/0001-76

UNIDADE ACADEMICA DE SAUDE - CES
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

DECLARAÇÃO

Processo nº 23096.006692/2023-88

Declaro para os devidos fins que o discente Igor Sérvulo Arais Vieira, apresentou seu Trabalho de Conclusão de Curso intitulado "Intoxicação por Opióides e Opiáceos no Brasil: Uma revisão integrativa" em 10 de fevereiro de 2023 e foi **APROVADO**. A banca examinadora foi composta pelos professores: Prof. Dr. Renner de Souza Leite; Professora Dra. Maria Emília da Silva Menezes e Professora Dra. Flavia Negromonte S. Maior. Tendo cumprido os requisitos da resolução nº 02/2010 que regulamenta o Trabalho de Conclusão de Curso, do Curso de Bacharelado em Farmácia, as notas já foram implantadas no sistema de controle acadêmico da UFCG.

Nota 1	Nota 2	Nota 3	Média	Situação
8,5	9,5	9,0	9,0	Aprovado(a)



Documento assinado eletronicamente por **RENNER DE SOUZA LEITE, COORDENADOR DE CURSO**, em 15/02/2023, às 20:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARIA EMILIA DA SILVA MENEZES, PROFESSOR 3 GRAU**, em 15/02/2023, às 20:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **FLAVIA NEGROMONTE SOUTO MAIOR, COORDENADOR(A) ADMINISTRATIVO(A)**, em 15/02/2023, às 20:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **3105960** e o código CRC **65A8B2A5**.

AGRADECIMENTOS

A Deus, porque d'Ele, por Ele e para Ele são todas as coisas

A minha mãe **Maria Selma Ariais Vieira** que sempre me apoiou nas minhas escolhas

À minha irmã, **Ana Sefóra Vieira Leandro** que me ajudou bastante durante toda a vida.

À meu orientador, ao Prof. Dr. **Renner de Souza Leite** que sempre tive muita admiração e despertou meu interesse pela a área de toxicologia.

À Prof.^a Dr.^a **Maria Emília da Silva Menezes** que faz parte da banca avaliadora, e me ajudou na graduação, incentivando a não desistir e com dicas para melhorar meu TCC.

À Prof.^a Dr.^a Prof.^a Dr.^a **Flávia Negromonte Souto Maior** que faz parte da banca avaliadora, e me ajudou na graduação, quando fui seu monitor na disciplina de Patologia Geral

Aos amigos **Alison Pontes, Gabriel Magno, Daniel Josef, Wellington Araújo, Alan Alef, William Freire, Saulo de Lima e Felipe Pereira**

Aos que contribuíram direta ou indiretamente para a minha formação pessoal e profissional. A todos, muitíssimo obrigado!

*“Sabe viver quem dedica um dia ao sonho e outro
à realidade”*

(Kurt Cobain)

RESUMO

Os opióides/opiáceos são drogas bastante utilizadas para o tratamento da dor, no mundo globalizado, principalmente por países desenvolvidos que apresentam o maior consumo dessas substâncias. A intoxicação por opióides é um grande problema que advém de seu uso, tendo em vista que as intoxicações são proporcionais ao consumo dessas substâncias foi realizada essa pesquisa para investigar artigos atualizados que relatem casos sobre as intoxicações por opióides no Brasil, prescrições, overdoses, efeitos adversos, interação com outras drogas e doenças contemporâneas. A pesquisa trata-se de uma revisão integrativa dos artigos publicados nas plataformas PubMed, BVS, SciELO e Google acadêmico entre os anos de 2012 a 2022. Foram utilizados como descritores “Overdose”, “Intoxicação”, “Brasil”, “Interação”, “Opióides”. Das 750 publicações encontradas, apenas 32 foram incluídas na pesquisa. Sendo obtidas como destaque as interações dessas drogas com álcool, benzodiazepínicos, inibidores seletivos da receptação de serotonina e hidroxicloroquina, também os efeitos em pacientes portadores de HIV, câncer e com o vírus SARS-CoV-2. O Brasil comparado com outros países da Europa e América, apresenta baixo número de consumo de opióide, chegando a apenas 1,3% de uso pela população brasileira. No entanto tem mostrado um valor considerável no aumento de prescrições nos últimos anos, chegando a aumentar 465% entre 2009 a 2015, dando destaque ao opiáceo codeína. Em contrapartida, mesmo com esse aumento, os casos de intoxicação apresentaram baixos registros no que refere a opióides no Brasil, tendo poucos casos descritos. Os tratamentos ainda se mantêm principalmente com o uso da naloxona, de acordo com pesquisas recentes, realizadas no Brasil e em outros países. Com base nessas informações depreende que as intoxicações por opióides no Brasil, são bastante raras, mas que é necessário mais pesquisas com casos de intoxicação, para a criação de banco de dados no Brasil que relatem especificamente cada droga opióide e os efeitos que provocaram nos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Opiodes; Intoxicação; Brasil; Interações; Efeitos no Corpo; Tratamentos.

ABSTRACT

The opioids/opiates are substances widely used as painkillers in the modern world, specially by developed countries in which the consumption is higher. Opioid intoxication is a serious problem arising from its use, given that they are directly proportional to one another. This research has been done to investigate the latest papers that report cases of opioid intoxication in Brazil, prescriptions, overdoses, side effects, reaction with other drugs and present-day diseases. This research studies articles published on PubMed, BVS, SciELO and Google Scholar between 2012 and 2022. Descriptors such as “Overdose”, “Intoxication”, “Brazil”, “Interaction”, “Opioids” were used. 32 out of 750 published papers were included in the research. Highlighting the results obtained by the interaction of these drugs with alcohol, benzodiazepines, selective inhibitors of serotonin reception and hydroxychloroquine, as well as HIV patients, cancer and the SARS-CoV-2 virus. When compared to Europe and other American countries, Brazil shows a low number of opioids consumption, at 1.3% of its population. However, it had a considerably rise in medical prescriptions in the latest years, with a 465% growth from 2009 to 2015, with the codeine opiate being the most predominant. On the other hand, even with this increase, cases of intoxication had low records regarding opioids in Brazil, with very few cases registered. Treatments are still mostly done using naloxone, according to recent researches carried out in Brazil and in other countries. Based on this information, it appears that opioid intoxication in Brazil is very rare, but more research is needed to create a database that can provide information on each opioid and its effects on patients.

KEYWORDS: Opioid; Intoxication ; Brazil; Interaction; Effect on the body ; Treatment.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AMPC-Adenosina 3,5 monofosfato cíclico

BVS- Biblioteca virtual em saúde

EV- via endovenosa

FDA- *Food and drug admistration* (órgão norte americano que regulamenta o uso de alimentos e drogas)

IC- Componente de informação

ICSR- *Individual Case Safety Report*

ISRSs- Inibidores seletivos da receptação de serotonina

LAAM- Levacetilmetadol

LC - *locus ceruleus*

MedDRA- *Maintenance and Support Services Organization*

Mg- Miligrama

mg/Kg/h- miligrama/kilograma por hora.

MOR- receptor mi

OMS- Organização mundial da saúde

SciELO- *Scientific Eletronic Library Online.*

SNC- Sistema Nervoso Central

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:Mortes envolvendo overdose de opióides e benzodiazepínicos nos EUA do ano de 2000 a 2020	17
Figura 2:Tabela sobre a relação de overdose e suicídio envolvendo opióides nos Estados Unidos do ano 2000 a 2017.....	18
Figura 3:Metodologia da seleção de material.....	21
Figura 4:Distribuição do material selecionado e da base de dados dos artigos.....	21
Figura 5:Fluxograma PRISMA para a seleção dos artigos	22

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1:Principais opióides de origem natural e sintéticos	13
Quadro 2: Distribuição dos receptores opióides e principais efeitos no SNC.....	16
Quadro 3:Comparação dos diversos estudos das substancias e doenças com os opióides e seu efeito no corpo humano	24
Quadro 4:Comparativo entre intoxicação por opióides em diversas pesquisas.....	31
Tabela 1:Comparação de uso diário de opióides por milhão de habitantes do Brasil e outros países da América do Sul.....	28
Tabela 2:Comparativo entre o aumento de prescrição de opióides a cada 1000 pessoas por droga no Brasil entre o ano de 2009 e 2015 dos resultados de Krawczyk e colaboradores 2018.	29
Tabela 3:Prescrições de opióides por dentistas no ano de 2012, pesquisa realizada por Maia e colaboradores 2021, com n = 141.161 prescrições.....	29
Tabela 4:Número de prescrições de opióides no estado de Minas Gerais no ano de 2017	30
Tabela 5:Comparativa de dados a respeito de intoxicação por opióides no Brasil usando a bases de pesquisa SINAN e SIH	33

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 Objetivo geral	15
2.2 Objetivos específicos.....	15
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3.1 Aspectos gerais Das intoxicações por opióides e ação no corpo humano.....	15
3.2 Interação de opióides com outras substâncias e doenças	16
3.2.1 Interação com álcool.....	16
3.2.2 interações com medicamentos	16
3.2.3 Interação com covid-19	17
3.3 Opióides no mundo.....	18
3.4 Opióides no Brasil	19
3.5 tratamentos para as intoxicações	19
4 METODOLOGIA.....	19
4.1 Tipo de pesquisa	19
4.2 Local da pesquisa.....	20
4.3 Procedimentos da pesquisa.....	20
4.4 Critérios de inclusão	20
4.5 Critérios de exclusão	21
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
6 CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS	36

1 INTRODUÇÃO

A papoula, a planta a qual o ópio é extraído, tem seu produto utilizado a séculos como a forma de bebidas para tratamento da dor, combater a diarreia e levar ao esquecimento, tendo registros em povos gregos e árabes, mesmo nessa época há registro do falecimento de um médico e filósofo chamado Avicena, devido a dose elevada do ópio em 1037. Na Europa, no século XVI, o ópio foi bastante consumido, não somente pelo seu uso como analgésico na medicina, mas principalmente pelos outros efeitos que a substancia causa, como a hipnose, euforia, torpor, sensação de bem-estar e pela que causava. Em 1839-1842, ocorreu a chamada Guerra do Ópio, conflito ocorrido entre ingleses e chineses pelo comercio do ópio nos portos. O problema do vicio no ópio foi agravado com a purificação da morfina e a invenção da agulha hipodérmica. (ZANINI *et al.*,2018).

