

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE GOIÁS – UNIGOIÁS
PRÓ-REITORIA DE ENSINO PRESENCIAL – PROEP
SUPERVISÃO DA ÁREA DE PESQUISA CIENTÍFICA – SAPC
CURSO DE FARMÁCIA

**MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DA DEPENDÊNCIA DE OPIOIDES: O
AGONISMO ENVIESADO COMO ESTRATÉGIA NO MANEJO SEGURO DA DOR
CRÔNICA**

ANA LUIZA CIRINO DE JESUS
GABRIELA DO CARMO JESUS
DR. FLÁVIO SILVA DE CARVALHO

GOIÂNIA-GOIÁS
JUNHO/2026

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE GOIÁS–UNIGOIÁS
PRÓ-REITORIA DE ENSINO PRESENCIAL-PROEP
SUPERVISÃO DA ÁREA DE PESQUISA CIENTÍFICA-SAPC
CURSO DE FARMÁCIA

**MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DA DEPENDÊNCIA DE OPIOIDES: O
AGONISMO ENVIESADO COMO ESTRATÉGIA NO MANEJO SEGURO DA DOR
CRÔNICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Farmácia do Centro Universitário
de Goiás - UNIGOIÁS, sob orientação do Dr.
Flávio Silva de Carvalho, como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

GOIÂNIA-GOIÁS
JUNHO/2026

MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DA DEPENDÊNCIA DE OPIOIDES: O AGONISMO ENVIESADO COMO ESTRATÉGIA NO MANEJO SEGURO DA DOR CRÔNICA

Ana Luiza Cirino de Jesus¹
Gabriela do Carmo Jesus²
Dr. Flávio Silva de Carvalho³

Resumo: O tratamento da dor crônica de moderada a intensa exige frequentemente a utilização de analgésicos opioides potentes, cujo mecanismo farmacológico central baseia-se no agonismo de receptores acoplados à proteína G inibitória, predominantemente o receptor mu-opioide (MOR). No entanto, a potente ativação destas vias induz tolerância e dependência biológica, impulsionando crises epidemiológicas de *overdose* e mortes em escala global. O objetivo geral deste estudo consistiu em analisar os mecanismos neurobiológicos da dependência de opioides analgésicos e examinar as vias de sinalização intracelular associadas a fármacos de alto potencial de abuso, como o fentanil, o tramadol e a codeína, bem como as alternativas farmacoterapêuticas na prevenção e/ou reversão em casos de TUO. Os resultados indicaram que fármacos altamente lipofílicos, como o fentanil, promovem um acúmulo celular acentuado no microambiente do receptor MOR, induzindo padrões amplos de fosforilação intracelular e recrutamento massivo de beta-arrestina, o que acelera a dessensibilização do receptor. Discute-se que o manejo clínico e a mitigação dos transtornos por uso de opioides (TUO) dependem tanto do cumprimento da escada analgésica da Organização Mundial da Saúde e uso de anti-inflamatórios quanto de terapias de substituição com buprenorfina ou metadona. Conclui-se que o futuro do manejo seguro da dor crônica e a superação do impasse entre a analgesia e o vício residem na inovação farmacológica mediada pelo agonismo enviesado, estratégia capaz de isolar a sinalização protetora via proteína G e bloquear o recrutamento da beta-arrestina.

Palavras-chave: Receptores Opioides. Analgésicos Opioides. Tolerância a Medicamentos. Síndrome de Abstinência a Opioides. Manejo da Dor.

NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS OF OPIOID DEPENDENCE: BIASED AGONISM AS A STRATEGY IN THE SAFE MANAGEMENT OF CHRONIC PAIN

Abstract: The treatment of moderate to severe chronic pain often requires the use of potent opioid analgesics, whose central pharmacological mechanism is based on the agonism of inhibitory G protein-coupled receptors, predominantly the mu-opioid receptor (MOR). However, the potent activation of these pathways induces tolerance and biological dependence, driving epidemiological crises of *overdose* and deaths on a global scale. The overall objective of this study was to analyze the neurobiological mechanisms of opioid analgesic dependence and examine the intracellular signaling pathways associated with drugs with high abuse potential, such as fentanyl, tramadol, and codeine, as well as pharmacotherapeutic alternatives in the prevention and/or reversal of TUO cases. The results indicated that highly lipophilic drugs, such as fentanyl, promote a marked cellular accumulation in the MOR receptor microenvironment, inducing broad patterns of intracellular phosphorylation and massive recruitment of beta-arrestin, which accelerates receptor desensitization. It is argued that the clinical management and mitigation of opioid use disorders (OUDs) depend both on adherence to the World Health Organization's analgesic ladder and the use of anti-inflammatory drugs, as well as on substitution therapies with buprenorphine or methadone. It is concluded that the future of safe chronic pain management and overcoming the impasse between analgesia and addiction lies in pharmacological innovation mediated by biased agonism, a strategy capable of isolating protective signaling via G protein and blocking beta-arrestin recruitment.

Keywords: Opioid Receptors. Opioid Analgesics. Drug Tolerance. Opioid Withdrawal Syndrome. Pain Management.

¹ Acadêmico do Centro Universitário – UNIGOIÁS.

² Acadêmico do Centro Universitário – UNIGOIÁS.

³ Professor Orientador do Centro Universitário – UNIGOIÁS.

INTRODUÇÃO

Os opioides, tanto naturais quanto sintéticos, são fundamentais no tratamento da dor crônica de média a alta intensidade, sobretudo em cuidados paliativos. Eles atuam ao se ligar a receptores específicos - μ , κ e δ - no sistema nervoso central e periférico, reduzindo a transmissão da dor e promovendo alívio eficaz (Paionk *et al.*, 2024). Os fármacos analgésicos opioides são os mais potentes utilizados no alívio da dor e estão associados a uma variedade de efeitos farmacológicos, como analgesia, sedação, depressão respiratória e euforia (Alorfi *et al.*, 2023), bem como o alto risco de dependência e abuso, ocasionado pela sensação de dependência (van Dam *et al.*, 2020).

Segundo a IASP (*International Association for the Study of Pain*) em 1979, caracteriza-se como dor uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou semelhante a tal dano, sendo a mesma sempre subjetiva, onde cada indivíduo aprende a aplicação da palavra por meio experiências relacionadas a lesões na infância (Raja *et al.*, 2020). Paralelamente a isso, a dor também é classificada quanto ao seu tempo de evolução, onde caracteriza-se como dor aguda, uma manifestação fisiológica normal desencadeada por um estímulo nocivo, de caráter agudo e autolimitado, com duração habitualmente menor que três meses, cessando com o processo de reparação e cicatrização tecidual, e dor crônica definida como aquela que permanece por um período superior ao esperado para a recuperação dos tecidos, geralmente excedendo três meses de duração, podendo estar associada a diversas consequências físicas, emocionais e sociais (Wen *et al.*, 2024).

Concomitantemente a isso, têm-se como tipos de dor quanto ao seu mecanismo: nociceptiva, que surge de danos reais ou potenciais a tecidos não-neurais, encontrando-se presente nas dores traumáticas agudas e no pós-operatório, neuropática: dor causada por lesões ou alterações no funcionamento do sistema nervoso, seja ele periférico ou central. Esse tipo de dor pode ocorrer em condições como a hérnia de disco com compressão das raízes nervosas e a síndrome do túnel do carpo, nociplástica: é aquela que não está associada a nenhuma lesão tecidual, neural ou não, como exemplos desse tipo de dor, enxaqueca e fibromialgia e, por fim, dor mista: a concomitância dos tipos de dor acima descritos em um único indivíduo (Wen *et al.*, 2024).

De acordo com (Grant *et al.*, 2025), a dependência por opioides está relacionada a pacientes que possuem dor crônica e que, se não tratados de forma correta, tendem a retornar aos analgésicos opioides sem prescrição. Em comparativo, Organização Mundial da Saúde, em 1986, sugeriu a escala analgésica de acordo com os níveis de dor dos pacientes necessários em cada caso, sendo assim, dor leve: Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINEs) ou paracetamol com ou sem adjuvantes, dor moderada: opioides fracos: codeína, tramadol e dor severa: opioides potentes, morfina e fentanil, sendo essa escala utilizada em pacientes com câncer ou com dores agudas/crônicas (Anekar, 2018). A dor neuropática é um caso à parte, nessa situação clínica, o tratamento é baseado principalmente em medicamentos adjuvantes, como

os antidepressivos tricíclicos, os antidepressivos de ação dual e os anticonvulsivantes da classe dos gabapentinóides. Os opioides, por sua vez, são utilizados de forma complementar e temporária, especialmente no início da terapia, até que a dose adequada dos adjuvantes seja alcançada (Wen *et al.*, 2024).

A epidemia de opioides apresenta uma crescente nas comunidades, particularmente nos Estados Unidos, de acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). Em 2022, as mortes por *overdose* de drogas alcançaram o número de quase 108.000, com aproximadamente 82.000 envolvendo opioides (Jones *et al.*, 2025). As vendas de opioides documentadas no Brasil cresceram de 1.601.043 prescrições, em 2009, para 9.045.945, em 2015. Os medicamentos à base de codeína, em regra comercializado para uso hospitalar, foram o tipo de prescrição com mais incidência, representando 98,9% e 98,1% das prescrições de opioides investigadas em 2009 e 2015, respectivamente (Servin *et al.*, 2020). Ademais, segundo a portaria 344/1998 Art. 11: A empresa importadora fica obrigada a solicitar à Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (ANVISA), a fixação da Cota Anual de Importação de substâncias constantes das listas "A1" e "A2" (entorpecentes), sendo a codeína, um analgésico opioide também comercializado em drogarias, segundo a Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVSA).

Portanto, é necessária a compreensão dos receptores opioides e de suas vias de sinalização, o que contribui para novas pesquisas e resulta em terapias mais seguras e eficazes para a dor crônica. O agonismo enviesado caracteriza a ativação de um parceiro de sinalização que indica o fluxo da ativação do receptor em relação a outro, ou seja, ativação da proteína G versus recrutamento da β -arrestina (Stanczyk; Kandasamy, 2018).

Dessarte, entende-se que a crise de dependência dos opioides é impulsionada pela potente ativação de receptores no sistema nervoso, que, embora garantam analgesia, resultam em tolerância e riscos crescentes de *overdose* (Swingler *et al.*, 2025), como demonstram as estatísticas de prescrição no Brasil (Servin *et al.*, 2020) e nos Estados Unidos (Jones *et al.*, 2025). Nessa conjectura, conclui-se que o manejo seguro da dor crônica reside na adoção de alternativas que minimizem a dependência, como a aplicação rigorosa da Escada Analgésica da OMS e o uso estratégico de Anti-inflamatórios Não Esteróides (AINEs).

A longo prazo, encontraremos soluções para o impasse entre alívio e vício, na inovação farmacológica por meio do agonismo enviesado, técnica que busca isolar a ativação da via da proteína G para promover analgesia sem o recrutamento da B-arrestina, oferecendo assim, terapias mais seguras e dissociadas dos mecanismos neurobiológicos da dependência de opioides, sendo o objetivo geral deste estudo, analisar os mecanismos neurobiológicos da dependência de opioides analgésicos e examinar as vias de sinalização intracelular associadas a fármacos de alto potencial de abuso, como o fentanil, o

tramadol e a codeína, bem como as alternativas farmacoterapêuticas capazes de prevenir e/ou reverter transtornos por uso de opioides (TUO).

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, delineada para reunir, avaliar e sintetizar achados científicos sobre os mecanismos neurobiológicos da dor e a farmacologia dos analgésicos opioides, objetivando analisar os mecanismos neurobiológicos da dependência de opioides analgésicos e examinar as vias de sinalização intracelular associadas a fármacos de alto potencial de abuso, como o fentanil, o tramadol e a codeína, bem como as alternativas farmacoterapêuticas capazes de prevenir e/ou reverter transtornos por uso de opioides (TUO).

Quanto à abordagem do problema, a pesquisa classifica-se como qualitativa, uma vez que não buscou a mensuração estatística de dados numéricos, mas sim a compreensão teórica, a interpretação crítica e a análise conceitual das vias de sinalização intracelular e dos desfechos clínicos associados ao uso e abuso de substâncias opioides.

