

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENANCIO
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORIAIS EM
SAÚDE (LATEC)

FARMACOLOGIA E TOXICOLOGIA DA MORFINA

Bárbara da Silva Fernandes

Rio de Janeiro
2012

Bárbara da Silva Fernandes

FARMACOLOGIA E TOXICOLOGIA DA MORFINA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientadora: Emanuele Amorim Alves.

Rio de Janeiro
2012

FICHA CATALOGRÁFICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

RESUMO

A morfina ($C_{17}H_{19}NO_3$) é a principal substância derivada do ópio, o suco seco da cápsula da semente da *Papaver somniferum*, mais conhecida como papoula. Ela pertence ao do grupo dos opióides, que hoje inclui todas as substâncias naturais, semi-sintéticas ou sintéticas que reagem com os receptores opióides, quer como agonista quer como antagonista. A morfina interage com todos os receptores opióides (μ , δ e κ), mas possui maior afinidade pelos receptores μ . O principal efeito causado por essa interação é analgesia, porém ela resulta também em outros efeitos como alterações no humor, depressão respiratória, constipação, náusea, vômito, tolerância e dependência. Em vista disso, seu uso só é permitido clinicamente, e ainda assim, apenas nos casos que o paciente apresenta um quadro de dor muito intensa e nenhum outro grupo de analgésicos ou opióides fracos foi eficaz. O seguinte estudo pretende, por meio de revisão bibliográfica, elucidar os mecanismos de ação farmacológica e toxicológica desta droga que é referência entre os opióides, contrabalanceando a relação custo/benefício trazida por esta substância.

Palavras-chave: Morfina. Farmacologia. Toxicologia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Cápsula da papoula com incisões.....	10
Figura 2 - Extração do látex da papoula.....	10
Figura 3 - Notificação de Receita “A”.....	14
Figura 4 - Estrutura da Morfina.....	16
Figura 5 - Grupo farmacofórico N-metil- γ -fenilpiperidina.....	16
Figura 6 - Fibras Nociceptivas.....	23
Figura 7 - Medula espinhal com divisão das lâminas.....	24
Figura 8 - Mecanismo de ação dos receptores acoplados a proteína G mostrando inicialmente o receptor livre, desacoplado da proteína G. O ciclo segue com o conseqüente acoplamento proveniente da ligação de uma molécula agonista ao receptor, sucedido pela dissociação das subunidades devido à troca do GDP por GTP e finalizado pela hidrolização do GTP e reassociação das subunidades.....	27
Figura 9 - Mecanismo de analgesia induzido pela morfina a nível celular.....	29
Figura 10 - Representação do encéfalo com destaque para as regiões do troco encefálico.....	31
Figura 11 - Formação dos dois principais metabólitos da morfina derivados da sua conjugação com o ácido glicurônico: morfina-3-glicuronídeo e morfina-6-glicuronídeo.....	35
Figura 12 - Outros metabólitos formados em menores quantidades.....	36
Figura 13 - Principais regiões do encéfalo que fazem parte da via dopaminérgica mensolímbica. O circuito representado na imagem inclui ainda as amídalas e o hipocampo.....	46
Figura 14 - Prevalência do uso de opióides no mundo em 2010.....	54

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Gráfico representando a diferença entre as concentrações plasmáticas decorrentes das diferentes vias de administração.....	38
Gráfico 2 - Evolução das apreensões de heroína (kg) no Brasil no período de 2001 a 2007.....	53
Gráfico 3 - Analgésicos opióides envolvidos em casos de morte por intoxicação nos EUA no período de 1999-2008.....	55
Gráfico 4 - Gráfico comparativo entre um opióide de ação rápida e um de ação lenta com alto volume de distribuição (metadona).....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Prevalência do uso de drogas no Brasil.....	50
Tabela 2 - Número de internações associadas a transtornos mentais e comportamentais pelo uso de drogas.....	51
Tabela 3 - Número de óbitos causados por intoxicação notificados ao SUS entre 2001 e 2007.....	52
Tabela 4 - Prevalência e número dos usuários de drogas ilícitas a nível global no ano de 2010.....	54