O ópio possui contido cerca de 20 alcaloides farmacologicamente ativos, desses o principal responsável por seus efeitos deu origem a morfina, após seu isolamento pela primeira vez em 1806, seguindo a identificação de outros alcaloides, como a codeína em 1832 e a papaverina em 1848. A capacidade de causar dependência da morfina motivou a produção de novos fármacos por meio da síntese e semissíntese. Com isso em 1874 foi produzida a diacetilmorfina (heroína), inicialmente vista como uma droga segura, isenta dos efeitos indesejáveis da morfina. No entanto posteriormente foi revelado além de seu grande potencial de analgesia, maior potencial de euforia e de causar dependência grave. (ZANINI *et al.*,2018).

O termo Opiáceo é dado aos compostos químicos naturais encontrados no ópio ou semissintéticos tendo como exemplos: Morfina, Codeína, Buprenorfina e Heroína. Por outro lado, a nomenclatura Opióides engloba tanto os compostos de origem natural e semissintéticos, bem como os de origem sintéticas, como por exemplo a Meperidina, Propoxifeno, Pentazocina, Tramadol, Metadona e Fentanil. (OGA *et al.*,2014).

Quadro 1:Principais opióides de origem natural e sintéticos

Opióides naturais e semissintéticos(opiáceos)	Opióides sintéticos
Morfina	Fentanil
Heroína	Metadona
Codeína	Tramadol

Fonte: dados da pesquisa, 2022

Os opióides apresentam seus efeitos mais importantes mediados por três famílias de receptores, sendo designados como (μ) (κ) e (δ). Com isso, cada família desses receptores apresenta diferente especificidade para fármacos com as quais ocorre as ligações. (WHALEN *et al.*,2016). Os fármacos agem como agonistas dos receptores específicos pré-sinápticos ou pós-sinápticos, localizados geralmente no sistema nervoso central, (cérebro e medula espinhal) e no sistema periférico, aos quais tem como ligantes naturais as endorfinas, dinorfinas e encefalinas. Essa interação pode provocar principalmente os efeitos de analgesia, hipnose e euforia (MARTINS *et al.*,2012).

A dependência e abuso relacionados a fármacos é um dos maiores problemas enfrentados pela sociedade, esses problemas estão relacionados ao uso inadequado e excessivo das substâncias, estando relacionado com os casos de intoxicação e consequente óbito de diversos indivíduos pelo mundo e no território brasileiro. Os sinais e sintomas ocasionados pelo uso crônico e abusivo de opióides são conhecidos desde o início do século XX, aos quais estão inclusos depressão respiratória, constipação, sonolência e hipotensão. Assim como seus sintomas de abstinência, os quais incluem aumento da pressão cardíaca, da pressão arterial e espasmos musculares (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2012).

A intoxicação que ocorre por overdose dessas substâncias apresentam diversos sintomas clínicos, a diminuição da frequência cardíaca e depressão respiratória são os principais efeitos tóxicos, porém, hipotensão, retenção urinária e abaixamento da temperatura corporal também podem ocorrer. (SOARES *et al.*,2022).

A interação dos opióides com outras substâncias é algo bastante relevante no quesito das intoxicações, no Brasil que predomina o uso acentuado de álcool pela população brasileira, consumo de fármacos e por último a pandemia de COVID-19, fatos que demonstram a importância de elucidar os estudos a respeito das interações.

A pesquisa se propõe a analisar como está o andamento das pesquisas sobre intoxicações e uso de opióides/opiáceos em território nacional, investigando também artigos que descrevem as interações de opióides. O tema foi escolhido visando que esses compostos são bastante utilizados nos dias contemporâneos e seus casos de intoxicações, overdose e dependência são frequentes em diversos países desenvolvidos. Tendo em vista que as intoxicações são proporcionais ao consumo dessas drogas, é necessário elucidar e juntar as pesquisas que investigam prescrições e consumo, fazendo uma comparação do Brasil com outros países.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão integrativa da literatura sobre as intoxicações por opióides e opiáceos no Brasil.

2.2 Objetivos específicos

- Investigar os efeitos tóxicos dos opióides, e a interação com outras substâncias e doenças presentes no Brasil, demonstrando seus problemas para o corpo humano.
- Realizar um comparativo do uso abusivo de opióides no Brasil e em outros países
- Identificar e analisar os artigos científicos que estudam sobre prescrições, overdose e dependência de opióides/opiáceos no Brasil;
- Identificar tratamentos adequados para as intoxicações por opióides/ opiáceos no Brasil.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Aspectos gerais Das intoxicações por opióides e ação no corpo humano

Os opióides possuem como principais receptores, identificado pelas técnicas de ligação droga- receptor, as classes: mi, kapa, sigma, delta, estando distribuídos por diversas estruturas no Sistema Nervoso Central (SNC). As regiões da medula espinal, amígdalas e a substância cinzenta periarquidural estão envolvidas no efeito analgésico dos opióides, mediado a partir da interação com o receptor mi. A relação de sintomas da dependência física por sua vez está relacionada a regiões da amígdala e *locus ceruleus* (LC), a psicológica na área tegumentar ventral e núcleo accumbens, que são regiões críticas da recompensa que medeiam positivamente as propriedades reforçadoras do abuso de drogas (OGA *et al.*, 2014).

A intoxicação por opióides está associada a seu uso agudo excessivo (overdose) e crônico (dependência), tendo como efeito a alteração da fosforilação dos receptores opióides, a qual modifica a capacidade desses receptores de interagirem com seus ligantes ou a uma proteína-G, o decréscimo nessa proteína G diminui a sensibilidade funcional dos receptores, a qual causa a tolerância, necessitando aumentar a dosagem para seu efeito terapêutico e acumulando mais efeitos tóxicos. O mecanismo de ação da intoxicação aguda é dado pela inibição dos neurônios da LC, pela regulação de dois tipos de canais: a ativação aumentada dos canais de K⁺, e a inibição da despolarização lenta nos canais de cátions

inespecíficos. A regulação opiácea de cátion é mediada por uma queda de AMPc induzido pela proteína G, no nível neural. O AMPc induzido por opióides leva a uma alteração na conduta do canal de cátion de despolarização lenta, essa conduta é responsável por mudanças associadas a dependência física no seu uso prolongado. A exposição prolongada dos compostos no LC tem mostrado aumento dos níveis de adenilato-ciclase, AMPc dependente, proteína quinase e algumas fosfoproteínas, como a tirosina e hidroxilase. (OGA *et al.*,2014).

A droga ilícita heroína é bastante lipossolúvel se comparada a morfina, portanto facilmente atravessa a barreira hematoencefálica e provoca seu efeito no SNC, seu principal efeito é a euforia, o que provoca dependência com maior facilidade que outros opióides (OGA *et al.*,2014).

Quadro 2: Distribuição dos receptores opióides e principais efeitos no SNC

Receptores	Drogas	Efeitos
(kapa)	pentazocina, nalorfina ciclazocina	Analgesia espinal, sedação, sono, miose, dependência física.
(mi)	morfina, codeína, heroína	Analgesia, supraespinal, depressão respiratória, euforia, miose, dependência física.
(sigma)	levalorfano, pentazocina, nalorfina	Desilusão, disforia, alucinação, estimulação respiratória.
(delta)	Naloxona	Alteração do comportamento afetivo

Fonte: dados da pesquisa (2022)

3.2 Interação de opióides com outras substâncias e doenças

3.2.1 Interação com álcool

O estudo da relação do álcool com o uso de outras drogas é algo preocupante na terapia medicamentosa, principalmente no tocante ao Brasil. Entres esses medicamentos estando os opióides (KRAWCYK *et al.*, 2021).

Os brasileiros são grandes consumidores dessa bebida, tendo altos índices de abuso do álcool, destacados em pesquisas realizadas até o ano de 2019 (SILVA *et al.*,2022).