A busca e o levantamento do acervo bibliográfico foram executados por meio do acesso digital a três importantes bases de dados e motores de busca na área das ciências da saúde e biomédicas: PubMed (via *National Library of Medicine*), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Google Acadêmico, *NCBI Bookshelf*, complementadas por documentos oficiais do Ministério da Saúde, Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo (CRF-SP), Hospital Sírio-Libanês e Manual Merck de Diagnóstico e Terapia (MSD). Para maximizar a precisão e a recuperação de estudos estritamente alinhados ao escopo do trabalho, foram empregados os seguintes termos combinados em inglês e português: “*opioid receptor*”, “*analgesics*”, “*opioid use disorder*”, “*biased agonism*”, “*public health*”, “receptores opioides”, “analgésicos”, “transtorno por uso de opioides”, e “agonismo enviesado”, termos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Foram adotados como critérios de inclusão: Artigos de pesquisa originais (ensaios *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos), revisões sistemáticas, revisões narrativas e meta-análises e, critérios de exclusão: Artigos incompletos, artigos publicados anteriormente à 2016, artigos em língua estrangeira sem possibilidade de tradução e artigos sem correlação com o objetivo proposto publicados no intervalo temporal compreendido entre os anos de 2016 e 2026, garantindo a contemporaneidade das evidências científicas de acordo com o padrão temporal observado no referencial teórico. Foram incluídos vinte e quatro artigos de origem internacional e onze nacionais ao disposto.

1 Discente do curso de Farmácia do Centro Universitário de Goiás – UNIGOIÁS. Lattes: <https://lattes.cnpq.br/4160893654310194>. Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-4517-3739>. E-mail: cirinoana03@gmail.com.

2 Discente do curso de Farmácia do Centro Universitário de Goiás – UNIGOIÁS. Lattes: <https://lattes.cnpq.br/3433683326558438>. Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-1657-5086>. E-mail: gabriela-carmo80@hotmail.com

3 Professor Adjunto do Centro Universitário de Goiás – UNIGOIÁS. Doutor em Química pela UFG da IES que se titulou. Mestre em Farmácia pela UFG que se titulou. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5389429297712684>. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3581-0663>. Email: flavio.silva@unigoias.com.br.

3 FISILOGIA DA DOR E MECANISMOS ANALGÉSICOS

A redefinição do conceito de dor proposta pela *International Association for the Study of Pain* (IASP), conceitua a dor como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”. Este enunciado atendeu à necessidade de uma taxonomia global mais sucinta, inequívoca e de fácil transposição idiomática, demonstrando aplicabilidade universal tanto para manifestações agudas quanto crônicas (Desantana, J. M. *et al.*, 2020).

Os nociceptores são terminações nervosas livres e não especializadas, capazes de transformar estímulos nocivos em impulsos elétricos por meio de canais iônicos presentes em sua membrana. Dois tipos de canais são fundamentais nesse processo: os canais TRP (potencial receptor transitório) e os canais dependentes de voltagem. Quando ocorre uma lesão, o equilíbrio do tecido é alterado, e várias substâncias inflamatórias são liberadas por células como mastócitos, neutrófilos e macrófagos. Entre essas substâncias estão íons, serotonina, citocinas, bradicinina, histamina, prostaglandinas e leucotrienos. Esses mediadores ativam e aumentam a sensibilidade dos canais TRP nos nociceptores. Além disso, esses canais também podem ser ativados diretamente por estímulos físicos, como calor e pressão. Uma vez ativados, os canais TRP permitem a entrada de íons na célula, gerando sinais elétricos iniciais. Esses sinais ativam os canais dependentes de voltagem, iniciando uma sequência que leva à formação de potenciais de ação (Liu; Kelliher, 2022).

A intensidade do estímulo doloroso é codificada pela frequência desses potenciais de ação. Os canais TRP também têm um papel importante no desenvolvimento da hiperalgesia - aumento da sensibilidade à dor -, pois podem se tornar mais sensíveis na presença de inflamação. Um exemplo é o canal TRPA1, que vem sendo estudado como possível alvo para novos tratamentos analgésicos, já que está envolvido na dor persistente e é encontrado em células gliais, que contribuem para a manutenção da dor crônica (Liu; Kelliher, 2022).

Os receptores opioides (ORs) pertencem à classe dos receptores acoplados à proteína G do tipo inibitório, GPCRs. Existem quatro principais tipos, mu: μ ou MOR, kappa: κ ou KOR, delta: δ ou DOR e o receptor de nociceptina: NOP. Esses receptores estão distribuídos em várias regiões do corpo envolvidas no controle da dor, como o cérebro, a medula espinhal e o sistema nervoso periférico. Além disso, também

são encontrados em outros locais, como o trato gastrointestinal. Quando esses receptores são ativados por substâncias agonistas, como os opioides, podem produzir diversos efeitos. Agonistas de ORs causam tanto efeitos terapêuticos quanto adversos, como o alívio da dor – analgesia –, assim como euforia ou disforia, depressão do sistema nervoso central, depressão respiratória, náuseas, constipação e sonolência. Os opioides mais utilizados na prática clínica e, os mais frequentemente associados ao uso indevido, atuam principalmente sobre o receptor mu-opioide (MOR), que é codificado pelo gene OPRM1. A ativação desse receptor é responsável pelo efeito analgésico, mas também estimula indiretamente os circuitos de recompensa do cérebro, relacionados à dopamina, o que pode gerar sensação de prazer/euforia e contribuir para o potencial de dependência (Swingler *et al.*, 2025).

A dor representa uma das manifestações mais prevalentes nas consultas médicas, podendo decorrer de injúrias teciduais agudas, processos inflamatórios persistentes ou disfunções do sistema nervoso. Embora seja essencialmente subjetiva, a Associação Internacional para o Estudo da Dor a conceitua como uma experiência sensorial e emocional, cujos subtipos abrangem as dores nociceptiva, neuropática e centralizada (nociplástica), cada qual com características clínicas e mecanismos fisiopatológicos particulares. A dor crônica, caracterizada pela persistência por um período superior a três meses, frequentemente envolve fenômenos de neuroplasticidade mal adaptativa e o comprometimento das vias de modulação descendente. Essa condição acomete mais de 50 milhões de indivíduos nos Estados Unidos, resultando em incapacidade funcional, declínio na qualidade de vida e maior sobrecarga nos serviços de saúde. Diante disso, a abordagem clínica eficaz exige a diferenciação precisa entre os estados agudo e crônico, o mapeamento do prejuízo funcional e o emprego de instrumentos de mensuração validados e direcionados a cada síndrome dolorosa específica; assim, mesmo que a quantificação estritamente objetiva permaneça como um desafio científico, a aplicação de uma anamnese estruturada viabiliza esquemas terapêuticos mais consistentes e melhores desfechos clínicos, especialmente em casos complexos ou refratários (Dydyk; Grandhe, 2025).

Dor nociceptiva: decorre de lesões reais ou potenciais em tecidos não neurais, sendo comumente observada em quadros de trauma agudo e no período pós-operatório. Para o manejo farmacológico dessa condição, as classes de medicamentos mais empregadas incluem os analgésicos simples, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), os opioides e os relaxantes musculares (Wen *et al.*, 2024).

Quadro 1 – Principais medicamentos recomendados para o tratamento da dor nociceptiva em adultos.

		Dose inicial	Posologia	Dose terapêutica	Observações
Analgésicos simples					
Dipirona		500 mg-1g	6/6h	até 4g/dia	Risco de agranulocitose ²⁴
Paracetamol		500-750 mg	6/6h	até 3g/dia	Hepatotoxicidade ²³
AINH: recomenda-se o uso para dores agudas com a mínima dose e curto período					
Não seletivos		Variável	Variável	Variável	Gastrointestinal e renal ²⁸
Cox-2 seletivo		Variável	Variável	Variável	Cardiovasculares ³²
Analgésico opioide (via oral)					
Fraco	Codeína	15 a 30 mg	Até 6/6h	Variável. Máx 360 mg/dia	Dose-dependente: euforia, náuseas, obstipação, adição, sedação e depressão respiratória. ³⁶
	Tramadol	50-100 mg	Até 4/4h	Variável. Máx 400 mg/dia	
Forte	Morfina	5 a 30 mg	Até 4/4h	Variável. Sem dose máxima	
	Oxicodona	10 mg	12/12h	Variável. Sem dose máxima	
	Metadona	2,5 a 5mg	Até 4/4h	Variável. Sem dose máxima	
	Buprenorfina	5mg	A cada 7 dias	Variável. Sem dose máxima	
Relaxantes musculares antiespasmódicos					
Carisoprodol		350mg	Até 6/6h	Máx 1400 mg/d	Hipotensão postural, sonolência; tontura. ⁴⁵
Ciclobenzaprina		5mg a 10 mg	Até 8/8h	20 a 40 mg Máx 60mg/d	sonolência, tontura e boca seca ⁴⁶

FONTE: TSAI, André Wan Wen; KOBAYASHI, Ricardo; LIU, Ibrahim Afrânio Willi; FIM, Márcio; LIGIERI, André Cicone; MACHADO, Edilson Silva. Atualização no manejo da dor musculoesquelética. Revista Brasileira de Ortopedia, v. 59, n. 2, p. e160-e171, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1776135>.

A dor neuropática (DN) decorre de lesão ou disfunção estrutural no sistema nervoso periférico ou central, manifestando-se clinicamente em condições como a hérnia de disco com compressão radicular e a síndrome do túnel do carpo. Seu quadro clínico caracteriza-se por sensações de queimação, frio

doloroso, choque elétrico, prurido, alfinetadas e agulhadas, além de achados no exame neurológico como hiperalgesia, hiperpatia e alodinia. O manejo farmacológico baseia-se primariamente no uso de medicamentos adjuvantes, como antidepressivos tricíclicos, inibidores duais da recaptação e anticonvulsivantes gabapentinoides; os opioides, por sua vez, são reservados para a analgesia inicial durante a titulação dessas medicações ou para viabilizar a reabilitação em casos de controle algico insuficiente (Wen *et al.*, 2024).

Quadro 2 – Medicamentos considerados primeira linha para o tratamento de dor neuropática.

		Dose inicial	Posologia	Dose terapêutica	Efeitos adversos
Antidepressivos					
Tricíclicos	Amitriptilina	10 a	1x dia, 3 horas antes de dormir	25 a	Sonolência, tonturas, tremores, dores de cabeça, hipotensão postural, boca seca, náuseas, constipação, ganho de peso, diminuição da libido, hiperidrose, retenção urinária e ideação suicida. ⁴⁷
	Imipramina	25mg		150mg/dia	
	Nortriptilina				
Duais	Duloxetina	30mg	1x dia pela manhã	60 a 120mg/dia	Náusea, boca seca, sonolência, aumento da pressão arterial e ideação suicida ⁴⁸
	Venlafaxina	37,5 a 75mg	1x dia pela manhã	150 a 225mg/dia	
Anticonvulsivantes					
Gabapentina (GBP)		300mg	8/8 h	1200 a 3600mg/dia	Tontura, náusea, sonolência, edema de extremidades, ganho ponderal, visão turva e ideação suicida ⁴⁸
Pregabalina (PGL)		50 a 75mg	12/12h	150 a 600 mg/dia	
Tópicos					
Patch de lidocaína 5%		1 a 3 patches	12h sem/12h com o path	1 a 3 patches	

FONTE: TSAI, André Wan Wen; KOBAYASHI, Ricardo; LIU, Ibrahim Afrânio Willi; FIM, Márcio; LIGGIERI, André Cicone; MACHADO, Edilson Silva. Atualização no manejo da dor musculoesquelética. Revista Brasileira de Ortopedia, v. 59, n. 2, p. e160-e171, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1776135>.