LISTA DE SIGLAS

ACTH - Hormônio Adrenocorticotrófico
ADP - Difosfato de adenosina
AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AINES - Analgésicos Anti-Inflamatórios Não-Esteróides
AMPc - 3'-5'-adenosina monofosfato cíclico
ATP - Trifosfato de adenosina
ATV - Área Tegumentar Ventral
CGRP - Peptídeo Geneticamente Relacionado ao Gene da Calcitonina
Cl_T- Depuração
CRE - Elemento de Resposta ao AMPc
CREB - Proteína de Ligação ao Elemento de resposta do AMPc
CRF - Fator Liberador de Corticotropina
DAG - Diacilglicerol
DSM-IV - 4ª Edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
EUA - Estados Unidos da América
FSH - Hormônio Folículo-Estimulante
GABA - Ácido gama-aminobutírico
GDP - Difosfato de guanina
GnRH - Hormônio Gonadotrotopina
GTP - Trifosfato de guanina
IASP - Associação Internacional para o Estudo da Dor
IP₃ - Inositol-1,4,5-trifosfato
LH - Hormônio Luteinizante
NMDA - N-metil-D-aspartato
OMS - Organização Mundial da Saúde
PKA - Proteína Cinase A
PKC - Proteína Cinase C
PLC - Fosfolipase C
SENAD - Secretaria Nacional de Políticas Sobre Drogas
SISNAD - Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas
SNC - Sistema Nervoso Central
UNODC - Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime
Vd - Volume de Distribuição

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1 HISTÓRICO.....	10
1.2 ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO.....	14
1.3 JUSTIFICATIVA.....	18
1.4 OBJETIVOS.....	19
1.4.1 Objetivos Específicos.....	19
1.5 METODOLOGIA.....	19
2 FARMACODINÂMICA.....	20
2.1 SISTEMA NOCICEPTIVO.....	20
2.1.1 Sistema Analgésico Endógeno.....	25
2.2 MECANISMOS DE AÇÃO FARMACOLÓGICA DA MORFINA.....	25
2.2.1 Outros Efeitos.....	29
3 USO CLÍNICO E FARMACOCINÉTICA.....	33
4 TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA.....	42
4.1 CONCEITOS.....	42
4.2 MECANISMO DE TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA DA MORFINA.....	43
5 TOXICOLOGIA DA MORFINA.....	47
5.1 EPIDEMIOLOGIA.....	48
6 TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE OPIÓIDES.....	56
7 CONCLUSÃO.....	59
REFERÊNCIAS.....	62

1. INTRODUÇÃO

1.1. HISTÓRICO

A morfina ($C_{17}H_{19}NO_3$) é um alcalóide¹ obtido do ópio, que é o suco seco extraído da cápsula da semente da planta *Papaver somniferum*, da família das Papaveráceas, nativa da região do Mediterrâneo Oriental, sendo conhecida popularmente como papoula ou dormideira. A *Papaver bracteatum* também é capaz de produzir ópio em quantidades consideráveis, porém não é tão cultivada (BOOTH, 1998 *apud* DUARTE, 2005; LE COUTTER; BURRESON, 2006).

O ópio é uma denominação de origem grega que significa “suco”. O processo de extração do ópio, em geral, é iniciado duas semanas após a queda das folhas da papoula, quando as cápsulas que contêm as sementes endurecem. Ao anoitecer, a cápsula é escarificada com cortes rasos que permitem que o látex flua (figura 1). Deixa-se então que ele se adense pela evaporação, na própria superfície da cápsula, resultando em uma goma marrom que é removida (figura 2), essa goma é desidratada e pulverizada transformando-se em pó de ópio (DUARTE, 2005; GILMAN, 1991).



Figura 1. Cápsula da papoula com incisões.
Fonte: PARANÁ, 2012.



Figura 2. Extração do látex da papoula.

¹ Amina cíclica que apresenta anéis heterocíclicos contendo nitrogênio de caráter básico (FELTRE, 2005).

A evidência mais antiga do cultivo da papoula é de 5.000 anos atrás e foi deixada pelos Sumérios, sendo descrita em um ideograma desse povo como “planta da alegria” (COHEN, 1969 *apud* DUARTE, 2005).

Resquícios de ópio foram achados em uma tumba egípcia do século XV a.C.. Aproximadamente na mesma época havia plantações de ópio ao redor de Tebas (capital do Antigo Egito), explicando o porquê do produto de origem egípcia ser conhecido como “ópio tebaico”, e posteriormente, em homenagem, um alcalóide isolado do ópio recebeu o nome de Tebaína (TRANCAS *et al.*, 2008). O ópio também é descrito na preparação de cerca de 700 remédios no Papiro de Ebers² (MARIANO, 2010).