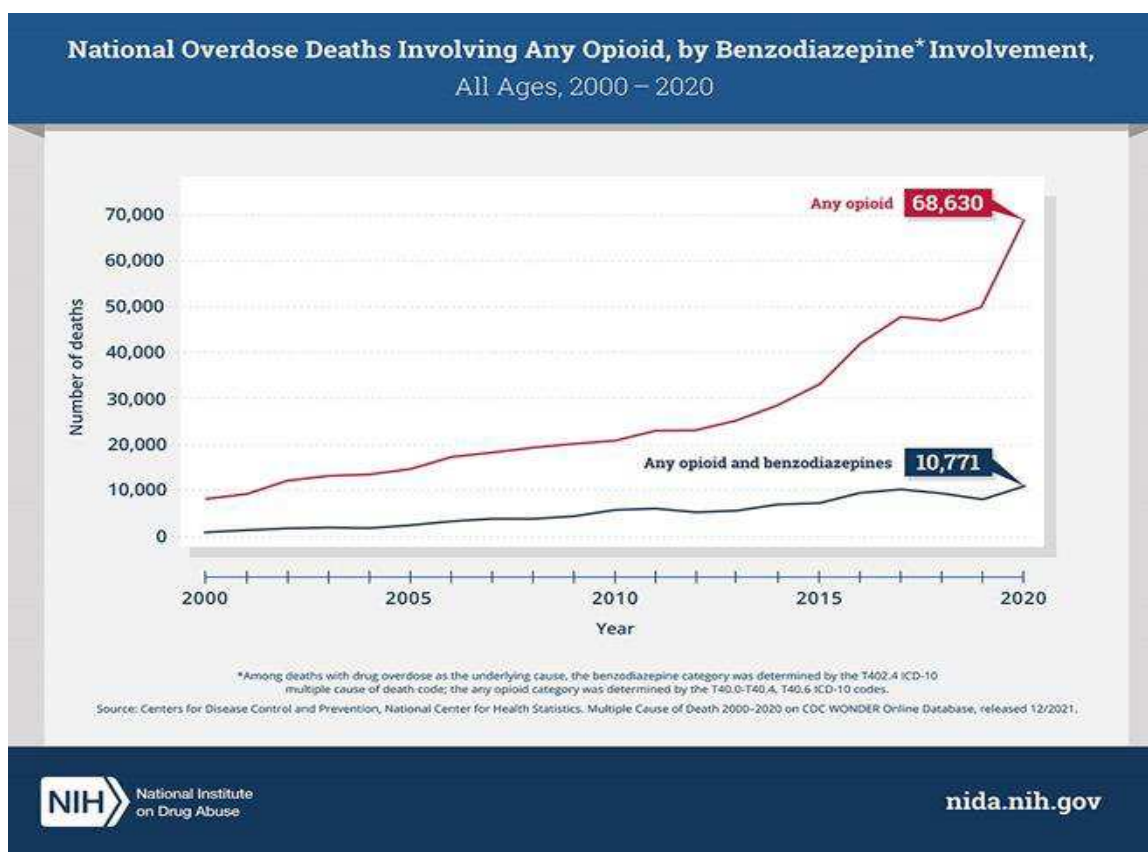
3.2.2 interações com medicamentos

A interação entre opióides e outros medicamentos, no quesito de sua intoxicação, ocorre além dos mecanismos de toxico cinética, que interagem na sua absorção e excreção, também nos mecanismos de toxico dinâmica. Um exemplo clássico desse efeito é a

interação dos ISRSs com o tramadol, a qual ocorre a chamada síndrome serotoninérgica (PEDRO; FRAGOSO, 2018).

A associação dos opióides com os benzodiazepínicos é algo de destaque, pois esses compostos possuem, sua toxico dinâmica semelhante ao efeito do álcool, portanto, sua interação no organismo humano também é semelhante, ambos causam hiperpolarização, que deprime o SNC, quadro que agrava os efeitos dos opióides, o que poderá gerar um quadro de depressão respiratória grave e sonolência extrema. (RAGUE ,2017).

Figura 1: Mortes envolvendo overdose de opióides e benzodiazepínicos nos EUA do ano de 2000 a 2020



Fonte: nida.nih.gov. (2020)

3.2.3 Interação com covid-19

O SARS-COV-2 responsável pela doença covid-19, é responsável por gerar diversos problemas pulmonares, esse vírus provoca inflamação dos alvéolos pulmonares, a chamada pneumonia, esse quadro clínico que diminui a frequência respiratória é agravada com uso de doses inadequadas de opióides, gerando depressão respiratória grave, pois esses medicamentos tem como principal efeito adverso a diminuição da frequência respiração do paciente (KUMAR *et al.*, 2021).

3.3 Opióides no mundo

O ópio teve seu cultivo global com oscilações durante o período de 1998 e 2018, seu primeiro pico foi atingido em 2007, permanecendo crescendo nos anos posteriores até seu segundo pico em 2017, com estimativa de 37% entre 2016 e 2017. O Afeganistão representa mais de três-quartos da área de cultivo mundial. Os países desenvolvidos consumiram 79% da morfina produzida no mundo inteiro, enquanto os países em desenvolvimento só 6% de acordo com dados da OMS de 2003. Com isso o consumo de opioides mais que dobrou mundialmente entre 1998 e 2010, se estabilizando até o período de 2014 a 2017 onde ocorreu um declínio, nos EUA por sua vez as prescrições de opióides triplicaram entre 1999 e 2015. O país teve o maior consumo entre o ano de 2013 e 2016. Estudos demonstram que entre 1999 e 2010 as mortes por overdose de opióides aumentaram em paralelo com o aumento da prescrição dessas drogas. No ano de 2015 overdoses por medicamentos que envolviam opióides foram responsáveis por 33.091 mortes, também é apontado que dois milhões de pessoas nos EUA possuem dependência a essas substâncias. (SERVIN *et al.*, 2020).

Nos Estados Unidos, maior consumidor de opióides/opiáceos do mundo, tem apresentado uma forte relação dessas substâncias com o risco de overdose não intencional, e ao risco de suicídio. Essas drogas tem mostrado uma relação distintamente forte com o suicídio se comparado a outras substancias, é sabido que 40% das mortes por overdose e suicídio em 2017 envolveram o uso de opióides nesse país, para compreender a situação do significativo envolvimento dos opioides com casos de overdose e suicídio Bohnert e colaboradores (2019) desenvolveram uma tabela que demonstra a relação dos opióides com casos de suicídio e overdose com substancias durante o ano de 2000 a 2017 nos EUA (BOHNERT; MARK, 2019).

Figura 2: Tabela sobre a relação de overdose e suicídio envolvendo opióides nos Estados Unidos do ano 2000 a 2017

Cause of Death	Age-Adjusted Rate per 100,000 Americans																	
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Suicide	10.4	10.7	10.9	10.8	11.0	10.9	11.0	11.3	11.6	11.8	12.1	12.3	12.6	12.6	13.0	13.3	13.5	14.0
Intentional overdose	1.2	1.3	1.4	1.3	1.4	1.4	1.5	1.6	1.6	1.6	1.7	1.7	1.7	1.6	1.6	1.6	1.5	1.5
Intentional overdose involving opioids	0.3	0.3	0.4	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Unintentional overdose	4.3	4.7	5.8	6.5	6.9	7.7	9.0	9.6	9.9	10.0	10.4	11.3	11.2	11.9	12.8	14.5	17.8	19.7
Involving opioids	2.2	2.4	3.1	3.4	3.6	4.0	4.8	5.0	5.3	5.5	5.7	6.3	6.4	6.9	7.9	9.3	11.9	13.5
Suicide and unintentional overdose combined	14.7	15.4	16.8	17.2	17.9	18.6	19.9	20.9	21.5	21.7	22.5	23.6	23.8	24.6	25.8	27.8	31.3	33.7
Involving opioids	2.5	2.7	3.5	3.7	4.0	4.5	5.2	5.5	5.9	6.0	6.3	6.8	6.9	7.4	8.5	9.8	12.5	14.1

^a Categories were determined on the basis of the codes of the *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision*, that were obtained from death records. Suicide deaths were those with an underlying cause of death coded as X60 through X84, Y87.0, or *U03. Unintentional overdose deaths were those with an underlying cause of death coded as X40 through X45. Deaths involving opioids were those with multiple cause of death codes recorded as T40.0 through T40.4 or T40.6. Data were obtained from the Centers for Disease Control and Prevention.²

Fonte: obtida da pesquisa de Bohnert e Mark (2019)

3.4 Opióides no Brasil

Em 2005 o segundo levantamento domiciliar, a qual ocorreu nas 108 maiores cidades do Brasil, realizado pela CEBRID, teve como resultado que 1,3% da população faz uso de opióides na vida, as mulheres entre 18 e 34 anos são as maiores usuárias, o uso de heroína é 0,9 % e de xaropes de codeína é de 1,9%. Com isso, o país é o maior consumidor de analgésicos opióides da América do Sul, a heroína apresenta o problema mais prevalente. Os outros opióides estão limitadas a pessoas que possuem dependência no decorrer de um tratamento ou a profissionais da saúde que tem acesso as substancias, a pesquisa revelou que entre os médicos a taxa de uso nocivo é de 4% e a sua dependência é de 22,7% (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2012).

3.5 tratamentos para as intoxicações

Para o tratamento das intoxicações agudas a naloxona é a primeira escolha, deverá ser administrada por via intramuscular, intravenosa ou subcutânea, como ela apresenta um período de meia vida menor que os opióides, poderá ocorrer um efeito rebote da intoxicação, portanto o paciente deverá permanecer no hospital por um tempo determinado, mesmo após os sintomas. Já o tratamento de manutenção das intoxicações crônicas dos opióides, consiste no uso a longo prazo de agonistas de opióides. A metadona por sua eficácia, custo-efetividade e segurança começou a ser utilizada em 1960 e segue até os dias atuais, como sendo a primeira linha de medicação para esse tratamento de casos crônicos (ZANINI *et al.*,2018).

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de pesquisa

O estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa, sendo a que determina o conhecimento atualizado sobre uma temática especifica, pois é direcionada a identificar, analisar e sintetizar, resultados de estudos independentes sobre o mesmo assunto, o que contribui para uma possível repercussão benéfica a evitar problemas relacionados uso indevidos de drogas (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

A revisão integrativa surgiu como alternativa para a análise revisada rigorosa de diversos estudos com a finalidade de combinar suas diversas metodologias, como o exemplo de delineamento entre experimental e não experimental, integrando os resultados. Tem a capacidade de promover os estudos de revisão em áreas diversas do conhecimento, o rigor metodológico das revisões sistemáticas é mantido. É permitido a combinação de dados da literatura empírica e teórica que podem ser direcionadas à definição de conceitos,

identificação de lacunas nas áreas de estudos, análises metodológicas sobre tópicos determinados e revisão de teorias. A amplitude de possibilidades de análises da literatura é estabelecida com a combinação de pesquisas de diferentes métodos (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

4.2 Local da pesquisa

O estudo foi realizado por meio de acesso disponível via internet, no acervo da biblioteca da Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Cuité – PB (UFCG) e outras bibliotecas de domínio público.