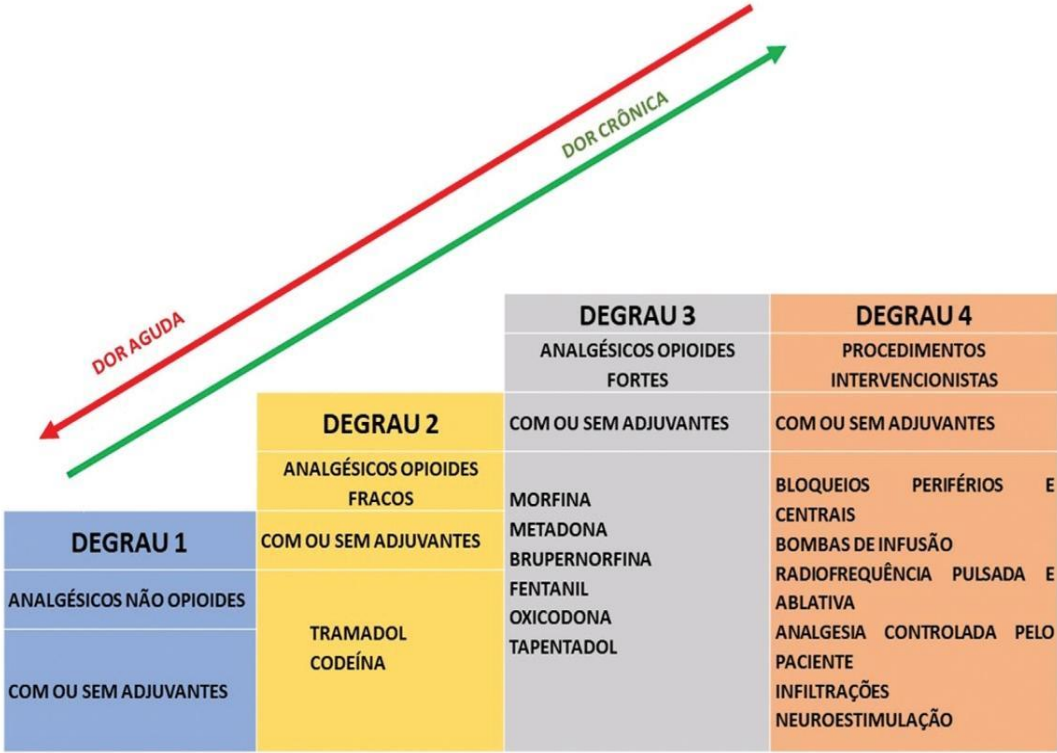
A dor nociplástica, de descrição mais recente, caracteriza-se pela ausência de lesões teciduais demonstráveis, sejam elas neurais ou não neurais. Essa entidade clínica engloba condições como a

enxaqueca e a fibromialgia, e sua abordagem terapêutica fundamenta-se essencialmente em estratégias multimodais e interdisciplinares (Wen *et al.*, 2024).

Muitas síndromes dolorosas apresentam etiologia multifatorial e configuram-se como estados mistos. A dor lombar crônica e a maior parte das neoplasias malignas, por exemplo, possuem um componente nociceptivo significativo associado a um componente neuropático decorrente de lesão nervosa, estimando-se que a prevalência dessa sobreposição ultrapasse 50% dos indivíduos com dor crônica em contextos ortopédicos e de atenção primária. Todavia, o fenômeno doloroso crônico é mais bem compreendido sob o modelo biopsicossocial, no qual a intensidade percebida independentemente de sua classificação fisiopatológica é modulada de forma variável por fatores psicológicos, cognitivos e emocionais. Nesse cenário, o sofrimento psíquico, com destaque para quadros de depressão e ansiedade, coexiste frequentemente com a dor crônica, contudo, como certas condições mimetizam transtornos psiquiátricos e dependem do autorrelato, pacientes com quadros álgicos de difícil elucidação diagnóstica são frequentemente rotulados com patologias psiquiátricas de forma equivocada, o que os priva do manejo terapêutico adequado (Barad *and* Aggarwal, 2025).

A correta classificação etiológica da dor é fundamental para o direcionamento de intervenções terapêuticas específicas, dado que cada subtipo clínico demanda estratégias de manejo distintas. Visando aprimorar a interpretação e a caracterização das diferentes síndromes dolorosas crônicas, a IASP reestruturou esses quadros na Classificação Internacional de Doenças (CID-11), promovendo uma padronização diagnóstica que otimiza tanto a prática clínica quanto a investigação científica (Wen *et al.*, 2024). A avaliação clínica do paciente deve ser realizada de forma abrangente, contemplando sistematicamente a anamnese, o exame físico e os exames subsidiários. Na anamnese, torna-se imperativo mapear a cronologia, os fatores desencadeantes, de atenuação e de exacerbação do quadro álgico, além de inventariar as intervenções terapêuticas pregressas e suas respectivas taxas de sucesso. Paralelamente, é crucial estabelecer a correlação clínico-radiológica para determinar ou afastar o nexo causal da dor. Essa propedêutica estruturada é indispensável para o manejo da dor crônica, uma condição em que os indivíduos frequentemente apresentam histórico de falhas terapêuticas e múltiplos domínios afetados como a funcionalidade, o bem-estar social e a qualidade de vida, sendo o emprego de escalas validadas um recurso útil para mensurar a subjetividade da experiência dolorosa (Wen *et al.*, 2024).

Figura 1 - Adaptação da escada analgésica da OMS, baseada na analgesia por degraus.



FONTE: TSAI, André Wan Wen; KOBAYASHI, Ricardo; LIU, Ibrahim Afrânio Willi; FIM, Márcio; LIGGIERI, André Cicone; MACHADO, Edilson Silva. Atualização no manejo da dor musculoesquelética. Revista Brasileira de Ortopedia, v. 59, n. 2, p. e160-e171, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1776135>.

4 ANALGÉSICOS OPIOIDES COM POTENCIAL DE DEPENDÊNCIA

Os efeitos dos opioides sintéticos, como por exemplo tramadol e fentanil, assemelham-se aos dos opioides naturais, mas apresentam estruturas diferentes. Porém, diversos deles sofreram alterações moleculares ao longo do tempo para potencializar suas atividades. Dessa forma, objetiva-se elevar a lipossolubilidade e viabilizar a permeabilidade dessas substâncias na barreira hematoencefálica com maior celeridade, a fim de que suas propriedades farmacológicas sejam efetivadas. Atualmente, o fentanil tem sido o principal agente responsável pelos óbitos por *overdose* de opioides. Caracteriza-se como um opioide sintético de elevada magnitude e eficácia no manejo de quadros álgicos agudos e crônicos. Sua potência sobrepuja substancialmente a da morfina, consolidando-o como um fármaco analgésico de alto desempenho. Adicionalmente, apresenta latência reduzida e versatilidade posológica, incluindo a via transdérmica, o que confere maior viabilidade terapêutica em ambiente clínico (Kuhn *et al.*, 2025).

O fentanil, um agonista seletivo do receptor μ , foi inserido na prática clínica em 1963 como um analgésico intravenoso de elevada potência e latência reduzida. Evidências *in vivo* corroboram que o

fentanil apresenta uma magnitude de ação de 50 a 100 vezes superior à da morfina quanto aos desfechos comportamentais mediados pelo receptor μ . Tal disparidade fundamentou a premissa de que o fármaco deteria afinidade ou eficácia intrínseca vastamente superiores. Contudo, ensaios *in vitro* de ligação de radioligantes em receptores recombinantes e endógenos revelam que o fentanil possui uma afinidade equiparável à da morfina por esse sítio (Kelly *et al.*, 2021).

Uma hipótese para a disparidade de potência entre o fentanil e a morfina em ensaios *in vitro* reside na lipofilia acentuada do fentanil. Esta característica favorece o seu acúmulo no microambiente adjacente ao receptor μ , resultando em uma concentração local superior à do meio extracelular. Tal fenômeno de partição do ligante é menos pronunciado na morfina, dada a sua reduzida lipossolubilidade. O conceito de que ligantes lipofílicos se acumulam na camada aquosa logo acima da membrana celular intacta foi apresentada para outro GPCR, o receptor adrenérgico β_2 . A maior lipossolubilidade do fentanil em comparação com a morfina significa que mais fentanil pode adentrar na membrana celular, conduzindo, assim, a aglomerações mais altas de fentanil do que de morfina em torno do receptor μ , mesmo que a aglomeração desses fármacos no meio de banho geral seja a mesma (Kelly *et al.*, 2021).

O tramadol é um analgésico único, disponível em múltiplas formulações, com atividade inibidora da recaptação de monoaminas e agonista de receptores opioides, sendo cada vez mais prescrito mundialmente como opção aos opioides de alta afinidade no tratamento da dor aguda e crônica (Miotto *et al.*, 2017). O tramadol constitui um opioide sintético composto por uma mistura racêmica de enantiômeros (+) e (-), os quais atuam de forma sinérgica na atividade analgésica através de mecanismos farmacodinâmicos distintos. O enantiômero (+) atua como agonista dos receptores opioides do tipo μ , além de estimular a liberação e inibir a recaptação de serotonina. Em contrapartida, o enantiômero (-) exerce seu efeito por meio da inibição da recaptação de norepinefrina (Beayaz *et al.*, 2016).

No que tange aos aspectos farmacocinéticos, o fármaco apresenta absorção rápida e quase completa após administração oral única; contudo, sua biodisponibilidade inicial é limitada a aproximadamente 68%, em decorrência do metabolismo de primeira passagem hepática. Após administrações orais múltiplas, observa-se a saturação desse efeito de primeira passagem, o que eleva a biodisponibilidade do tramadol para patamares de 90% a 100% (Beayaz *et al.*, 2016).

A codeína (3-metilmorfina) é similar à morfina, mas um grupo metil substitui o grupo hidroxila no carbono 3 da molécula de morfina. Sendo um agonista dos três receptores opioides clássicos (μ , δ e κ). Contudo, possui 20 vezes mais afinidade pelo receptor μ em equiparação com o δ e apresenta critério significativamente menor pelo receptor κ . Como medicamento combinado, a codeína em baixas doses é eficiente no tratamento da dor aguda. Para dores leves a moderadas, a codeína é frequentemente associada ao paracetamol ou com um AINE, como o ibuprofeno. A codeína é comumente administrada em associações fixas com prometazina ou AINEs para o manejo de doenças

respiratórias. Disponibilizada em diversas formas farmacêuticas, sólidas e líquidas, suas principais indicações clínicas residem na analgesia de intensidade leve a moderada e em sua atuação como antitussígeno de ação central (Peechakara; Gupta, 2024).

4.1 NEUROBIOLOGIA DA DEPENDÊNCIA DE ANALGÉSICOS OPIOIDES

Os opioides podem ser divididos em quatro categorias principais: endógenos, naturais, semi-sintéticos e sintéticos, todos atuando como ligantes dos receptores opioides (ORs). Os endógenos são produzidos pelo próprio organismo, como β -endorfina, encefalinas e dinorfinas. Já os naturais são extraídos diretamente da papoula do ópio (*Papaver somniferum*), como a morfina e a codeína. Os semi-sintéticos são derivados quimicamente desses compostos naturais, incluindo substâncias como heroína, oxicodona, hidrocodona e buprenorfina. Por fim, os opioides sintéticos são produzidos inteiramente em laboratório e não possuem relação estrutural direta com os alcaloides naturais. Apesar de todos exercerem ação agonista sobre os receptores opioides, apresentam diferenças estruturais que influenciam sua afinidade e potência em relação aos diferentes subtipos de receptores (Swingler *et al.*, 2025).

A biotransformação da heroína e de seus respectivos metabólitos compreende três vias principais: reações hidrolíticas, mediadas pela colinesterase sérica (butirilcolinesterase) no plasma e por carboxilesterases em tecidos como o fígado e o cérebro; reações sintéticas, caracterizadas primordialmente pela glicuronidação hepática ocorrendo também nos rins, cérebro e intestino e em menor proporção, pela sulfatação; e reações oxidativas, responsáveis pela gênese de metabólitos minoritários. No que tange à cinética de penetração no sistema nervoso central, as taxas de transferência dessas substâncias através da barreira hematoencefálica (BHE) são condicionadas majoritariamente pelo seu grau de lipofilicidade (Milella *et al.*, 2023).

Os receptores opioides pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G inibitória (GPCRs) e são classificados em quatro tipos principais: mu (μ , MOR), kappa (κ , KOR), delta (δ , DOR) e o receptor de nociceptina (NOP). Eles estão amplamente distribuídos em tecidos envolvidos na modulação da dor, como o cérebro, a medula espinhal, o sistema nervoso periférico e no trato gastrointestinal. A ativação desses receptores por agonistas opioides produz diversos efeitos, que podem ser tanto benéficos quanto indesejáveis. Entre eles estão analgesia, alterações de humor, euforia ou disforia, depressão do sistema nervoso central, depressão respiratória, náuseas, constipação e sonolência. Os opioides mais utilizados na prática clínica, e os mais frequentemente associados ao uso indevido, atuam principalmente como agonistas do receptor mu-opioide (MOR), codificado por um gene específico. Embora a ativação do MOR seja responsável pelo alívio da dor, ela também estimula indiretamente os circuitos de recompensa dopaminérgicos no sistema nervoso central, o que leva à sensação de euforia e ao potencial de dependência (Swingler *et al.*, 2025).