Entretanto, a primeira referência inquestionável ao suco da papoula é encontrada nos escritos de Theophrastus, filósofo grego sucessor de Aristóteles, no terceiro século a.C. Os gregos já conheciam as propriedades medicinais do ópio, usado principalmente devido às suas propriedades analgésicas, antitussígenas e antidiarreicas, inclusive Homero faz citações sobre ele na *Odisséia* e, além disso, ele fazia parte do culto a diversas divindades. O ópio também teve grande importância na civilização romana, simbolizando principalmente o sono e a morte, nos últimos anos do Império, a papoula foi cunhada em uma das faces das moedas em uso (BRANDÃO, 1987; POSSO; JÚNIOR, 2009). Registros romanos também descrevem que o ópio tomado com vinho, quando administrado imediatamente, é um antídoto para as picadas de escorpiões e para vários outros venenos (MARIANO, 2010).

O ópio estava incluído entre as ervas medicinais não só dos sumérios, egípcios, gregos e romanos, também se encontrava presente nas civilizações fenícia, minoana, babilônica e em outros povos da Antiguidade. Acredita-se que, por volta de 330 a.C, Alexandre Magno (Alexandre, O Grande) levou o ópio para a Pérsia e a Índia, de onde o cultivo se espalhou lentamente rumo ao leste, chegando à China lá pelo século VII (LE COUTTER; BURRESON, 2006).

Na China, o ópio havia sido uma erva medicinal respeitada durante centenas de anos, porém o hábito de fumar ópio foi introduzido por volta de 1500 pelos portugueses. Nesse

² O Papiro de Ebers é uma espécie de Farmacopéia egípcia que possui diversas receitas medicinais.

momento, o ópio passa a adquirir importância não só cultural entre as civilizações, mas também econômico (MARTINS, 2012). Na segunda metade do século XVIII a importação do ópio pela China foi expandida, chegando a importar estimadamente 10.000 toneladas da Inglaterra, movimentando 20.000.000 de libras esterlinas (cerca de 60.000.000 reais). Com os lucros rendidos, já era de se esperar que o fumo fosse extremamente estimulado. No entanto, o Governo Chinês, preocupado com os efeitos resultantes dessa grande quantidade de ópio importada, proibiu por volta de 1800 a importação de ópio, porém o comércio ainda continuava de forma criminosa e então o governo chinês destruiu um depósito de ópio pertencente à Companhia das Índias Ocidentais. Esse ato precipitou a “Guerra do Ópio” (1839-1842) entre a Inglaterra e a China, sendo esta última derrotada. Quase 20 anos depois, aconteceu a Segunda Guerra do Ópio pela China ter revistado um navio inglês e assim infringido o Tratado de Nanquim implantado após da derrota da primeira guerra que permitia a abertura de cinco portos para a Inglaterra comercializar livremente. Novamente, a China foi derrotada, dessa vez com a participação da França, tendo que fazer mais concessões aos ingleses e franceses (LE COUTTER; BURRESON, 2006). O ópio foi a única droga que se tornou motivo de guerra (MARIANO, 2010).

Paralelamente, houve um considerável aumento no consumo de ópio nos Estados Unidos da América (EUA) dado pela migração dos povos do sudeste asiático e ao amplo uso nos campos de batalha durante a Guerra de Secessão (1861-1865), e sob a iniciativa do governo norte-americano, foram convocadas as primeiras comissões internacionais para tratar do “problema do ópio”. Foram elaboradas recomendações internacionais para o controle do ópio e seus derivados e já em 1909 o governo dos EUA se posicionou pela proibição do uso não médico do ópio (SANCHES; ROCHA, 2009).

No contexto da Guerra Fria, os EUA declararam que o narcotráfico, junto com o comunismo, eram as principais ameaças do mundo ocidental, anunciando assim a “War on Drugs”³ (SANCHES ; ROCHA, 2009).

Durante muito tempo o ópio fez parte da cultura de muitos povos, sendo utilizado em rituais, em fins medicinais, sendo vendido livremente sem a conotação de droga que se tem hoje

³ Guerra contra as drogas.

e durante muito tempo acreditou-se que seu uso não acarretaria malefícios. Em meados do século XIX a seringa hipodérmica entrou em cena e aliada à crença errônea de que se evitando a administração do ópio por via oral se conseguiria controlar o vício a ele, ela levou a um aumento de dependentes da droga (POSSO; JÚNIOR, 2009). O “War on Drugs” marcou o controle estatal que posteriormente seria consolidado em diversos países com uma legislação antidrogas.