4.3 Procedimentos da pesquisa

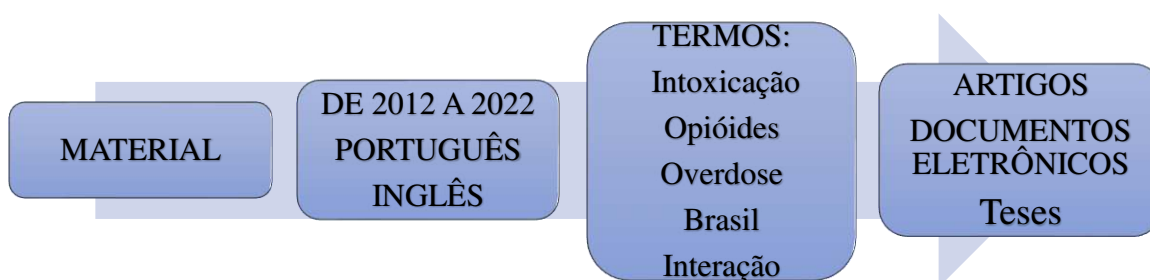
A busca de material ocorreu nos meses de outubro a dezembro de 2022 de forma sistemática, nas bases de dados *Medline*, *Pubmed*, *Scielo*, Google acadêmico e livros que discorrem sobre o tema em estudo nos idiomas inglês ou português.

Para a busca foram utilizados os seguintes termos (palavras-chaves e delimitadores) combinações dos mesmos: 1) Intoxicação 2) Opióide; 3) Overdose; 4) Brasil. 5) Interação. A busca resultou em Artigos 70 analisados, aos quais 32 foram selecionados de acordo com a temática estabelecida e critérios de inclusão e exclusão. Após a investigação nas bases de dados, será realizada a identificação do material documental para analisar o título de cada e de seus respectivos resumos. Em seguida, será realizada a definição das informações a serem extraídas dos estudos e a categorização do material selecionado. Avaliação dos estudos selecionados e interpretação dos resultados. Por fim, será realizada a síntese do conhecimento e a conclusão do estudo feito a partir da pesquisa.

4.4 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão adotados para selecionar o material documental serão os artigos científicos, teses ou livros que reportam, epidemiologia de intoxicações por opióides Brasil, relação com outras substâncias e doenças, tratamentos, consumo no Brasil e outros países de maneira geral, publicados de 2012 a 2022. Com isso, os artigos científicos selecionados serão, relatos de casos, estudos de revisão e pesquisas acadêmicas, em periódicos nacionais e internacionais, no idioma português ou inglês.

Figura 3: Metodologia da seleção de material



Fonte: autoria própria, 2022.

Figura 4: Distribuição do material selecionado e da base de dados dos artigos



Fonte: Autoria própria, 2022.

4.5 Critérios de exclusão

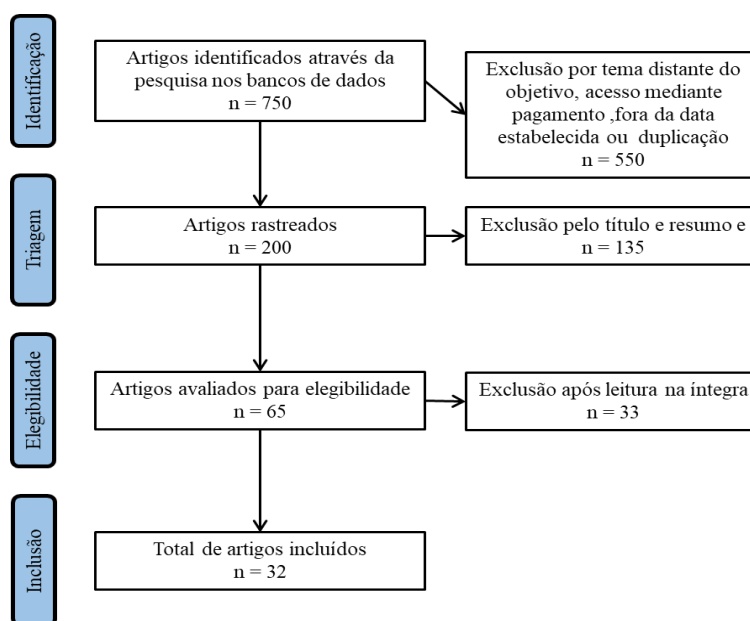
Como critérios de exclusão serão utilizados os seguintes itens: boletins, relatórios, artigos que cobrem taxa de pagamento, que estiverem fora da data 2012 a 2022 e pesquisa que fique muito distante dos objetivos estabelecidos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos descritores, foram obtidos os seguintes resultados no Portal Regional da BVS que engloba PUBMED/MEDLINE e SciELO ao pesquisar os descritores Opioid intoxication: 118 resultados; Opioid overdose Brazil: 2 resultados; Opioid Brazil: 32 resultados; Opioid interação: 557 resultados. Por último a relacionados. A combinação associação dos termos Opioid Brazil intoxication: 0 resultados, mas nesse caso foi abrangido para a modalidade título, resumo, assunto e foram obtidos 16 resultados. Somando ao todo 725 resultados nas bases MEDLINE, PUBMED e SciELO, desses resultados foram analisados 80 artigos, descartados 50 e mantido apenas 27 desses. No Google Acadêmico foi escolhido 25 artigo ou teses para análise e mantidos 5 para a pesquisa, resultando assim em 750 documentos ao todo como resultados e 32 selecionados.

A pesquisa foi realizada dessa maneira por resultados escassos e insatisfatórios, utilizando todos os descritores juntos. A combinação separada desses descritores foi importante para alcançar os objetivos selecionados. Importante salientar que a procura pelos termos Opióide overdose, indicou 1074 resultados, no entanto esses dados não são importantes diretamente para pesquisa, portanto foram descartados, pois se tratam de pesquisas que demonstram overdose em outros países e não diretamente no Brasil, mas são importantes para demonstrar que os opióides apresentam uma maior quantidade de pesquisas em países onde são mais utilizados, mostrando assim uma proporcionalidade entre consumo e overdose.

Figura 5: Fluxograma PRISMA para a seleção dos artigos



Fonte: Dados da pesquisa, 2022

Com isso, depois de selecionados os artigos, foram extraídas de cada pesquisa as principais informações estabelecidas nos objetivos do TCC e criadas tabelas usando dados importantes de alguns artigos selecionados.

Efeitos tóxicos dos opióides e interações com outras substâncias e doenças, abordando os efeitos no corpo humano.

O abuso dos opióides se origina do excesso de prescrição para o paciente, diversas vezes em dores crônicas. Os pacientes desenvolvem tolerância do efeito analgésico do opióide após o tratamento por tempo prolongado. A administração de opióides em dose mais altas são usadas para superar essa tolerância, no entanto, os pacientes ficaram mais vulneráveis a efeitos colaterais graves, como os sintomas de abstinência e ameaça de problemas, como a depressão respiratória (HAZANI *et al.*, 2022).

O principal risco para o uso de opióides, é a depressão respiratória induzida, a qual é potencialmente fatal, sendo a principal causa de morte a parada cardiorrespiratória com hipóxia e hipercapnia. Essa depressão respiratória é mediada por receptores opióides u expressos em neurônios respiratórios no SNC. Outro fator importante a se analisar é a liberação de histamina, essa tem seu aumento de liberação, devido a resposta de alguns mastócitos a entrada de opióides, como a morfina, esse acontecimento implica em uma gama de efeitos clínicos, como o aumento do débito cardíaco, aumento da força de contração miocárdica, efeitos dilatador em alguns vasos sanguíneos, levando ao rubor, diminuição da resistência vascular e hipotensão. A hipersensibilidade a opióides, produz algumas reações cutâneas, a mais comum por uso dessas drogas é a hipersensibilidade do tipo I. A síndrome de serotonina, uma toxicidade que é associada a concentrações intra-sinápticas elevadas de serotonina no SNC, ativação de receptores 5-HT e inibição da receptação de serotonina é associada ao uso de opióides, principalmente se administrado com outros medicamentos que induzem essa substância, portanto a associação com antidepressivos estimuladores da serotonina poderá ocasionar problemas segundo a FDA em 2016 (BALDO 2021).

Estudos sugerem que o vício nessas drogas está associado ao acionamento do sistema de dopamina do cérebro, aumentando seu nível no núcleo accumbens, fundamental para o neuro circuito de recompensa cerebral. Os opióides ativam os receptores D1 e D2, imitando taxas elevadas do neurotransmissor dopamina. O receptor D1 é responsável por sensações gratificantes e o D2 por modulares D1, a longo prazo o uso de opióides diminuem a sensibilidade dos receptores, necessitando de dosagens maiores para a mesmas respostas. A overdose é a principal causa de mortalidade por uso de opióides, principalmente no uso da heroína. (LEAL; ALENCAR, 2020).

A adesão ao tratamento a paciente que possuem asma é menor em usuários de heroína. O uso de heroína pode promover o desenvolvimento de asma, com uma relação temporal entre o início do uso de heroína e o início da asma em 28% a 31% dos indivíduos. (UNDERNER et al.,2017).

Os opióides podem desempenhar um papel imunossupressor a depender da dosagem, estudos em animais demonstram que a morfina, utilizada em animais pode desempenhar tal papel, mesmo em doses diversas de 5 a 50mg/kg. Em humanos os estudos são mais escassos, mas consistentes em demonstrar a atividade imunossupressora (GARCIA *et al.*, 2012).

Essas substâncias quando expostas por tempo prolongado deixam o indivíduo habituado com seus efeitos, devido a sua ação induzida no cérebro. Seu grau de dependência é variado de acordo com a droga, a via de administração, a dosagem, tempo de uso e biotransformação e excreção. Por volta de 2012 as diretrizes divulgadas sobre abuso e dependência de opioides revelou que o grupo com maior risco de adquirir dependência inclui pacientes de dores crônicas, profissionais da área da saúde e usuários de heroína. (PERREIRA *et al.*,2016).