O sistema opioide endógeno desempenha diversas funções tanto no sistema nervoso central quanto no periférico. Entre os principais opioides produzidos pelo próprio organismo estão as endorfinas, encefalinas, dinorfinas e a nociceptina, que atuam como agonistas naturais dos receptores MOR, DOR, KOR e NOP, respectivamente. Esses compostos são peptídeos sintetizados principalmente no cérebro, especialmente no hipotálamo e na hipófise, também nas glândulas adrenais, sendo liberados em resposta a diferentes estímulos, como alimentação, atividade sexual e interações sociais, contribuindo para a regulação do humor. Os genes responsáveis pela produção desses peptídeos precursores incluem o POMC (proopiomelanocortina), o PENK (pré-proencefalina), o PDYN (pré-prodinorfina) e o PNOC (pré-pronociceptina). A partir deles, são formados, respectivamente, a β -endorfina, as encefalinas, as dinorfinas e a nociceptina (Swingler *et al.*, 2025).

Após serem liberados, esses peptídeos se ligam aos receptores opioides, desencadeando diferentes vias de sinalização intracelular, que variam conforme o tipo de receptor, o peptídeo envolvido e o tipo celular em questão. Cada subtipo de receptor opioide promove efeitos distintos após sua ativação. Embora o receptor MOR seja o principal alvo dos analgésicos opioides, os receptores DOR e KOR também participam da modulação da dor. A ativação do MOR está associada à sensação de euforia, enquanto a do DOR relaciona-se mais com aspectos emocionais, como aumento do afeto positivo e diminuição da ansiedade. Já a ativação do KOR costuma estar ligada a sensações negativas, como disforia. A interação conjunta entre esses diferentes receptores torna a sinalização opioide complexa e multifacetada (Swingler *et al.*, 2025).

O receptor μ -opioide (MOR) é codificado pelo gene OPRM1, localizado no cromossomo 6 em humanos. Todos os receptores opioides pertencem à classe dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs) com sete domínios transmembrana, apresentando uma região extracelular responsável pela ligação do ligante e uma porção intracelular envolvida na transdução de sinais. Esses receptores estão associados a proteínas G inibitórias, principalmente dos tipos $G_{\alpha i}$ e $G_{\alpha o}$. Quando ativados, ocorre a dissociação das subunidades $G_{\alpha i/o}$ e $G_{\beta\gamma}$, que passam a interagir com diferentes alvos intracelulares, desencadeando diversas vias de sinalização. Essa via mediada por proteína G é considerada a forma clássica de sinalização dos opioides, mas não é a única. Outra via importante envolve a proteína β -arrestina, que também é ativada após a estimulação do receptor. Acredita-se que essa via tenha papel fundamental na regulação da resposta opioide, promovendo a dessensibilização dos receptores e sua internalização, modulando assim a intensidade e duração do sinal (Swingler *et al.*, 2025).

Vias de sinalização intracelular relevantes associadas aos receptores opioides incluem as cascatas MAPK, como ERK, JNK e p38, embora os mecanismos envolvidos variem conforme o tipo de ligante e de receptor. Essas respostas celulares são desencadeadas após a fosforilação da porção C-terminal do receptor opioide quando ocorre a ligação de um agonista. No caso do receptor μ -opioide (MOR), essa

região intracelular apresenta diversos resíduos passíveis de fosforilação como serina, treonina e tirosina, porém a função específica de cada um deles na regulação da sinalização ainda não está completamente definida. Da mesma forma, os efeitos finais dessas vias quinase na tolerância e na dependência aos opioides ainda não são totalmente compreendidos (Swingler *et al.*, 2025).

Evidências mais recentes mostram que diferentes agonistas podem gerar padrões distintos de fosforilação em um mesmo GPCR. Por exemplo, agonistas de menor eficácia, como a morfina, tendem a induzir uma fosforilação mais seletiva, principalmente no resíduo Ser375 do MOR, o que resulta em menor recrutamento de β -arrestina. Já agonistas de maior eficácia, como o fentanil, promovem uma fosforilação mais ampla, incluindo outros resíduos, como Thr370, Thr376 e Thr379, favorecendo um recrutamento mais intenso de β -arrestina. Após essa fosforilação, a β -arrestina é recrutada para a região C-terminal do receptor. Essa proteína atua como um importante regulador dos GPCRs, funcionando como uma plataforma que organiza diferentes componentes da sinalização. Sua ligação aos sítios previamente fosforilados, modificados por quinases específicas de GPCR (GRKs), leva à dessensibilização do receptor e à sua internalização. Uma vez internalizado, o receptor pode ser degradado em lisossomos ou sofrer desfosforilação em endossomos e retornar à membrana celular, em um processo conhecido como ressensibilização (Swingler *et al.*, 2025).

Os efeitos da ativação dos receptores opioides também dependem do tipo celular envolvido. No sistema nervoso central, a ativação do MOR atua principalmente regulando a atividade neuronal, mas também afeta células gliais, como micróglias e astrócitos. Nos neurônios, essa ativação reduz a liberação de neurotransmissores, especialmente por meio da inibição de neurônios GABAérgicos, e ativa vias intracelulares como as MAPK. Essa inibição pode ainda influenciar indiretamente outros sistemas de neurotransmissão. Por outro lado, nas células gliais, os opioides exercem efeitos moduladores do sistema imune, promovendo sua ativação e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6 (Swingler *et al.*, 2025).

Tolerância pode ser entendida como a redução do efeito de um medicamento após uso contínuo ou repetido. Isso ocorre tanto com fármacos terapêuticos quanto com substâncias recreativas, levando à necessidade de aumentar a dose ao longo do tempo para obter o mesmo efeito inicial. Já a dependência fisiológica refere-se às adaptações do organismo decorrentes do uso prolongado de uma substância. Nesses casos, a interrupção do uso pode provocar sintomas de abstinência. É importante destacar que dependência fisiológica não é sinônimo de dependência no sentido comportamental, nem é obrigatória para que haja vício. A dependência, por sua vez, caracteriza-se pelo desejo compulsivo de continuar utilizando a substância, mesmo diante de consequências negativas. Trata-se de um fenômeno complexo, influenciado por fatores genéticos, físicos, psicológicos e ambientais (Swingler *et al.*, 2025).

Um dos principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento de tolerância e dependência aos opioides é o recrutamento de β -arrestinas após a ativação dos receptores por agonistas. Quando essas proteínas se ligam às regiões C-terminais fosforiladas dos receptores opioides (ORs), ocorre a dessensibilização dos receptores e sua internalização (endocitose), o que interrompe a sinalização celular e reduz as respostas subsequentes. No caso do receptor μ -opioide (MOR), a dessensibilização acontece devido ao desacoplamento entre o receptor e a proteína G, processo iniciado pelas β -arrestinas. No entanto, essa dessensibilização nem sempre está diretamente associada à internalização do receptor. Alguns opioides, como as endorfinas e a metadona, promovem tanto a dessensibilização quanto a endocitose mediada por β -arrestinas de forma mais intensa. Já a morfina desencadeia esses processos de maneira menos pronunciada. Essa diferença é atribuída ao chamado agonismo tendencioso dos MORs, no qual diferentes opioides ativam vias intracelulares distintas (Swingler *et al.*, 2025).

O agonismo tendencioso refere-se justamente à capacidade de diferentes ligantes de um mesmo receptor ativarem seletivamente determinadas vias de sinalização, envolvendo diferentes quinases e níveis de recrutamento de β -arrestinas. Esse fenômeno tem sido amplamente estudado, pois pode influenciar significativamente o desenvolvimento de tolerância e dependência, além de representar uma estratégia promissora para o desenvolvimento de novos tratamentos para transtornos relacionados ao uso de opioides (Swingler *et al.*, 2025).

5 DEPENDÊNCIA CLÍNICA E TRANSTORNOS RELACIONADOS AO USO

O transtorno por uso de opioides é uma condição crônica e recidivante, habitualmente associada a impasses legais, interpessoais e de emprego. Os fármacos comprovadamente eficientes para o TUO são a metadona, um agonista opioide completo, a buprenorfina um agonista parcial e a naltrexona um antagonista opioide. A metadona e a buprenorfina agem suprimindo os sintomas de abstinência de opioides e atenuando os efeitos de outros opioides. A naltrexona bloqueia os efeitos dos agonistas opioides. A metadona oral revela evidências mais robustas de eficácia. A terapia de longo permite o restabelecimento de vínculos sociais e está associado resultados melhores. As terapias para o TUO podem ser limitadas pela baixa adesão às recomendações terapêuticas e pelas altas taxas de recaída e aumento do risco de *overdose* após a interrupção da terapia. O tratamento com metadona e buprenorfina apresenta o risco complementar de desvio e uso indevido da medicação (Bell; Strang, 2019).

A abstinência de opioides varia conforme o tempo de meia-vida do medicamento. Após a interrupção, são avaliados os sintomas conforme a escala subjetiva de abstinência de opioides com base nos relatos do paciente. A escala mais recente e mais utilizada é a Escala Clínica de Abstinência de Opiáceos, que combina sinais e sintomas subjetivos e objetivos e é realizada várias vezes ao dia por um

profissional de saúde. Assim que a abstinência de opioides se instalar, o tratamento deve ser iniciado. Amenizar os sintomas de abstinência na fase aguda associando terapias direcionadas não opioides é uma alternativa. Estão presentes α_2 agonistas, betabloqueadores, antidiarreico e antieméticos. Agonistas alfa-2, como clonidina, tizanidina e lofexidina, são eficazes em reduzir sinais e sintomas de atividade autonômica excessiva, como ansiedade, taquicardia, calafrios, piloereção e hipertensão (Horn *et al.*, 2022).

A *overdose* de opioides está ligada diretamente ao sistema nervoso central, afetando o controle respiratório, causando uma depressão respiratória. A hipóxia prolongada ou profunda poderá afetar outras estruturas do sistema nervoso central, como as células epiteliais do plexo coróide e a glia. Concordância de evidências mostram a ativação do receptor opioide μ (MOR) em neurônios do complexo pré-Bötzinger, localizado na medula ventrolateral, e do complexo parabraquial. Os óbitos causados por opioides são resultantes da depressão respiratória. Além disso, enfermidades de curto e longo prazo estão associadas a *overdoses* não fatais, como lesões cerebrais resultantes de hipóxia, em casos mais graves, por anóxia (Skolnick, 2021).

Na ocorrência de uma *overdose* por opioides, a queda da frequência respiratória compromete a oxigenação do sangue e dos tecidos, processo influenciado pela saúde prévia do paciente e pelas propriedades da droga ingerida. Essa privação de oxigênio pode causar danos cerebrais graves, resultando em convulsões, coma, AVC ou sequelas persistentes, como ataxia, síndrome amnésica e redução da capacidade motora. Além disso, existe o risco da leucoencefalopatia pós-hipóxica tardia, uma síndrome desmielinizante rara onde, após uma recuperação aparente, surgem sintomas neuropsiquiátricos de déficits de atenção a psicose cerca de duas semanas após o evento. Devido à escassez de estudos de caso específicos na literatura, o prognóstico para esses pacientes permanece variável e incerto (Skolnick, 2021).

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais Quinta, estabelece o transtorno ativo por uso de opioides como um padrão inseguro de uso das substâncias opioides que leva a prejuízo ou sofrimento relevante. Para ser diagnosticado com transtorno do uso de opioides, um paciente deve ter pelo menos duas das seguintes manifestações dentro do prazo de 12 meses: um forte desejo por opiáceos, diminuir o uso, a incapacidade de controlar ou limitar o consumo, o uso continuado apesar da interferir nas atividades diárias importantes ou ação social, o consumo de quantidades maiores ao longo do tempo e muito tempo gasto na aquisição de opiáceos. Acrescenta-se que, o transtorno do uso de opioides pode levar ao desenvolvimento de tolerância e retraimento. A tolerância é um efeito intensamente diminuído com o uso continuado que leva a necessidade de quantidades maiores para atingir a intoxicação ou o efeito desejado. A abstinência é a ocorrência de sintomas quando o uso de opioides é interrompido, incluindo humor negativo, náuseas ou vômitos, dores musculares, diarreia, febre ou insônia (Cerqueira *et al.*, 2024).

5.1 CRISE DOS OPIOIDES COMO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

Nos Estados Unidos e em diversos outros países, o consumo de opioides cresceu de forma significativa ao longo das últimas duas décadas. Um estudo conduzido em Boston, Massachusetts (EUA), entre 1998 e 2016, estimou que cerca de 5% da população, considerada representativa da população norte-americana em geral, havia utilizado algum opioide nos sete dias anteriores à entrevista. A crise dos opioides nos Estados Unidos vem sendo acompanhada de forma contínua desde 1999. Em geral, ela é descrita como ocorrendo em três fases distintas: a primeira iniciada em 1999, a segunda por volta de 2010 e a terceira a partir de 2013. A primeira fase foi marcada pelo aumento das mortes relacionadas a opioides frequentemente prescritos. A segunda foi impulsionada pelo crescimento do uso de heroína. Já a terceira fase teve início com a expansão do consumo de opioides sintéticos, como o fentanil e substâncias relacionadas, obtidos tanto por prescrição médica quanto de forma ilegal (Bedene *et al.*, 2022).

O desvio de opioides ocorria tanto por parte dos pacientes quanto ao nível do prescritor. Inicialmente, alguns pacientes buscavam novas receitas com outros médicos quando o tratamento com opioides era interrompido pelo médico original, prática conhecida como “*doctor shopping*”. Paralelamente, certos profissionais de saúde passaram a explorar o aumento da demanda por esses medicamentos como uma oportunidade lucrativa, chegando a comercializar prescrições e opioides diretamente, configurando as chamadas “fábricas de comprimidos”. Esse processo de uso indevido não se limitou a essas práticas. Pacientes que recebiam opioides prescritos também passaram a compartilhar seus medicamentos com familiares e amigos, seja para aliviar a dor de terceiros, seja por interesse financeiro. Segundo Kennedy-Hendricks *et al.*, aproximadamente 20% dos participantes do estudo relataram ter dividido seus opioides prescritos com outras pessoas, principalmente com a intenção de ajudar no controle da dor (Bedene *et al.*, 2022).

Além disso, indivíduos que faziam uso indevido de opioides prescritos frequentemente percebiam esse consumo como mais seguro em comparação ao uso de substâncias ilícitas, como a heroína, já que os medicamentos eram regulamentados e, portanto, considerados “legais”. Outro fator era a dosagem previsível dos fármacos prescritos, ao contrário das drogas ilícitas, o que levava à percepção de menor risco de *overdose* (Bedene *et al.*, 2022). As empresas farmacêuticas responsáveis pela fabricação dos medicamentos, as farmácias que os distribuem e os médicos que os prescrevem compartilham parte da responsabilidade pela crise dos opioides. O uso excessivo dessas substâncias prescritas teve um papel importante nesse problema. Entre 1999 e 2008, as vendas de opioides prescritos aumentaram quatro vezes, acompanhando um crescimento igualmente de quatro vezes nas mortes relacionadas a esses medicamentos. Além de fatores como sexo e raça, um dos principais elementos associados às vítimas de *overdose* de opioides é o baixo nível educacional (Judd *et al.*, 2023).

Segundo um estudo de 2020, indivíduos cujo nível máximo de escolaridade era o ensino médio completo representaram 35,4% das mortes relacionadas a opioides. Já aqueles que não concluíram o ensino médio corresponderam a 23,7% desses óbitos. Outrossim, casos com as mudanças no mercado de trabalho dos Estados Unidos e a diminuição de oportunidades de empregos estáveis para pessoas sem formação universitária ou qualificação profissional, muitos indivíduos com baixa escolaridade acabam tendo poucas opções de inserção e progresso econômico. Isso os coloca em uma situação de maior vulnerabilidade, tornando-os estatisticamente mais propensos ao uso abusivo de substâncias, o que pode evoluir para casos de *overdose*. Ainda, as taxas de mortalidade por opioides são significativamente mais altas entre pessoas solteiras ou divorciadas. O estudo citado anteriormente mostrou que indivíduos que nunca se casaram corresponderam a 42,9% das mortes por *overdose* de opioides, enquanto os divorciados representaram 21,3% desses óbitos. A solidão, muitas vezes descrita como uma “assassina silenciosa”, está associada a efeitos negativos importantes na saúde mental, podendo contribuir para o desenvolvimento de depressão e até pensamentos suicidas (Judd *et al.*, 2023).

Por fim, desde o início do monitoramento das mortes relacionadas a opioides, no final da década de 1990, a participação dessas *overdoses* no total de óbitos nos Estados Unidos cresceu de 0,4% para 1,5% em 2016, o que representa um aumento de 292%. As principais causas de morte no país em 2020, como doenças cardíacas, câncer e COVID-19, apresentaram padrões semelhantes entre homens e mulheres. No entanto, isso não ocorre da mesma forma com a quarta principal causa, as mortes acidentais, que não mostram equilíbrio entre os sexos. Como já mencionado, grande parte dessas mortes acidentais está associada ao uso de opioides, sendo que os homens representam cerca de 70% dos casos. Embora as taxas de mortalidade por opioides tenham aumentado mais rapidamente entre as mulheres desde 1999 (1.608% contra 1.076% entre os homens), mesmo considerando o crescimento expressivo entre mulheres brancas em situação de rua, os homens ainda constituem o grupo mais vulnerável no panorama geral (Judd *et al.*, 2023).

Além dos impactos diretos sobre a saúde, a epidemia de opioides gera consequências socioeconômicas profundas. Ela aumenta a pressão sobre os sistemas de saúde, sobrecarrega os serviços de emergência e resulta em custos significativos para governos e comunidades. Seus efeitos também se estendem a dimensões sociais mais amplas, afetando a produtividade do trabalho, as relações familiares e a coesão social. Enfrentar esse problema complexo requer uma abordagem ampla, que combine ações de prevenção, tratamento e redução de danos. Entre as estratégias mais eficazes estão a ampliação do acesso a tratamentos baseados em evidências, como a terapia assistida por medicamentos (TAM), a redução de prescrições inadequadas de opioides e a disponibilização generalizada de naloxona para reverter casos de *overdose*. Ademais, é fundamental atuar sobre os determinantes sociais da saúde e reduzir o estigma

associado ao uso de opioides, criando condições mais favoráveis à recuperação e diminuindo desigualdades no acesso aos cuidados e nos desfechos em saúde (Kimbrelly Geissler, 2024).

Em contraste com o cenário observado nos Estados Unidos, o Brasil historicamente apresenta dificuldades relacionadas ao acesso a opioides prescritos. Essa realidade pode ser explicada por uma combinação de fatores, entre os quais se destacam a opiofobia, isto é, o receio de profissionais de saúde e pacientes quanto ao uso dessas substâncias, e a chamada “opioide-ignorância”, que se refere à falta de conhecimento adequado sobre o manejo desses medicamentos. De acordo com Calônego (2020), em uma pesquisa com 389 médicos sobre os obstáculos na prescrição de opioides, muitos relataram mais de uma dificuldade. Os resultados mostraram que 52,19% tinham receio de prescrever esses fármacos por medo de induzir dependência, 42,67% apresentavam lacunas no conhecimento farmacológico sobre opioides e 50,13% apontaram dificuldades para obter o receituário especial do tipo A, exigido para sua prescrição. Além disso, o alto custo desses medicamentos e as exigências burocráticas também contribuem para sua baixa utilização no país (Kuhn *et al.*, 2025).

Dentre as diversas atividades desempenhadas pelo profissional farmacêutico, a dispensação de medicamentos destaca-se como uma das principais atribuições clínicas, viabilizando o estabelecimento de uma relação de proximidade e confiança com o paciente para garantir o uso racional e seguro da terapêutica. Nesse cenário, perante qualquer medicamento sob prescrição de profissional habilitado, compete ao farmacêutico realizar a correta interpretação e avaliação técnica do receituário antes do ato da dispensação. Essa análise técnico-gerencial deve fundamentar-se rigorosamente nos aspectos terapêuticos (farmacêuticos e farmacológicos), sociais, econômicos e legais vigentes conforme a portaria 344/1998, segundo o Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo (CRF-SP, 2016).

A dispensação de medicamentos sujeitos a controle especial é regulamentada pela Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a qual estabelece os critérios para a prescrição dessas substâncias, organizando-as em listas de acordo com a classe terapêutica e o modelo de notificação exigido. Conforme o parágrafo 6º do Artigo 35 da referida norma, a notificação de receita é dispensada para pacientes sob regime de internação hospitalar, sendo o atendimento condicionado à avaliação farmacêutica da prescrição médica pela Central de Farmácia Clínica. Em contrapartida, para pacientes externos assistidos em setores como Oncologia, Pronto Atendimento, Centro de Diagnóstico por Imagem (CDI), Ambulatório de Filantropia e Instituto de Responsabilidade Social (IRSSL), torna-se mandatória a apresentação dos receituários específicos. Fora do ambiente hospitalar, a aquisição desses fármacos requer o preenchimento da respectiva notificação de receita ou do receituário de controle especial em duas vias, conforme a classificação da lista em que o medicamento está inserido (Hospital Sírio Libanês, 2026).

Nos últimos anos, contudo, observa-se uma mudança no padrão de uso de opioides no Brasil, com aumento expressivo no consumo desses medicamentos. Entre 2009 e 2015, as vendas cresceram cerca de 465%, impulsionadas sobretudo pela maior prescrição de codeína, um opioide indicado para o tratamento de dores leves a moderadas. Alguns pesquisadores alertam que essa tendência pode representar um fator de risco para o aumento do uso inadequado e de possíveis desfechos negativos associados. Ainda assim, é necessário considerar diferentes elementos que ajudam a explicar esse crescimento. Um fator importante foi a pandemia de COVID-19. A crise sanitária, somada ao atraso na disponibilidade de vacinas, levou a um aumento das internações em casos graves que necessitavam de ventilação mecânica, o que elevou significativamente a demanda por fentanil, utilizado como sedativo em procedimentos de intubação. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ainda não é possível determinar com precisão quais serão os impactos desse aumento no uso hospitalar do fentanil em relação ao risco de consumo problemático ou dependência (Kuhn *et al.*, 2025).

Outro ponto relevante são as iniciativas hospitalares voltadas ao aprimoramento do manejo da dor. A implementação de protocolos de melhoria resultou em maior utilização de opioides e na substituição da morfina pelo fentanil em diversos contextos clínicos. Esse padrão, entretanto, também é observado em outros países, como a Espanha, podendo refletir avanços na qualidade da assistência e no cumprimento das diretrizes da Organização Mundial da Saúde para o tratamento adequado da dor. Por fim, em 2023, o estado do Espírito Santo registrou três apreensões de fentanil, configurando os primeiros casos associados ao tráfico dessa substância no Brasil. Ainda não há evidências suficientes para compreender as possíveis consequências desse evento, especialmente no que diz respeito ao eventual surgimento ou expansão de um mercado ilícito de fentanil no país (Kuhn *et al.*, 2025).

Foram investigadas as diferenças entre um possível cenário de uso problemático de opioides no Brasil e aquele já observado nos Estados Unidos. Com base em dados da Pesquisa Domiciliar Brasileira sobre Uso de Substâncias, os autores destacam alguns pontos relevantes: no Brasil, as mulheres apresentam maior tendência ao uso não medicinal de opioides, diferentemente do padrão observado nos EUA. Além disso, o menor poder aquisitivo da população brasileira, aliado ao alto custo desses medicamentos, limita seu consumo. No país, as drogas ilícitas mais comuns são a cannabis e a cocaína, que possuem preços mais acessíveis do que a heroína e outros opioides ilegais amplamente utilizados nos Estados Unidos. Outro aspecto importante é que, até o momento, não há evidências de um mercado estruturado de opioides ilícitos no Brasil semelhante ao já consolidado para a cocaína (Kuhn *et al.*, 2025).

Apesar disso, os dados sobre o uso de opioides sem prescrição merecem atenção. A prevalência no Brasil é de 2,9% ao longo da vida e 1,4% no último ano. Quando comparados aos números registrados nos Estados Unidos no início da crise dos opioides, que foram de 4,7% e 1,8%, respectivamente, observa-

se que os valores não são tão distantes. Essa proximidade levanta preocupações quanto à possibilidade de evolução para um cenário mais grave no futuro (Kuhn *et al.*, 2025).