Os opióides além de apresentarem muitos efeitos tóxicos, em doses elevadas e em casos de dependência, também apresentam efeitos relevantes quando em uso em pacientes que utilizam outra substância ou estão com alguma doença específica, estudos dos efeitos no corpo foram descritos no quadro abaixo:

Quadro 3: Comparação dos diversos estudos das substâncias e doenças com os opióides e seu efeito no corpo humano

Autor e ano	Tipo de estudo	Substâncias ou doenças	Efeitos no corpo
Yunusa et al. (2022)	Artigo de revisão	Fármacos inibidores da recaptação da serotonina.	Provocam a inibição de enzimas responsáveis pela metabolização da oxicodona um potente opióide, além de provocar arritmias cardíacas
Oh et al.(2022)	Observacional Transversal	Câncer	Dependência de opióides por uso em tempo prolongado, problemas decorrentes da baixa imunidade
Liu et al. (2021)	Artigo de revisão	Benzodiazepínicos	Diminuição da frequência respiratória
Krawyk et al. (2021)	Artigo de revisão	Álcool	Agravamento de problemas respiratórios
Lambert (2020)	Artigo de revisão	Covid-19	Depressão respiratória e imunossupressão, aumentando os efeitos patológicos do covid-19
Mansuri et.al (2020)	Artigo de revisão	hidroxicloroquina	Aumento nas arritmias cardíacas, por prolongar o intervalo da Qtc em conjunto com a metadona
Universty of Pennsylvania (2022)	Documento eletrônico	HIV e antiretrovirais	Induzem a menor recuperação do número de células CD4, devido a sua ação imunossupressora.
Underner et al.,2017	Artigo de revisão	Asma	A heroína é responsável por induzir a asma causando exacerbação aguda

Fonte: dados da pesquisa 2022

Com esses dados fica evidente a importância de um controle adequado do uso de opióides no território brasileiro, pois todas essas interações são possíveis no Brasil.

A pesquisa realizada por Krawyk e colaboradores (2021), a qual utilizou banco de dados de uso de substâncias por todo o território brasileiro no ano de 2015, estudou o uso de opióides associado ao álcool em uma amostra nacionalmente representativa de adultos no Brasil. O número total de adultos usuários de álcool é em torno de 61 milhões, no mês da análise, (46,2% da população adulta). A avaliação obteve como resultado no período, o relato de 0,5% (N=337.333) do uso de álcool associado a opióides, um valor significativo considerando que os benzodiazepínicos, outra droga de prevalência no Brasil, demonstrou o valor de 0,4%(N=257.051).

Outra pesquisa realizada por Volwes e colaboradores (2022), relacionou o uso de álcool com opióides em pacientes com dores crônicas que fazem uso de ambas as drogas, essa pesquisa teve como resultados um quadro de sintomas característicos de overdose por opióides como a depressão respiratória e hipotensão postural, chegando à conclusão que essas substâncias deveram jamais ser associadas.

Os opióides são analgésicos bastante relevantes no tratamento do câncer, mas seu uso em dosagens adequadas é de fundamental importância para evitar seus efeitos adversos, como o abaixamento da imunidade, por sua atividade imunossupressora, e também a alta possibilidade de causar dependência em pacientes oncológicos, devido a necessidade de uso constante (OH *et al.*,2022).O estudo realizado por Yanusa e colaboradores (2022), analisou a inibição da enzima CYP2D6, pelos ISRSs, essa enzima por metabolizar a oxicodona, tem como efeito da sua inibição o risco aumentado de overdoses proveniente do aumento da concentração plasmática do fármaco, nesse mesmo estudo é discutido que outros fármacos opióides como a hidrocodona também não devem ser administrados com os ISRSs, por também prejudicarem a enzima CYP2D6. Ao fim da pesquisa foi detectada o aumento de 1,23% de risco de overdose da oxicodona associada com ISRSs (YANUSA *et al.*, 2022)

No tocante ao uso em pacientes com Covid-19, os opióides tem mostrado seu uso bastante recorrente nos casos mais graves, para o alívio das dores, no entanto a dosagem elevada mostrou efeitos relativamente preocupantes, a epidemia de opióides em diversos países se cruza com a pandemia da doença. Os opióides deprimem o impulso respiratório e o uso prolongado é imunossupressor. A infecção por COVID tem maior probabilidade de produzir resultados adversos em pacientes imunossuprimidos, já tendo evidências

científicas que comprovam tal fato, os efeitos respiratórios negativos nas infecções por COVID-19, são bastante conhecidas, também a depressão respiratória causada por opióides, no entanto o uso dessas drogas durante a pandemia para tratamentos de dores foi bastante utilizado, mesmo sem estudos prévios, dosagens mais adequadas parecem não ter gerado problemas consideráveis, outros estudos sugerem que pacientes com dor crônica, usuários de opióides são mais suscetíveis aos problemas provocados por COVID-19, assim como os que apresentam dependência devido a imunossupressão, no entanto é evidente a falta de estudos e a necessidade de mais investigação da relação de opióides com COVID-19.(LAMBERT, 2020).

A buprenorfina teve uma aumento significativo, inicialmente com pandemia de Covid-19, no entanto com o passar do tempo teve um declínio, a qual se observou valores menores que antes da pandemia, em um estudo realizado nos EUA, no Brasil não se obteve dados suficiente para comparativo.(ALI *et al.*,2021)

Indivíduos com transtornos de substâncias, podem apresentar maior risco de contrair as infecções mais graves por contrair covid-19, com isso em vista, estudos foram elaborados envolvendo diversas substâncias, incluindo os opióides para a verificação do agravamento do quadro sintomático. Nessa perspectiva, a metadona em doses mais baixas se mostrou adequada, para o uso em pacientes com covid-19, que precisam fazer uso de opióides. Outros opióides foram selecionados e apresentaram resultados negativos do seu uso, pois mesmo reagindo positivamente no alívio de dores, agravaram sintomas como a depressão respiratória (OSTINELLI *et al.*,2022)

Opióides atuam no tubo digestivo, diminuindo a motilidade e secreções, com isso atrasando a absorção de outros fármacos e suas concentrações máximas. A morfina é essencialmente gluconizada pelo UGT, sua atividade de analgesia pode ficar reduzida em presença de indutores desta enzima, como a carmazepina ou a rifampicina (PEDRO; FRAGOSO, 2018).

Comparação de uso e intoxicações de opióides do Brasil com outros países

As intoxicações e uso de opióides tem sua maior concentração em países desenvolvidos como Canadá, Estados Unidos e Áustria. Países como Brasil, estando distantes da crise por uso dessas drogas, por seu baixo uso, no entanto o crescente aumento de prescrições dessas substancias em território brasileiro tem mostrado significância. (MAIA *et al.*,2021)

No ano de 2016, foi realizada uma pesquisa levando em conta o uso diário em mg de opióides por pessoa, em países com estimativa de baixo uso. Para essa pesquisa foi

utilizado como base o uso da morfina, nessa pesquisa foi verificado que o Brasil usa em torno 3,2 mg doses diárias anual por pessoa, um valor muito baixo pois, segundo o mesmo estudo o uso ideal de opióides ideal por pessoa seria algo em torno de 192,9 mg. Outros países como Canadá e Estados Unidos tiveram essas taxas avaliadas em torno de 870,8mg e 743,1 mg respectivamente no ano de 2012, nesse ano o Brasil apresentou um maior valor de 7,8 mg. O que demonstra uma predominância relativamente baixa dessas substancias no território brasileiro. (MAURER, 2017)

A principal epidemia ocorrida por uso indevido de opióides começou a 22 anos atrás, nos EUA, com essa perspectiva Robert e colaboradores (2022) analisaram outros países com alto risco de epidemia para verificar o uso abusivo e dependência dessas substâncias. A pesquisa foi feita usando o banco de dados de farmacovigilância da OMS. Com isso foi realizada uma análise de desproporcionalidade usando o VigiBase, da OMS, a qual possui o banco de dados do relatório de segurança (ICSR). Foram incluídos cinco opioides usados mundialmente: Oxycodona, fentanil, morfina, tramadol e codeína. Sendo assim, extraíram todos ICSRs associados aos medicamentos de interesse, até 5 de junho de 2021, utilizando o MedDRA padronizada para abuso e dependência de drogas. Países com pelo menos um ICSR, para os opóides selecionados, foram mantidos. A relação entre o uso do medicamento e a ocorrência de uma reação adversa ao seu uso (abuso ou dependência) para cada país foi avaliada pelo cálculo IC. Com essa análise 21 países mostraram relevantes para o estudo, desses os com maiores riscos de epidemia pelas drogas estudadas são: EUA, Canadá, Reino Unido, Austrália, França e Alemanha. Nessa pesquisa, o Brasil não foi relatado como tendo grande risco, no entanto se apresentou entre um dos países com potencial para tal epidemia (ROBERT *et al.*, 2022).

O Canadá tem a segunda maior taxa mundial de prescrição de opióides, sendo que desde de 2000, há um aumento progressivo nas prescrições de opióides de 10.209 doses diárias por milhão de habitante em 2001-2003 para 30.540 em 2012-2014.No tocante ao uso de opióides na Europa é estimado que entre 15 a 64 anos de idade o número de usuários é de 0,7% da população, a heroína sendo a mais utilizado nessa região, destacando a fabricação ilícita dessa droga que ocorre principalmente na Suíça e Reino Unido. O tramadol é o opióide licito mais utilizado na África, principalmente na Nigéria e Egito. A situação na América latina é de baixa disponibilidade se comparado a outros países citados, estando abaixo de 100 por milhão de habitante doses diárias definidas estatisticamente, os países com menor consumo incluem Equador e Bolívia. Em contrapartida alguns países como Argentina, Colômbia, Chile, Uruguai, e Brasil aumentaram em média para 300 doses

diárias por milhão de habitante. O Brasil se caracterizando como um dos maiores consumidores de opióides da América do Sul (SERVIN *et al.*,2020).