6 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS ATUAIS E REDUÇÃO DE DANOS

Nos últimos anos, a pesquisa farmacêutica tem direcionado esforços para o desenvolvimento de analgésicos inovadores que apresentem potência e eficácia comparáveis às dos opioides tradicionais como morfina, oxicodona e fentanil, porém com um perfil de segurança superior, caracterizado por menor incidência de efeitos adversos e menor potencial de abuso. Entre as abordagens atuais, destaca-se o uso de opioides com múltiplos mecanismos de ação, ou seja, moléculas capazes de atuar por diferentes vias farmacológicas. O tapentadol é um exemplo dessa classe, sendo considerado o primeiro representante de um grupo de analgésicos que combinam agonismo nos receptores μ -opioides (MOR) com inibição da recaptação de noradrenalina (Coluzzi *et al.*, 2022).

Devido a esse mecanismo duplo, o tapentadol demonstra um perfil de segurança e tolerabilidade mais favorável em comparação aos agonistas opioides clássicos, especialmente no que diz respeito aos efeitos gastrointestinais, além de possibilitar bons desfechos clínicos com menor custo. A ação sobre a recaptação de noradrenalina contribui para o fortalecimento das vias descendentes inibitórias da dor, que desempenham papel relevante em processos de plasticidade neuronal desadaptativa. Outro aspecto importante é a ausência de efeito significativo sobre a serotonina, o que se associa a um menor risco de eventos adversos como náuseas, vômitos, hipoglicemia e síndrome serotoninérgica, diferentemente de fármacos como o tramadol, que atuam também nesse sistema. Por essas características, o tapentadol é frequentemente classificado como um opioide “atípico”, pois, embora apresente eficácia analgésica elevada, sua atividade no receptor μ é cerca de 50 vezes menor que a da morfina. Ainda assim, estudos clínicos demonstram eficácia semelhante à da oxicodona. Esse conjunto de evidências sustenta a hipótese de que opioides com mecanismos duplos e menor atividade direta no MOR possam representar uma alternativa promissora também no contexto da redução do risco de uso indevido de opioides (Coluzzi *et al.*, 2022).

A metadona apresenta um perfil farmacológico complexo e multifuncional. Atua como agonista potente dos receptores opioides μ (MOR) e δ (DOR) e, por muito tempo, acreditou-se que também exercesse efeito inibitório relevante sobre os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Essa combinação de mecanismos despertou interesse no uso da metadona para o manejo de dores crônicas intensas associadas à hiperalgesia, como em pacientes oncológicos, especialmente em situações de rotação de opioides quando outras opções perdem eficácia. Entretanto, evidências mais recentes indicam que, em concentrações terapêuticas, a interação da metadona com os receptores NMDA é limitada. Seu perfil farmacodinâmico parece se aproximar mais do tramadol no que diz respeito à inibição da recaptação de

serotonina. A partir dessa perspectiva, a cetamina pode ser considerada um adjuvante útil no tratamento com metadona, enquanto o uso concomitante de antidepressivos deve ser cauteloso para evitar o risco de síndrome serotoninérgica (Coluzzi *et al.*, 2022).

Do ponto de vista farmacocinético, a metadona apresenta alta biodisponibilidade oral, meia-vida prolongada, ausência de metabólitos ativos e menor desenvolvimento de tolerância, características que favorecem seu uso no tratamento da dependência de heroína e outros opioides. Por outro lado, sua longa duração de ação aumenta o risco de acúmulo e depressão respiratória, exigindo monitoramento clínico rigoroso. Além disso, sua ação sobre o canal cardíaco KCNH2 pode levar ao prolongamento do intervalo QT e à ocorrência de *Torsades de Pointes*, o que torna necessário o acompanhamento eletrocardiográfico regular. De maneira semelhante, o levorfanol também apresenta múltiplos mecanismos de ação. Ele possui alta afinidade por receptores opioides, atua como antagonista não competitivo dos receptores NMDA e inibe a recaptação de serotonina e noradrenalina. Assim como ocorre com a metadona, as concentrações necessárias para inibir a recaptação de serotonina são menores do que aquelas exigidas para bloquear os receptores NMDA. Apesar disso, não há relatos clínicos relevantes de síndrome serotoninérgica associada ao levorfanol, possivelmente devido ao seu uso mais limitado (Coluzzi *et al.*, 2022).

Entre suas vantagens estão o menor risco de desenvolvimento de tolerância, a ausência de interação significativa com o sistema do citocromo P450 e, diferentemente da metadona, a não associação com prolongamento do intervalo QTc. Mais recentemente, tem sido proposta uma estratégia baseada na ativação simultânea de múltiplos receptores opioides, como MOR, DOR, KOR e NOP, com o objetivo de evitar a superestimulação do receptor μ e, conseqüentemente, reduzir os efeitos adversos associados. Essa abordagem levou ao desenvolvimento de compostos com perfis farmacológicos mistos, capazes de atuar como agonistas ou agonistas-antagonistas em diferentes combinações desses receptores. Nesse cenário, a buprenorfina voltou a ganhar destaque devido às suas propriedades singulares. Trata-se de um opioide atípico capaz de interagir com diversos receptores opioides, o que contribui para uma analgesia eficaz associada a menor incidência de efeitos adversos clássicos, como depressão respiratória e potencial de abuso (Coluzzi *et al.*, 2022).

A buprenorfina é considerada uma terapia de primeira linha no tratamento do transtorno por uso de opioides, contribuindo para a redução tanto da mortalidade quanto do consumo de opioides ilícitos. Tradicionalmente, um dos principais obstáculos para sua iniciação tem sido a necessidade de o paciente apresentar abstinência prévia de opioides, condição associada ao risco de precipitação de abstinência. Desde a descrição do chamado “método bernês” por Hämmig e colaboradores em 2016, surgiram diversas abordagens alternativas para a introdução da buprenorfina. Entre elas, destaca-se a chamada microdosagem, também conhecida como iniciação em baixa dose, que engloba estratégias não

convencionais de administração com o objetivo de evitar a necessidade de abstinência prévia (Adams *et al.*, 2025).

Essas abordagens permitem, em alguns casos, que o paciente continue utilizando agonistas opioides completos durante a fase inicial do tratamento, sem desencadear sintomas de abstinência. No entanto, apesar do crescente uso dessas estratégias na prática clínica e da elaboração de protocolos institucionais, ainda há escassez de evidências robustas. Até o momento, não existem ensaios clínicos randomizados prospectivos que comparem diretamente a iniciação em baixa dose com o método tradicional, o que limita a existência de recomendações consensuais (Adams *et al.*, 2025).

Os farmacêuticos possuem oportunidades para mitigar o transtorno por uso de opioides (TUO) devido à sua acessibilidade ao paciente. Um estudo constatou que até 90% dos americanos vivem a menos de três quilômetros de uma farmácia, o que lhes permite prestar assistência mais ampla para a população. Sendo assim, podem desenvolver um relacionamento com os pacientes para os quais dispensam regularmente medicamentos, prestando assistência a pacientes que se sentem discriminados ou que ainda não procuram tratamento para o TUO. Os farmacêuticos podem prestar serviços como triagem para transtorno por uso de substâncias, encaminhamentos adequados, monitoramento de medicamentos prescritos e acompanhamento dos pacientes. No entanto, para que os farmacêuticos prestem serviços relacionados ao TUO, eles precisam ser incluídos na equipe interprofissional, ter uma atuação profissional mais abrangente e contar com reembolso e financiamento para seus serviços (Kosobuski *et al.*, 2022).

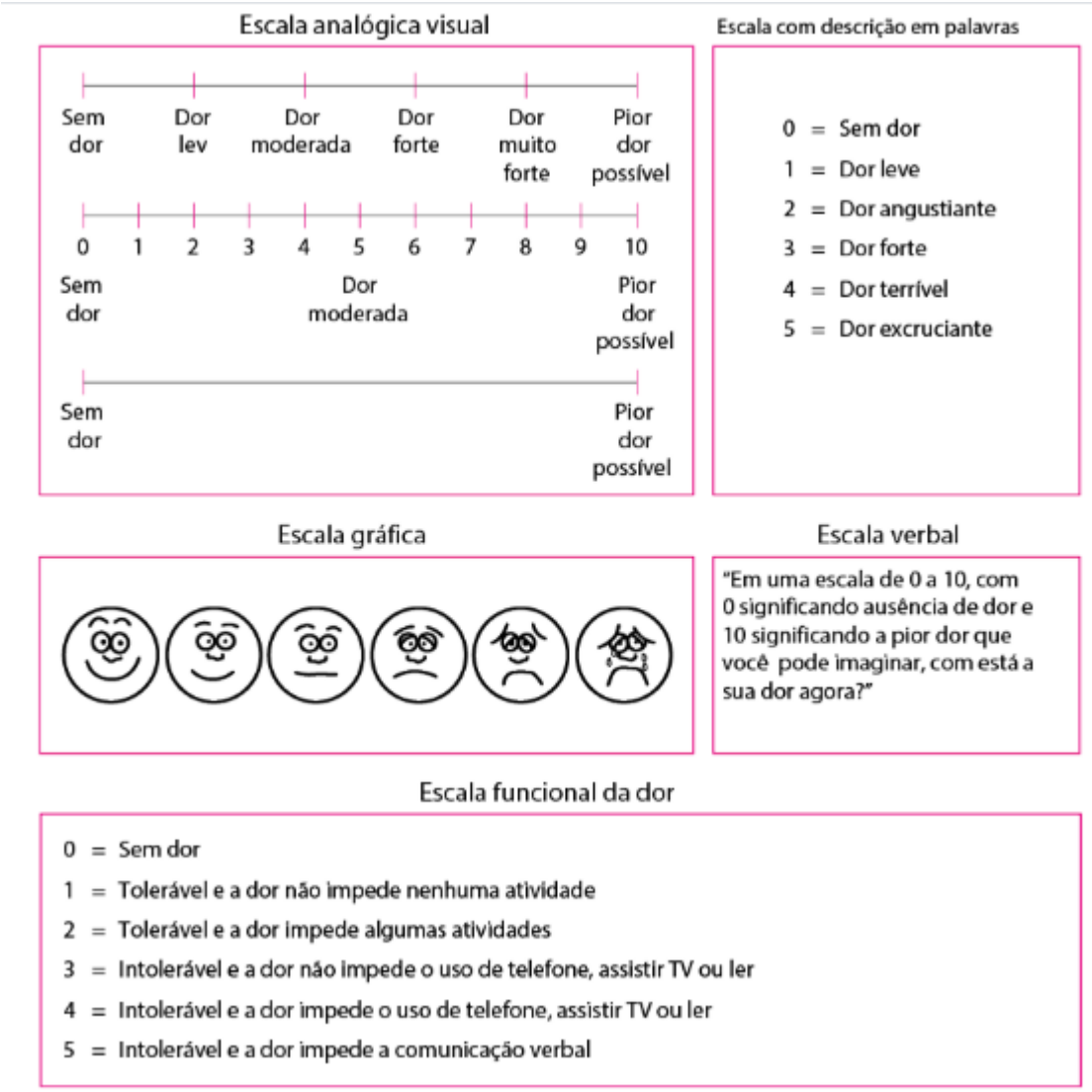
A mensuração da intensidade da dor deve ser realizada de forma sistemática, precedendo e sucedendo intervenções potencialmente álgicas. Em indivíduos com capacidade de comunicação verbal preservada, o autorrelato consolida-se como o padrão-ouro diagnóstica, adquirindo precedência sobre manifestações comportamentais secundárias, tais como o choro, tremores ou agitação motora. Por outro lado, em pacientes com déficits comunicativos severos e na população pediátrica, os indicadores não verbais de ordem comportamental e, ocasionalmente, fisiológica constituem a fonte primária de dados para a avaliação clínica (Barad *and* Aggarwal, 2025).

No que tange aos instrumentos unidimensionais de aferição, a Escala Visual Analógica (EVA) e a Escala Numérica (EN) destacam-se pela aplicabilidade prática. Na EN, quantifica-se a experiência dolorosa em uma variação de 0 a 10, na qual o zero representa a ausência total de dor e o dez denota a pior dor imaginável. Na EVA, o paciente delimita graficamente a intensidade de seu sofrimento sobre uma linha não graduada de 10 cm, cujas extremidades opostas estão ancoradas pelos termos “sem dor” e “dor insuportável”, determinando-se o escore por meio da mensuração linear em milímetros a partir do ponto inicial esquerdo (Barad *and* Aggarwal, 2025).

Para populações específicas, como crianças, indivíduos com limitações de letramento ou distúrbios do desenvolvimento, utilizam-se escalas icônicas baseadas em expressões faciais progressivas

ou variações volumétricas de objetos como frutas. Adicionalmente, para conferir precisão métrica à avaliação, o examinador deve delimitar rigidamente o recorte temporal investigado como a intensidade média registrada na última semana (Barad *and* Aggarwal, 2025).