No Brasil o uso dos opióides cresceu de 172 doses por milhão para 512 doses diárias por milhão de habitante do ano 2000 a 2018, mas mesmo que esses dados apresentem um aumento bastante significativo o país ainda permanece com uso pequeno se comparado a países do G 20, países ricos com maior consumo de opióides do mundo. (MAIA *et al.*,2021). Com os dados obtidos sobre doses diárias por milhão de habitantes obtidos da pesquisa de Maia e colaboradores foi criada a seguinte tabela, comparando o Brasil com outros países da América Sul no ano de 2018:

Tabela 1: Comparação de uso diário de opióides por milhão de habitantes do Brasil e outros países da América do Sul

Consumo de diário de opióides por milhão de habitantes	País
1363	Chile
756	Argentina
512	Brasil
189	Peru
53	Bolívia

Fonte: dados da pesquisa

Intoxicação, overdose, dependência e prescrições de opióides no Brasil

O consumo de opióides no Brasil é relativamente baixo, não há muitos registros de intoxicação e overdose. Em 1998, foi criada uma lei que regulamentaria o uso médico de entorpecentes, a Portaria 344 da Secretaria de Vigilância Sanitária. Sendo assim, o ópio e seus derivados foram classificados como pertencentes a lista A1, onde sua venda só ocorre sobre prescrição médica com retenção de receita, quando em dose superior a 50mg. A comercialização de todos os medicamentos dessa categoria para uso pediátrico estando proibido. (PERREIRA *et al.*,2016).

Para comparativo entre as prescrições dos opióides no Brasil foi criada as tabelas abaixo, levando em conta as pesquisas realizadas por Krawczyk e Colaboradores (2018) e Maia e colaboradores (2021).

Tabela 2:Comparativo entre o aumento de prescrição de opióides a cada 1000 pessoas por droga no Brasil entre o ano de 2009 e 2015 dos resultados de Krawczyk e colaboradores 2018.

Droga	Ano de 2009	Ano de 2015
Codeína	8,19	43,40
Oxicodona	0,07	0,8
Fentanil	0,02	0,05

Fonte: dados da pesquisa

Tabela 3:Prescrições de opióides por dentistas no ano de 2012, pesquisa realizada por Maia e colaboradores 2021, com n = 141.161 prescrições.

Droga	Prescrição no ano de 2012: valor / %
Codeína em combinação com analgésicos não opióides	122.38 /86,7%
Tramadol	17.78 /12,6%
Oxicodona	423 /0,3%
Morfina, Fentanil e Hidromorfina	2 /<0,001%

Fonte: dados da pesquisa

Nos dados referentes a Tabela 2 foram obtidos resultados de vendas de opiáceos em farmácias no Brasil passando de 1.601.043 prescrições em 2009 para 9.045.945 prescrições em 2015, tendo um aumento de 465% em 6 anos, produtos como a codeína que são comumente vendidos para uso ambulatorial, corresponderam a 98,9% e 98,1% das prescrições de opióides investigadas em 2009 e 2015, sendo as prescrições mais prevalentes. A codeína mostrou o maior aumento absoluto observado em prescrição, a qual foi de 5 vezes (razão de taxa =5,30) intervalo de confiança de 95%, indo de 1.584.372 em 2009 para 8.872.501 em 2015; um aumento de 8,19 para 43,40 para cada 1000 habitantes. A Oxicodona e Fentanil que são mais regulamentados, contabilizaram respectivamente 0,85 % e 0,19% dos Opióides investigados em 2009; em 2015 a Oxicodona aumentou para 1,81% e o Fentanil diminuiu para 0,10%, em relação a suas prescrições, de 2009 a 2015 a oxicodona aumentou de 0,07 a 0,8 para 1000 pessoas e o fentanil aumentou de 0,02 a 0,05 para 1000 pessoas (KRAWCZYK *et al.*, 2018).

Os dados da Tabela 2 revelam que a Codeína associada a outros analgésicos tem uma prevalência bastante elevada em relação a prescrição de outros opióides, enquanto opióides como a Morfina e Fentanil, praticamente não são prescritos por dentistas. Segundo esse estudo do ano de 2012. (MAIA *et al.*, 2021).

No ano 2015 no Brasil uma pesquisa realizada a respeito do uso não medicinal de opióides detectou um prevalência relativamente baixa para a heroína abaixo de 0,3% de IC, o que indica, 459 mil usuários em todo o Brasil, que se comparado a outras drogas ilícitas é um valor relativamente baixo, mas que ainda deve ser considerado. Por outro lado o uso não medicinal de opióides ou opiáceos de maneira geral demonstrou uma prevalência de 2,9% de IC, o que equivale a 4,4 milhões de brasileiros. Essa pesquisa foi bastante abrangente e verificou diversas características nos usuários, como idade, etnia, sexo e religião. Obtendo um espaço amostral bastante confiável. (KRAWCYK *et al.*, 2019)

A pesquisa realizada no estado de Minas Gerais por CRUZ e colaboradores (2020) de janeiro a dezembro de 2017 aprovada pelo comitê de ética, obteve dados provenientes do sistema integrado brasileiro de gestão e atenção farmacêutica e verificou as prescrições de diversos analgésicos entre eles os opióides os resultados foram descritos no quadro abaixo:

Tabela 4: Número de prescrições de opióides no estado de Minas Gerais no ano de 2017

Droga	Frequência	Número de unidades dispensadas
Morfina	1	90
Codeína e paracetamol	140	1528
Tramadol e paracetamol	1	10
Tramadol	1	20

Fonte: adaptado da pesquisa de Cruz e colaboradores 2020

Ao analisar o quadro é verificado que a codeína é o opióides com maior prevalência de dispensação, Morfina e Tramadol, apresentando valores baixos

Em outra pesquisa foi detectada que cerca 1,3% da população brasileira faz uso de opióides, tendo 0,09% de incidência de uso de heroína. Com isso o Brasil, está entre os maiores consumidores dessas drogas da América do Sul, a taxa de uso nocivo entre os médicos é em torno de 4% e dependência de 22,7% (LEAL; ALENCAR, 2020). Nesse caso foi expresso um menor valor se comparado aos dados de 2015 já citados. No entanto essa pesquisa foi uma revisão de outras pesquisas e os dados citados apresentaram menor confiança que os de Krawcyk e colaboradores em 2019.

O terceiro levantamento nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira, sendo o mais recente até o ano de 2022, foi a base de entrevistas no ano de 2015 com mais de 20 mil entrevistados nas principais capitais do Brasil e revelou dados sobre o uso de

diversas substâncias, incluindo opióides ilícitos, como foi o caso da heroína, que teve como resultados o uso em 460 pessoas em algum momento da vida e 82 fizeram uso nos últimos 12 meses, números expressamente baixos. (BASTOS *et al.*,2017)

A respeito dos casos de intoxicação por os opióides foi criada a seguinte tabela, a qual reúne pesquisas encontradas, que relataram pelo menos 1 caso de intoxicação nos últimos 20 anos, os artigos são do período estabelecido de 2012 a 2022.

Quadro 4:Comparativo entre intoxicação por opióides em diversas pesquisas

Autor e ano	Tipo de estudo	Principais opióides analisados	Local da intoxicação, quantidade de casos registrados e ano
Oliveira <i>et al.</i> , (2020)	Relato de caso	Metadona	Fortaleza CE /análise de 1 caso / (2020)
Bego <i>et al.</i> , (2020)	Descritivo-analítico	Não especificado	Minas Gerais/ 5 casos/ (2009-2018)
Paula <i>et al.</i> , (2012)	Retrospectivo	Não especificado	Todo o Brasil/1587, além dos opioides estão incluídos outros sedativos e psicotrópicos/(2004-2008)
Lobo <i>et al.</i> , (2013)	Prospectivo	Fentanil e Tramadol	Tocantins/12 casos/(Janeiro a Agosto de 2009)
Maior <i>et al.</i> , (2017)	Descritivo	Não especificado	Todo o Brasil/181/ (2003-2012)

Fonte: dados da pesquisa 2022

A intoxicação por metadona foi estudada por Oliveira e colaboradores em 2020, a qual analisou o quadro clínico de um paciente na cidade de fortaleza, nesse estudo de caso no Brasil, foi observado diversas características no paciente, típicas da intoxicação pela metadona, entre elas diarreia e vômitos, a acidose respiratória também foi relatada, a qual se deu pela inibição do centro respiratório devido ao uso da substância. Uma situação preocupante tendo em vista que é uma droga importante para o tratamento da dependência por outros opióides. Os autores chegaram à conclusão de que os riscos da intoxicação por opióides, mesmo a metadona, podem ser consideradas graves em doses elevadas, podendo chegar a óbito. Portanto é ressaltado o tratamento medicamentoso específico para intoxicação com opióides, no caso de overdose a naloxona é citada como antídoto, também

a identificação previa do tipo de intoxicação para seu tratamento adequado (Oliveira *et al.*, 2020).

A pesquisa realizada sobre internações por intoxicações medicamentosas em crianças menores de cinco anos no estado de Minas Gerais, entre 2009-2018, demonstrou apenas 1 caso de intoxicação por opióide, correspondendo a 0,04%. Essa pesquisa analisou intoxicações por diversos medicamentos entre eles outros anestésicos não opióides (4,7%) e os fármacos antiepiléticos, sedativos e antiparksonianos (14,72%) que obtiveram maiores números. Tendo um total de 2358 casos de intoxicações medicamentosas, ao todo na pesquisa (BEGO *et al.*, 2020).

A Intoxicação por medicamentos em idosos foi estudada de 2004 a 2008, verificando internações hospitalares decorrente de tais problemas. Esse estudo foi bastante amplo e verificou diversos dados como circunstância da intoxicação, avaliadas em relação a autointoxicação, acidental, não determinada ou agressão; sexo, se ocorreu devido a intoxicação ou efeito adversos entre outros fatores. No entanto em tratando-se do uso de opióides o estudo demonstrou ser pouco esclarecedor, pois essas substancias foram inclusas em uma categoria de muitos medicamentos, ficando difícil a separação e análise individual dessas intoxicações. Na classe em que foi incluído os opióides, também estavam os antiepilético, sedativos, hipnóticos, antiparksonianos, drogas psicotrópicas e psicoativas, foi verificado 1587 casos de intoxicações. (PAULA *et al.*,2012).