Figura 2 - Escala de dor para qualificá-la à medida que ocorre.



FONTE: BARAD, Meredith; AGGARWAL, Anuj. Visão geral da dor. In: Manual MSD: versão para profissionais de saúde. Rahway, NJ: Merck Sharp & Dohme, 2025. Revisado/corrigido em abr. 2025. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-neurol%C3%B3gicos/dor/vis%C3%A3o-geral-da-dor>. Acesso em: 19 jun. 2025.

As abordagens não farmacológicas devem ser priorizadas como primeira linha de tratamento, sempre ajustadas ao diagnóstico e ao nível funcional do paciente. Entre essas estratégias estão a adaptação das atividades com retorno progressivo às funções habituais, fisioterapia e programas de reabilitação baseados em exercícios, além do uso de medidas como calor, gelo, compressão e elevação. Também são importantes intervenções ergonômicas, melhora da qualidade do sono, controle do peso corporal e intervenções psicológicas, como terapia cognitivo-comportamental para dor e insônia, práticas de atenção plena e técnicas de redução do estresse. O manejo de comorbidades psiquiátricas, como ansiedade e depressão, também é fundamental. Em alguns casos, terapias complementares como manipulação da coluna, massoterapia, acupuntura e yoga podem trazer benefícios adicionais (Horn *et al.*, 2021).

No que diz respeito às opções farmacológicas não opioides, a escolha deve ser orientada pelo mecanismo da dor. Para dores de origem nociceptiva ou inflamatória, o paracetamol e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) costumam ser as opções iniciais; formulações tópicas de AINEs podem ser úteis em condições localizadas, como osteoartrite ou dor musculoesquelética, especialmente quando há preocupação com efeitos sistêmicos. Já na dor neuropática, antes de considerar opioides, geralmente são utilizados antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (como a duloxetina) e anticonvulsivantes, incluindo pregabalina, gabapentina e oxcarbazepina. A lidocaína tópica pode ser eficaz em casos de dor neuropática localizada (Horn *et al.*, 2021).

A prescrição conjunta de naloxona é indicada para pacientes com maior risco de *overdose*, como aqueles que utilizam doses elevadas de opioides, fazem uso concomitante de benzodiazepínicos ou outros depressores do sistema nervoso central, possuem histórico prévio de *overdose* ou transtorno por uso de substâncias, além de indivíduos com distúrbios respiratórios do sono ou comorbidades clínicas relevantes. Concomitantemente a isso, é fundamental consultar o PDMP (Programa de Monitoramento de Medicamentos Controlados) antes de iniciar a prescrição e realizar reavaliações periódicas ao longo do tratamento. Essa prática permite identificar combinações potencialmente perigosas, a presença de múltiplos prescritores e padrões que possam sugerir uso inadequado dos medicamentos ou descontinuidade no cuidado (Horn *et al.*, 2021).

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO E LACUNAS NA LITERATURA

7.1 Limitações do Estudo

Como qualquer constructo científico baseado em levantamento bibliográfico secundário, o presente estudo apresenta limitações inerentes ao seu delineamento metodológico. Primeiramente, por tratar-se de uma revisão integrativa da literatura de caráter eminentemente qualitativo, este trabalho não realizou análises estatísticas robustas ou meta-análises quantitativas acerca da eficácia comparativa dos ligantes enviesados. Em segundo lugar, o recorte temporal estabelecido (2016-2026) e a exclusão restritiva de artigos em língua estrangeira sem possibilidade de tradução livre podem ter omitido dados históricos fundamentais ou pesquisas de vanguarda publicadas fora do circuito tradicional das bases indexadas consultadas. Por fim, constata-se uma limitação biológica intrínseca: a maior parte dos dados neurobiológicos revisados sobre o microambiente do receptor mu-opioide (MOR) e as dinâmicas de recrutamento da beta-arrestina provém de modelos experimentais *in vitro* ou *in vivo* animais. Isso decorre do fato de que estudos histológicos e quantitativos detalhados no parênquima cerebral humano vivo enfrentam severas e óbvias restrições éticas e metodológicas.

7.1.1 Lacunas na Literatura e Perspectivas Futuras

A análise crítica do acervo bibliográfico permitiu identificar lacunas evidentes no atual estado da arte da farmacologia dos opioides, sinalizando direcionamentos para futuras investigações científicas: Déficit de Evidências Clínicas em Humanos: Embora o agonismo enviesado ou tendencioso focado em isolar a via da proteína G e mitigar o efluxo pela via da beta-arrestina apresente resultados promissores em nível molecular e celular, há uma profunda escassez de ensaios clínicos randomizados de fase III que comprovem a segurança analgésica e a real taxa de atenuação do Transtorno por Uso de Opioides (TUO) a longo prazo em seres humanos.

Indefinição dos Mecanismos de Fosforilação: Os mecanismos moleculares exatos e as funções específicas de cada resíduo de serina, treonina e tirosina na porção C-terminal do receptor MOR modulados por diferentes perfis de eficácia intrínseca entre ligantes de alta e baixa lipofilia continuam sem completa elucidação na literatura no que tange ao desenvolvimento fino da tolerância e da dependência.

Dissonância Epidemiológica e Escassez de Dados Nacionais: Observa-se uma lacuna crônica de dados epidemiológicos contemporâneos e robustos sobre a realidade do desvio de opioides e do abuso dessas substâncias no sistema de saúde pública e privado do Brasil. A maioria das diretrizes de manejo e caracterizações de crises de dependência baseia-se no panorama norte-americano, negligenciando as peculiaridades do mercado nacional, o impacto real do aumento substancial das prescrições de codeína e tramadol em território brasileiro e o impacto das recentes apreensões de fentanil ilícito.

Ausência de Consensos em Protocolos de Microdosagem: No âmbito da redução de danos e tratamento do TUO, estratégias inovadoras como a microdosagem para introdução da buprenorfina (Método Bernês) carecem de ensaios clínicos prospectivos controlados que comparem sua eficácia diretamente com os métodos de indução tradicionais, o que limita a padronização de protocolos assistenciais interprofissionais validados para a atuação do farmacêutico clínico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa permitiu mapear de forma aprofundada a dualidade clínica dos analgésicos opioides, consolidando o entendimento de que, embora sejam ferramentas indispensáveis no manejo de dores moderadas a intensas e em cuidados paliativos, seu uso prolongado impõe graves riscos devido aos mecanismos neurobiológicos da dependência.

A análise molecular detalhada no referencial teórico evidencia que a disparidade no potencial de abuso entre diferentes substâncias, como o fentanil, a codeína e o tramadol, está intimamente ligada às suas propriedades físico-químicas e à dinâmica de sinalização intracelular. Fármacos com elevada lipofilia, a exemplo do fentanil, acumulam-se com maior celeridade no microambiente do receptor mu-opioide (MOR), promovendo uma fosforilação ampla e o recrutamento massivo de beta-arrestina. Esse fenômeno acelera o processo de dessensibilização e internalização do receptor, explicando de forma robusta as bases farmacológicas da tolerância e o consequente desejo compulsivo característico do Transtorno por Uso de Opioides (TUO).

Do ponto de vista da saúde pública, os dados epidemiológicos reforçam que o aumento descontrolado de prescrições e o desvio dessas substâncias culminaram em uma crise global de *overdoses* e mortes decorrentes de depressão respiratória mediada pela ativação de receptores MOR no tronco encefálico. Diante desse cenário complexo, o manejo clínico imediato deve priorizar estratégias de mitigação baseadas no cumprimento rigoroso da Escada Analgésica da OMS, no uso sinérgico de AINEs e em terapias de substituição adequadas, como a metadona e buprenorfina, para pacientes já diagnosticados com TUO.

Por fim, conclui-se que a superação definitiva do impasse entre a necessidade de analgesia eficaz e o risco de vício reside na inovação científica direcionada ao agonismo enviesado ou tendencioso. Esta estratégia farmacológica desponta como o caminho mais promissor para o desenvolvimento de novos ligantes capazes de ativar seletivamente a sinalização protetora via proteína G garantindo o alívio da dor, enquanto bloqueiam ou minimizam a via da beta-arrestina, dissociando a analgesia dos efeitos adversos graves e dos mecanismos moleculares que conduzem à tolerância e à dependência química.

REFERÊNCIAS

ADAMS, Kathleen K. et al. Initiating buprenorphine to treat opioid use disorder without prerequisite withdrawal: an updated systematic review. *Addiction Science & Clinical Practice*, v. 20, n. 1, 2025.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s13722-025-00548-z>.

ALORF, Nasser M. Pharmacological methods of pain management: narrative review of medication used. *International Journal of General Medicine*, v. 16, p. 3247-3256, 2023. DOI:

<https://doi.org/10.2147/IJGM.S419239>.

ANEKAR, A. A. Escala analgésica da OMS. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>. Acesso em: 12 mar. 2026.

BARAD, Meredith; AGGARWAL, Anuj. **Visão geral da dor**. In: *Manual MSD: versão para profissionais de saúde*. Rahway, NJ: Merck Sharp & Dohme, 2025. Revisado/corrigido em abr. 2025.

Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%B3Arbios-neurol%C3%B3gicos/dor/vis%C3%A3o-geral-da-dor>. Acesso em: 19 jun. 2025.

BEDENE, Ajda et al. Opioid epidemic: lessons learned and updated recommendations for misuse involving prescription versus non-prescription opioids. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, v. 15, n. 9, p. 1-14, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2114898>.

BELL, James; STRANG, John. Medication treatment of opioid use disorder. *Biological Psychiatry*, v. 87, n. 1, p. 82-88, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.06.020>.

BEYAZ, S. G. et al. Seizures associated with low-dose tramadol for chronic pain treatment. *Anesthesia: Essays and Researches*, v. 10, n. 2, p. 376-378, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União: Brasília, DF, 19 maio 1998.

CERQUEIRA, Regina et al. Transtornos relacionados ao uso de opioides. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 24, n. 4, e14637, 2024. DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e14637.2024>.

COLUZZI, F. et al. Current and future therapeutic options in pain management: multi-mechanistic opioids involving both MOR and NOP receptor activation. *CNS Drugs*, v. 36, n. 6, p. 617-632, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00924-2>.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (CRF-SP). *Orientações sobre receituários de medicamentos sujeitos a controle da Portaria 344/98*. São Paulo, 6 jun. 2016. Disponível em: <https://portal.crfsp.org.br/orienta%C3%A7%C3%A3o-farmac%C3%AAutica/641-fiscaliza%C3%A7%C3%A3o-orientativa/farm%C3%A1cia/7559-fiscalizacao-parceira-orientacoes-sobre-receituarios-de-medicamentos-sujeitos-a-controle-da-portaria-344-98.html>. Acesso em: 19 jun. 2026.

DESANTANA, Josimari Melo et al. Definition of pain revised after four decades. *Brazilian Journal of Pain*, v. 3, n. 3, p. 197-198, 2020. DOI: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20200191>.

DYDYK, A. M.; GRANDHE, S. Pain assessment. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556098/>. Acesso em: 19 jun. 2026.

GEISSLER, Kimbrey. Impact of the opioid epidemic on public health. *Journal of Addiction Research & Therapy*, v. 15, n. 6, p. 668, 2024. DOI: <https://doi.org/10.4172/2155-6105.100668>. Disponível em: <https://www.omicsonline.org/open-access/impact-of-the-opioid-epidemic-on-public-health-131791.html>. Acesso em: 27 maio 2026.

GRANT, K. et al. Intégrer la prise en charge de la douleur chronique dans les soins aux personnes atteintes d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes. *Canadian Medical Association Journal*, v. 197, n. 25, p. E741-E743, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.241320-f>.

GROND, S.; SABLITZKI, A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 43, n. 13, p. 879-923, 2004.

HORN, D. B. et al. Responsible controlled substance and opioid prescribing. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572085/>. Acesso em: 19 jun. 2026.

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS. *Prescrição de medicamentos sujeitos a controle especial*. [s.l.]: Hospital Sírio-Libanês, [s.d.]. Disponível em: <https://guiafarmaceutico.hsl.org.br/informacoes-de-apoio/prescricao-de-medicamentos-sujeitos-a-controle-especial/>. Acesso em: 19 jun. 2026.

JONES, M. et al. Suzetrigine: a novel non-opioid analgesic for acute pain management—a review. *Drugs and Drug Candidates*, v. 4, n. 3, p. 32, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/ddc4030032>.

JUDD, D. B. et al. The opioid epidemic: a review of the contributing factors, negative consequences, and best practices. *Cureus*, v. 15, n. 7, e41621, 2023. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.41621>.

KELLY, E. et al. The anomalous pharmacology of fentanyl. *British Journal of Pharmacology*, v. 180, n. 7, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.15573>.

KOSOBUSKI, L. et al. The role of the pharmacist in combating the opioid crisis: an update. *Substance Abuse and Rehabilitation*, v. 13, p. 127-138, 2022.

KUHN, G. et al. Fentanil: uma ameaça para a sociedade brasileira ou um medicamento opioide de grande importância no gerenciamento da dor? *Saúde e Sociedade*, v. 34, n. 2, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902025240397PT>.

LIU, S.; LEIGH, K. Physiology of pain: a narrative review on the pain pathway and its application in pain management. *Digestive Medicine Research*, v. 5, art. 56, 2022. DOI: <https://doi.org/10.21037/dmr-21-100>.

MILELLA, Maria Silvia et al. Heroin and its metabolites: relevance to heroin use disorder. *Translational Psychiatry*, v. 13, n. 1, art. 127, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02314-2>.

MIOTTO, K. et al. Trends in tramadol: pharmacology, metabolism, and misuse. *Anesthesia & Analgesia*, v. 124, n. 1, p. 44-51, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001683>.

PAIONK, A. et al. O papel dos opioides no manejo da dor crônica em pacientes terminais: eficácia, riscos e considerações nos cuidados paliativos. *Revista Contemporânea*, v. 4, n. 12, e7168, 2024. DOI: <https://doi.org/10.56083/RCV4N12-285>.

PEECHAKARA, B. V.; MOHIT, G. Codeine. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526029/>. Acesso em: 19 jun. 2026.

RAJA, S. N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, v. 161, n. 9, p. 1976-1982, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>.

SERVIN, E. T. N. et al. A crise mundial de uso de opioides em dor crônica não oncológica: causas e estratégias de manejo e relação com o Brasil. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 6, p. 18692-18712, 2020. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n6-259>.

SKOLNICK, P. Treatment of overdose in the synthetic opioid era. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 233, p. 108019, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108019>.

STANCZYK, M. A.; RAM, K. Biased agonism. *PAIN Reports*, v. 3, n. 3, e650, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000650>.

SWINGLER, Michael et al. Molecular and cellular basis of mu-opioid receptor signaling: mechanisms underlying tolerance and dependence development. *Frontiers in Neuroscience*, v. 19, art. 1597922, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1597922>.

TSAI, André Wan Wen; KOBAYASHI, Ricardo; LIU, Ibrahim Afrânio Willi; FIM, Márcio; LIGIERI, André Cicone; MACHADO, Edilson Silva. Atualização no manejo da dor musculoesquelética. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 59, n. 2, p. e160-e171, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1776135>.

VAN DAM, C. J. et al. Opioid utility function: methods and implications. *Annals of Palliative Medicine*, v. 9, n. 2, p. 528-536, 2020. DOI: <https://doi.org/10.21037/apm.2019.10.09>.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CONCEITOS E FISIOLÓGIA DA DOR

- BARAD, Meredith; AGGARWAL, Anuj. Visão geral da dor. In: **Manual MSD: versão para profissionais de saúde**. Rahway, NJ: Merck Sharp & Dohme, 2025. Revisado em abr. 2025.
- DESANTANA, Josimari Melo et al. Definition of pain revised after four decades. **Brazilian Journal of Pain**, v. 3, n. 3, p. 197-198, 2020.
- LIU, S.; LEIGH, K. Physiology of pain: a narrative review on the pain pathway and its application in pain management. **Digestive Medicine Research**, v. 5, art. 56, 2022.
- RAJA, S. N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976-1982, 2020.
- TSAI, André Wan Wen; KOBAYASHI, Ricardo; LIU, Ibrahim Afrânio Willi; FIM, Márcio; LIGGIERI, André Cicone; MACHADO, Edilson Silva. Atualização no manejo da dor musculoesquelética. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 59, n. 2, p. e160-e171, 2024.
- DYDYK, A. M.; GRANDHE, S. Pain assessment. In: **StatPearls**. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024.

2. AVALIAÇÃO E MANEJO DA DOR

- ANEKAR, A. A. Escala analgésica da OMS. In: **StatPearls**. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2018.
- ALORF, Nasser M. Pharmacological methods of pain management: narrative review of medication used. **International Journal of General Medicine**, v. 16, p. 3247-3256, 2023.
- PAIONK, A. et al. O papel dos opioides no manejo da dor crônica em pacientes terminais: eficácia, riscos e considerações nos cuidados paliativos. **Revista Contemporânea**, v. 4, n. 12, e7168, 2024.
- VAN DAM, C. J. et al. Opioid utility function: methods and implications. **Annals of Palliative Medicine**, v. 9, n. 2, p. 528-536, 2020.
- GRANT, K. et al. Intégrer la prise en charge de la douleur chronique dans les soins aux personnes atteintes d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes. **Canadian Medical Association Journal**, v. 197, n. 25, p. E741-E743, 2025.

3. OPIOIDES: FARMACOLOGIA E MECANISMOS

- BELL, James; STRANG, John. Medication treatment of opioid use disorder. **Biological Psychiatry**, v. 87, n. 1, p. 82-88, 2020.
- COLUZZI, F. et al. Current and future therapeutic options in pain management: multi-mechanistic opioids involving both MOR and NOP receptor activation. **CNS Drugs**, v. 36, n. 6, p. 617-632, 2022.
- STANCZYK, M. A.; RAM, K. Biased agonism. **PAIN Reports**, v. 3, n. 3, e650, 2018.
- SWINGLER, Michael et al. Molecular and cellular basis of mu-opioid receptor signaling: mechanisms underlying tolerance and dependence development. **Frontiers in Neuroscience**, v. 19, art. 1597922, 2025.
- GROND, S.; SABLITZKI, A. Clinical pharmacology of tramadol. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 43, n. 13, p. 879-923, 2004.

4. OPIOIDES ESPECÍFICOS (TRAMADOL, CODEÍNA, FENTANIL, HEROÍNA)

- MIOTTO, K. et al. Trends in tramadol: pharmacology, metabolism, and misuse. **Anesthesia & Analgesia**, v. 124, n. 1, p. 44-51, 2017.
- BEYAZ, S. G. et al. Seizures associated with low-dose tramadol for chronic pain treatment. **Anesthesia: Essays and Researches**, v. 10, n. 2, p. 376-378, 2016.
- PEECHAKARA, B. V.; MOHIT, G. Codeine. In: **StatPearls**. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024.
- KUHN, G. et al. Fentanil: uma ameaça para a sociedade brasileira ou um medicamento opioide de grande importância no gerenciamento da dor? **Saúde e Sociedade**, v. 34, n. 2, e2025, 2025.
- KELLY, E. et al. The anomalous pharmacology of fentanyl. **British Journal of Pharmacology**, v. 180, n. 7, 2023.
- MILELLA, Maria Silvia et al. Heroin and its metabolites: relevance to heroin use disorder. **Translational Psychiatry**, v. 13, n. 1, art. 127, 2023.

5. EPIDEMIOLOGIA E IMPACTOS DA CRISE DE OPIOIDES

- GEISSLER, Kimbrey. Impact of the opioid epidemic on public health. **Journal of Addiction Research & Therapy**, v. 15, n. 6, p. 668, 2024.
- JUDD, D. B. et al. The opioid epidemic: a review of the contributing factors, negative consequences, and best practices. **Cureus**, v. 15, n. 7, e41621, 2023.
- BEDENE, Ajda et al. Opioid epidemic: lessons learned and updated recommendations for misuse involving prescription versus non-prescription opioids. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 15, n. 9, p. 1-14, 2022.
- SERVIN, E. T. N. et al. A crise mundial de uso de opioides em dor crônica não oncológica: causas e estratégias de manejo e relação com o Brasil. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 6, p. 18692-18712, 2020.

6. USO, USO INDEVIDO E TRANSTORNOS RELACIONADOS A OPIOIDES

- CERQUEIRA, Regina et al. Transtornos relacionados ao uso de opioides. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 24, n. 4, e14637, 2024.
- MILELLA, Maria Silvia et al. Heroin and its metabolites: relevance to heroin use disorder. **Translational Psychiatry**, v. 13, n. 1, art. 127, 2023.
- BELL, James; STRANG, John. Medication treatment of opioid use disorder. **Biological Psychiatry**, v. 87, n. 1, p. 82-88, 2020.
- KOSOBUSKI, L. et al. The role of the pharmacist in combating the opioid crisis: an update. **Substance Abuse and Rehabilitation**, v. 13, p. 127-138, 2022.

7. TRATAMENTO PARA TRANSTORNO POR USO DE OPIOIDES (TTO)

- ADAMS, Kathleen K. et al. Initiating buprenorphine to treat opioid use disorder without prerequisite withdrawal: an updated systematic review. **Addiction Science & Clinical Practice**, v. 20, n. 1, 2025.
- BELL, James; STRANG, John. Medication treatment of opioid use disorder. **Biological Psychiatry**, v. 87, n. 1, p. 82-88, 2020.
- GRANT, K. et al. Intégrer la prise en charge de la douleur chronique dans les soins aux personnes atteintes d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes. **Canadian Medical Association Journal**, v. 197, n. 25, p. E741-E743, 2025.

8. OVERDOSE E MANEJO DE INTOXICAÇÃO

- SKOLNICK, P. Treatment of overdose in the synthetic opioid era. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 233, p. 108019, 2021.
- VAN DAM, C. J. et al. Opioid utility function: methods and implications. **Annals of Palliative Medicine**, v. 9, n. 2, p. 528-536, 2020.

9. PRESCRIÇÃO RESPONSÁVEL E BOAS PRÁTICAS

- HORN, D. B. et al. Responsible controlled substance and opioid prescribing. In: **StatPearls**. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022.
- KOSOBUSKI, L. et al. The role of the pharmacist in combating the opioid crisis: an update. **Substance Abuse and Rehabilitation**, v. 13, p. 127-138, 2022.
- GRANT, K. et al. Intégrer la prise en charge de la douleur chronique dans les soins aux personnes atteintes d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes. **Canadian Medical Association Journal**, v. 197, n. 25, p. E741-E743, 2025.

10. LEGISLAÇÃO E PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL (PORTARIA 344/98)

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial da União**: Brasília, DF, 19 maio 1998.
- CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (CRF-SP). Orientações sobre receitas de medicamentos sujeitos a controle da Portaria 344/98. São Paulo, 6 jun. 2016. Disponível em: <https://portal.crfsp.org.br/orientacao-farmacutica/641-fiscalizacao-orientativa/farmacica/7559-fiscalizacao-parceira-orientacoes-sobre-receituarios-de-medicamentos-sujeitos-a-controle-da-portaria-344-98.html>. Acesso em: 19 jun. 2026.
- HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS. Prescrição de medicamentos sujeitos a controle especial. (s.l.): Hospital Sírio-Libanês, (s.d.). Disponível em: <https://guiafarmaceutico.hsl.org.br/informacoes-de-apoio/prescricao-de-medicamentos-sujeitos-a-controle-especial/>. Acesso em: 19 jun. 2026.

11. NOVAS ABORDAGENS E PERSPECTIVAS FUTURAS

- COLUZZI, F. et al. Current and future therapeutic options in pain management: multi-mechanistic opioids involving both MOR and NOP receptor activation. **CNS Drugs**, v. 36, n. 6, p. 617-632, 2022.
- JONES, M. et al. Suzetrigine: a novel non-opioid analgesic for acute pain management—a review. **Drugs and Drug Candidates**, v. 4, n. 3, p. 32, 2025.
- STANCZYK, M. A.; RAM, K. Biased agonism. **PAIN Reports**, v. 3, n. 3, e650, 2018.
- SWINGLER, Michael et al. Molecular and cellular basis of mu-opioid receptor signaling: mechanisms underlying tolerance and dependence development. **Frontiers in Neuroscience**, v. 19, art. 1597922, 2025.
- ALORF, Nasser M. Pharmacological methods of pain management: narrative review of medication used. **International Journal of General Medicine**, v. 16, p. 3247-3256, 2023.

OBSERVAÇÃO: Referências organizadas conforme a NBR 6023:2018 (Informação e documentação – Referências – Elaboração).