No estudo realizado em um hospital em Tocantins no Brasil durante o período de 8 meses, foi avaliado reações adversas e consequente intoxicações, por medicamentos em tratamentos hospitalares, a incidência de reações adversas foi de 3,1%, em 2995 pacientes a maior incidência foi encontrada na faixa etária adulta, de 15 a 50 anos, algo em torno de 75,8%, nessas pesquisa o Tramadol apresentou 11,6% das reações adversas e o fentanil apenas 1%, em números 11 casos 1 caso, somando total de 12 casos de reações adversas/intoxicações por opióides nesse artigo.(LOBO *et al.*,2013)

A intoxicação por medicamentos em crianças menores de cinco anos no Brasil foi estudada entre os anos de 2003 a 2012, tratou se de um estudo descrito que mostrou um significativo número de compostos intoxicantes, no total de 22.395 casos. Nessa pesquisa os maiores números foram referentes aos antiepiléticos, sedativos-hipnóticos e antiparksonianicos 4.424 (19%), os narcóticos que foram inclusos os opióides tiveram como resultado 181 casos o que equivale a 0,81 %, desses tiveram apenas uma morte, números baixos quando comparados a outras drogas. (MAIOR *et al.*,2017)

A pesquisa realizada por MAIOR 2020, mostrou resultados sobre intoxicação medicamentosa em todo o Brasil, usando como principais bases de pesquisas a SINAN e SIH, mostrando dados significativos a respeito de intoxicação medicamentosas por diversos agentes. Por se tratar de uma tese de doutorado, mostrou diversos dados importantes, entre eles alguns casos isolados de intoxicações por opióides, sendo fundamental para a obtenção de dados específicos sobre intoxicações por essas drogas, no entanto ainda demonstrou dados insatisfatórios de números exatos de cada composto, devido a números muito baixos das intoxicações (MAIOR 2020). Os principais dados obtidos sendo apresentados na tabela a seguir:

Tabela 5:Comparativa de dados a respeito de intoxicação por opióides no Brasil usando a bases de pesquisa SINAN e SIH

Base de pesquisa	Número de casos de intoxicação por opióides	Ano
SINAN	Abaixo de 778 casos	2011-2015
SIH	196 /inclusos outros narcóticos e substancias psicoativas	2011-2015

Fonte: adaptado da pesquisa de Maior (2020)

Tratamento para as intoxicações

Para o tratamento da abstinência, o uso de baixas doses de metadona pode ter melhores resultados com base no benefício estudado de menor potencial de reações adversas mais comum em doses mais altas de opioides. Contudo, essa observação em relação à reação adversa não é corroborada pelos artigos analisados por Bichaff e colaboradores (2018). Nessa revisão é visto as doses iniciais são amplamente variáveis na literatura médica, sendo de 1 a 17 vezes as doses previamente utilizadas de fentanil por meio da equivalência dessas drogas. Outro medicamento promissor para o tratamento é o dexmedetomedine, no entanto é necessário mais estudo, pois o grupo testado não foi o suficiente para conclusões adequadas. (BICHAFF *et al.*, 2018).

A buprenorfina foi aprova em 2002 e demonstrou resultados semelhantes a metadona, porém com maior custo, mas tendo vantagem da possibilidade de ser prescrita por um clínico geral, ao contrário da metadona. Em 1993 a LAAM foi autorizada pela FDA, sendo um analgésico de longa duração que apresentou que apresentou superioridade na adesão ao tratamento, por demonstrar menores crises de abstinência, e a possibilidade da administração em menor frequência (PERREIRA *et al.*,2016).

Além as buprenorfina e metadona, que ainda são bastante eficazes no tratamento da dependência dos opioides, é citada a naltrexona de uso prolongado pela FDA. A metadona é um agonista completo do receptor MOR, e suas diárias são entre 80 a 160mg. É responsável pela redução dos sintomas de abstinência, também não produz euforia nos indivíduos dependentes, devido a sua ligação com o receptor ser mais lenta e duradora, seu uso oral diminui sua entrada no SNC. Já a buprenorfina é um agonista parcial dos receptores MOR, agonista do receptor nociceptina e antagonista do receptor k- opióide, possui menos probabilidade que a metadona de causar depressão respiratória, sedação e euforia, no entanto seu uso em pacientes com altos níveis de tolerância poderá causar abstinência aguda. O uso da naltrexona de ação prolongada é relativamente nova nesse tratamento, tendo poucos relatos de sua eficácia, ela possui ação antagonista dos receptores opióides e sua grande vantagem é o seu fácil acesso por ter a possibilidade de ser prescrita por um clínico geral. A Naloxona é um antagonista de receptor MOR, de rápida ação, assim sendo fundamental para casos de overdose. Outras medidas como diminuição de dosagem da substância específica no tratamento, mantendo o mínimo para o efeito terapêutico, também são bastante relevantes para evitar a dependência. (LEAL; ALENCAR, 2020)

A Naloxona é o antídoto mais recomendado e utilizado nas intoxicações por opióides, ainda nos dias atuais (SILVA *et al.*, 2021).

A dose de Naloxona indicada para tratamento de opióides é de 0,4mg/ml em ampola, com dose inicial de 0,4 a 2 mg EV até 10mg. Dose de manutenção 0,4 a 0,8 mg/Kg/h ou 2/3 da dose total inicial a cada hora. (ALBUQUERQUE *et al.*, 2017).

A titulação da dose adequada dos opióides é fundamental para evitar problemas com emprego dessas substâncias, pois evita doses elevadas e consequente intoxicações. Efeitos adversos devem ser avaliados e controlados desde o início do tratamento. (KRAYCHETE *et al.*, 2013).

6 CONCLUSÃO

É concluído diante da pesquisa que os opióides tem efeitos prejudiciais acentuados se utilizados de maneira incorreta, sendo fundamental que os profissionais de saúde investiguem o quadro clínico do paciente antes da utilização desses compostos, pois seu quadro de depressão respiratória e hipotensão é citado em praticamente todas as pesquisas.

O Brasil se comparado a outros países, apresenta valores baixos de intoxicação e prescrição por opióides, o que demonstra uma vigilância adequada a tratar desses fármacos, se comparado a outros países, no entanto é evidente que essas drogas tem demonstrado um aumento considerável de prescrições nos últimos 20 anos, dando destaque a codeína associada a outros analgésicos não opióides, o que evidencia uma demanda por mais estudos a respeito de seus efeitos colaterais em território brasileiro, diante do material encontrado ter sido bastante escasso. Para o tratamento são utilizados naloxona, metadona, buprenorfina, LAAM e naltrexona.

Essa revisão portanto foi fundamental para demonstrar a escassez de artigos sobre intoxicação por opióides no Brasil, assim como demonstrar a necessidade das bases de dados de intoxicação nacionais que listem especificamente os opióides, para um melhor entendimento da epidemiologia dessas intoxicações no Brasil, tendo em vista que possíveis intoxicações ocorrem por desconhecimento das associações e efeitos adversos dessas drogas.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, Polianna Lemos Moura Moreira (org.). **Intoxicações agudas: guia prático para o tratamento**. Fortaleza: Soneto Editora, 2017. 200 p.

ALI, Mir M.; CREEDON, Timothy B.; JACOBUS-KANTOR, Laura; SHERRY, Tisamarie B.. National trends in buprenorphine prescribing before and during the COVID-19 pandemic. **Journal Of Substance Abuse Treatment**, [S.L.], v. 144, p. 1-5, jan. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsat.2022.108923>.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA (org.). **Abuso e Dependência dos Opióides e Opiáceos**. [S.L.]: AMB, 2012. 30 p. (Projeto Diretrizes).

BALDO, Brian A.. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. **Archives Of Toxicology**, [S.L.], p. 2627-2642, 11 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-021-03068-2>.

BASTOS, Francisco Inácio Pinkusfeld Monteiro; VASCONCELOS, Maurício Teixeira Leite de; BONI, Raquel Brandini de; REIS, Neilane Bertoni dos; COUTINHO, Carolina Fausto de Souza (org.). **III LEVANTAMENTO NACIONAL SOBRE O USO DE DROGAS PELA POPULAÇÃO BRASILEIRA**. Rio de Janeiro: ICICT/Fiocruz, 2017. 519 p.

BICHAFF, Pedro; SETANI, Karina T, MOTTA Emiliana H. G; DELGADO, Arthur F; CARVALHO, Werther B; LUGLIO Michele. **Opioid tapering and weaning protocols in pediatric critical care units: a systematic review**. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 64, n. 10, p. 909–915, out. 2018.

BOHNERT, Amy S.B.; ILGEN, Mark A.. Understanding Links among Opioid Use, Overdose, and Suicide. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 380, n. 1, p. 71-79, 3 jan. 2019. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1802148>.

BOTELHO, Louise de Lira Roedel; CUNHA, Cristiano Castro de Almeida; MACEDO, Marcelo. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011

COBAIN, Kurt. O Pensador. Disponível em: https://www.pensador.com/autor/kurt_cobain/. Acesso em: 07 dez. 2022

CRUZ, Alex Júnio Silva da; SANTOS, Jacqueline Silva; PEREIRA JÚNIOR, Edmilson Antônio; RUAS, Cristina Mariano; MATTOS, Flávio de Freitas; CASTILHO, Lia Silva de; ABREU, Mauro Henrique Nogueira Guimarães. Prescriptions of analgesics and anti-inflammatory drugs in municipalities from a Brazilian Southeast state. **Brazilian Oral Research**, [S.L.], v. 35, p. 1-10, 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0011>.

KRAYCHETE, Durval Campos; SIQUEIRA, José Tadeu Tesseroli de; GARCIA, João Batista Siqueira. Recomendações para uso de opioides no Brasil; parte I. **Revista Dor**, v.14, n.4, p-295-300, dez 2013.

KRAWCZYK, Noa; GREENE, M. Claire; ZORZANELLI, Rafaela; BASTOS, Francisco I. Rising Trends of Prescription Opioid Sales in Contemporary Brazil, 2009–2015. **American Journal Of Public Health**, [S.L.], v. 108, n. 5, p. 666-668, maio 2018. American Public Health Association. <http://dx.doi.org/10.2105/ajph.2018.304341>.

KRAWCZYK, Noa; MOTA, Jurema C. da; COUTINHO, Carolina; BERTONI, Neilane; VASCONCELLOS, Mauricio T.L. de; SILVA, Pedro L. Nascimento; BONI, Raquel B. de; CERDÁ, Magdalena; BASTOS, Francisco Inácio. Polysubstance use in a Brazilian national sample: correlates of co-use of alcohol and prescription drugs. **Substance Abuse**, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 520-526, 20 jul. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/08897077.2021.1949666>.

KRAWCZYK, Noa; SILVA, Pedro Luis do Nascimento; BONI, Raquel B. de; MOTA, Jurema; VASCONCELLOS, Mauricio; BERTONI, Neilane; COUTINHO, Carolina; BASTOS, Francisco I. Non-medical use of opioid analgesics in contemporary Brazil: findings from the 2015 Brazilian national household survey on substance use. **Global Public Health**, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 299-306, 13 jun. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17441692.2019.1629610>.

KUMAR, Navin; JANMOHAMED, Kamila; NYHAN, Kate; MARTINS, Silvia S.; CERDA, Magdalena; HASIN, Deborah; SCOTT, Jenny; FRIMPONG, Afia Sarpong; PATES, Richard; GHANDOUR, Lilian A.. Substance, use in relation to COVID-19: a scoping review. **Addictive Behaviors**, [S.L.], v. 127, p. 1-16, abr. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2021.107213>.

LAMBERT, David G.. Opioids and the COVID-19 pandemic: does chronic opioid use or misuse increase clinical vulnerability?. **British Journal Of Anaesthesia**, [S.L.], v. 125, n. 4, p. 382-383, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2020.07.004>.

LEAL, Rafael S; ALENCAR, Guilherme A. de B. C. USO INDEVIDO E DEPENDÊNCIA DE OPIOIDES: DA PREVENÇÃO AO TRATAMENTO. **REVISTA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E SAÚDE MENTAL**, [S.L.], v.2, n.1, pp. 29-44/ISSN 2674-7219, 2020.

LI, Ruihua; ZHAO, Min. Maintaining treatment and prevention programs for opioid use disorders during the coronavirus disease 2019 pandemic. **Current Opinion In Psychiatry**, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 369-375, 14 abr. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ycp.0000000000000708>.

LIU, Stephen; O'DONNELL, Julie; GLADDEN, R. Matt; MCGLONE, Londell; CHOWDHURY, Farnaz. Trends in Nonfatal and Fatal Overdoses Involving Benzodiazepines — 38 States and the District of Columbia, 2019–2020. **Mmwr. Morbidity And Mortality Weekly Report**, [S.L.], v. 70, n. 34, p. 1136-1141, 27 ago. 2021. Centers for Disease Control MMWR Office. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7034a2>.

LOBO, Márcia Germana Alves de Araújo; PINHEIRO, Sandra Maria Botelho; CASTRO, José Gerley Díaz; MOMENTÉ, Valéria Gomes; PRANCHEVICIUS, Maria-Cristina s. Adverse drug reaction monitoring: support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in northern Brazil. **Bmc Pharmacology And Toxicology**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-7, 8 jan. 2013. Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1186/2050-6511-14-5>.

MAIOR, Marta da Cunha Lobo Souto. **Panorama das intoxicações medicamentosas no Brasil entre 2011 e 2015**: uso integrado de sistemas de informação em saúde. 2020. 222 f. Tese (Doutorado) - Curso de Doutorado em Saúde Pública, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, Rio de Janeiro, 2020.

MAIOR, Marta da Cunha Lobo Souto; OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa; ANDRADE, Carla Lourenço Tavares de. Internações por intoxicações medicamentosas em crianças menores de cinco anos no Brasil, 2003-2012*. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 26, n. 4, p. 771-782, nov. 2017. FapUNIFESP (SciELO).

<http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742017000400009>.

MARSHALL, Katharine F.; CARNEY, Patricia A.; BONUCK, Kathryn J.; RIQUELME, Patricio; ROBBINS, Jonathan. Preparing fourth year medical students to care for patients with opioid use disorder: how this training affects their intention to seek addiction care opportunities during residency. **Medical Education Online**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 1-7, 4 nov. 2022. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10872981.2022.2141602>.

MARTINS, Rodrigo Tomazini; ALMEIDA, Daniel Benzecry de; MONTEIRO, Felipe Marques do Rego; KOWARCS, Pedro André; RAMINA, Ricardo. Receptores opioides até o contexto atual. **Revista Dor**, v. 13, n. 1, p. 75-79, mar. 2012.

MAURER, Martha A. New Online Tool for Exploring Global Opioid Consumption Data. **Journal Of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 45-51, 2 jan. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/15360288.2017.1279504>.

NIDA.NIH.GOV, National Institute on Drug Abuse. **Mortes envolvendo overdose de opióides e benzodiazepínicos nos EUA do ano de 2000 a 2020**. 2020 imagem. 610 x 503 pixels. Disponível em <https://nida.nih.gov/research-topics/opioides/benzodiazepines-opioids> acesso em: 20 de novembro de 2022.

OGA, Seizi; CAMARGO, Márcia Maria de Almeida; BATISTUZZO, José Antonio de Oliveira. **Fundamentos de Toxicologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2014. 684 p.

OLIVEIRA, Erivan de Souza; LIBERATO, Francisco Leandro Rocha; ROMEU, Geysa Aguiar; MORAIS, Arlandia Cristina Lima Nobre de. INTOXICAÇÃO POR OPIOIDE (METADONA): relato de caso. **Saúde.Com**, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 1946-1949, 9 fev. 2021. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia/Edicoes UESB. <http://dx.doi.org/10.22481/rsc.v16i3.6333>.

PEDRO, Ana Maria Rodrigues; FRAGOSO, Rosa Maria. **Manual de interações medicamentosas no tratamento da dor crônica**. Lisboa: Laboratórios Vitória, 2014. 66 p.

PEREIRA, Mariana de Moura; ANDRADE, Letycia de Paiva; TAKITANE, Juliana. Evolução do uso abusivo de derivados de ópio. **Saúde, Ética & Justiça.**, [s. l.], v. 2, p. 12-17, 2016.

ROBERT, Marion; JOUANJUS, Emilie; KHOURI, Charles; SAM-LAI, Nathalie Fouilhé; REVOL, Bruno. The opioid epidemic: a worldwide exploratory study using the who pharmacovigilance database. **Addiction**, [S.L.], p. 1-5, 22 nov. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/add.16081>.

SERVIN, Elizabeth Teixeira Nogueira; FILIPE, Lukénia Nacy Severino Matias; LEAL, Plínio da Cunha; OLIVEIRA, Caio Marcio Barros de; MOURA, Ed Carlos Rey; GOMES, Lyvia Maria Rodrigues de Sousa. A crise mundial de uso de opióides em dor crônica não oncológica: causas e estratégias de manejo e relação com o brasil / the world crisis of use of opioids in non-oncological chronic pain. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 3, n. 6, p. 18692-18712, 2020. Brazilian Journal of Health Review. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv3n6-259>.

SILVA, Luiza Eunice Sá da; HELMAN, Bruno; SILVA, Danilo Campos da Luz e; AQUINO, Érika Carvalho de; FREITAS, Paula Carvalho de; SANTOS, Roberta de Oliveira; BRITO, Valéria Cristina de Albuquerque; GARCIA, Leila Posenato; SARDINHA, Luciana Monteiro Vasconcelos. Prevalência de consumo abusivo de bebidas alcoólicas na população adulta brasileira: pesquisa nacional de saúde 2013 e 2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 31, n. 1, p. 1-15, 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/ss2237-9622202200003.especial>.

SILVA, Victória Toledo; COELHO, Letícia Maria Machado; SANTOS, Dayana Bomfim; MARTINS, Larissa Silva; SANTOS, Gérsika Bitencourt. Intoxicação por medicamentos: uma revisão de literatura com abordagem no tratamento. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, [S.L.], v. 23, p. 1-10, 28 mar. 2021. Revista Eletrônica Acervo Saúde. <http://dx.doi.org/10.25248/reac.e6781.2021>.

SOARES, Vinicius H. P.. **Farmacologia do sistema nervoso central**. São Paulo: Difusão Editora, 2022. 128 p. (Série Farmacologia).

UNDERNER, Michel; PERRIOT Jean; PEIFFER Gerard; JAAFARI Nematollah. Asthme et usage d'héroïne. **La Presse Médicale**, v. 46, n. 7-8, p. 660–675, jul. 2017.

UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA (org.). **Anti-retroviral Therapy, Medications for Opioid Use Disorder, Opioids and HIV Infection - Study 1**: effects of mu-opiate receptor engagement on microbial translocation and residual immune activation in hiv-infected, art suppressed opioid use disorder patients initiating medication-assisted treatment. Effects of Mu-opiate Receptor Engagement on Microbial Translocation and Residual Immune Activation in HIV-infected, ART Suppressed Opioid Use Disorder Patients Initiating Medication-assisted Treatment. 2022. Disponível em: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT04480554>. Acesso em: 07 dez. 2022.

VOWLES, Kevin E.; SCHMIDT, Zachary S.; FORD, C. Graham. Opioid and Alcohol Misuse in Veterans with Chronic Pain: a risk screening study. **The Journal Of Pain**, [S.L.], v. 23, n. 10, p. 1790-1798, out. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2022.06.003>.

WHALEN, Karen; FINKEL, Richard; PANAVELIL, Thomas A. **Farmacologia ilustrada**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. 670 p. Tradução e revisão técnica: Augusto Langeloh.

YUNUSA, Ismaeel; GAGNE, Joshua J.; YOSHIDA, Kazuki; BYKOV, Katsiaryna. Risk of Opioid Overdose Associated With Concomitant Use of Oxycodone and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. **Jama Network Open**, [S.L.], v. 5, n. 2, p. 1-13, 24 fev. 2022. American Medical Association (AMA).
<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0194>.

ZANINI, Antonio Carlos; OGA, Seizi; BATISTUZZO, José Antonio de Oliveira. **Farmacologia Aplicada**. 6. ed. Rio de Janeiro: Atheneu Editora, 2018. 890 p.