Atualmente, no Brasil, vigora a lei federal 11.343, de 23 de agosto de 2006, que institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas (Sisnad). De acordo com o artigo 1 desta lei, ela prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas e define crimes. Destaca-se o artigo 33 que configura como crime importar, exportar, remeter, preparar, produzir, fabricar, adquirir, vender, expor à venda, oferecer, ter em depósito, transportar, trazer consigo, guardar, prescrever, ministrar, entregar a consumo ou fornecer drogas, ainda que gratuitamente, sem autorização ou em desacordo com determinação legal ou regulamentar e prevê pena - reclusão de 5 a 15 anos e pagamento de 500 a 1.500 reais dias-multa (BRASIL, 2006).

Ainda nesta mesma lei, nas disposições finas e transitórias, o artigo 66 denomina como droga as substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. O ópio, assim como a morfina, encontra-se na lista A1, lista das substâncias entorpecentes sujeitas a Notificação de Receita⁴ “A” para que possam ser comercializadas (figura 3).

⁴ Documento que acompanhado de receita autoriza a dispensação de medicamentos a base de substâncias que consta em determinada lista.

<p>NOTIFICAÇÃO DE RECEITA</p> <p>UF _____ NÚMERO _____</p> <p>A</p> <p>Data ____ de ____ de ____</p> <p>Paciente _____</p> <p>Assinatura do Emitente _____</p>	<p>IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE</p> <p>_____</p> <p>Endereço _____</p>	<p>ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA</p> <p>Nome: _____</p> <p>Quantidade e Apresentação _____</p> <p>Forma Farm. Concent. /Unid. Posologia _____</p>
<p>IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR</p> <p>Nome: _____</p> <p>Endereço: _____</p> <p>Identidade Nº: _____ Órgão Emissor: _____ Telefone: _____</p>		<p>IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR</p> <p>Nome _____</p> <p>Data ____/____/____</p>

Dados da Gráfica: Nome - Endereço Completo - CGC

Figura 3. Notificação de Receita “A”.
Fonte: BRASIL, 1998.

1.2. ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO

Em 1806, Friedrich Sertürner, um alemão, assistente de farmacêutico, que trabalhou no isolamento de princípios ativos do ópio, conseguiu isolar a morfina dissolvendo o ópio em ácido e em seguida neutralizando-o com amônia. Ela foi descrita como uma substância cristalina, insolúvel em água, que denominou *principium somniferum*. Tratava-se de uma substância orgânica com propriedades alcalinas, identificada como um alcalóide. O próprio Sertürner substituiu essa denominação por *morphium* em homenagem a Morfeu, o Deus grego do sono, em alusão a seus efeitos depressores do sistema nervoso central (SNC). Em um editorial, publicado numa revista francesa que traduziu os trabalhos de Sertürner, Gay Lussac (físico e químico francês) propôs a substituição de *morphium* por morfina, denominação que ficou consagrada (MARTINS *et al.*, 2012; HAMILTON; BASKETT, 2000 *apud* DUARTE, 2005).

Entretanto, sua estrutura química só foi determinada em 1925 por Gulland e Robinson, e ela só foi sintetizada em laboratório em 1952 por Gates e Tschudi (GOOTH, 1981; MINGOIA, 1967). Juntamente com os agentes quimioterapêuticos vimblastina, vincristina e camptotecina, a morfina é um dos mais importantes alcalóides comerciais isolados de plantas medicinais. Sua

síntese enzimática na *Papaver somniferum* foi quase completamente elucidada, mas ainda hoje não se encontrou uma maneira comercialmente viável para a produção de morfina *in vitro*, pois a cultura de células da planta em laboratório, por razão desconhecida, não acumula morfina. Sua principal fonte ainda é o extrato da papoula (UNTERLINNER *et al.*, 1999).

Atualmente, a Austrália, a Turquia e a Índia são os maiores produtores de ópio para fins medicinais (MARTINS *et al.*, 2012), enquanto que o Afeganistão é o maior produtor para o comércio ilícito (UNODC, 2012).

A molécula de morfina (figura 4) apresenta o grupo farmacofórico⁵ N-metil- γ -fenilpiperidina (figura 5), composto por um grupo amino terciário que deve estar separado de um anel aromático por dois átomos e um átomo de carbono quaternário ligado a um anel isótero⁶. Neste caso, o anel isótero coincide com o anel aromático que está separado do grupo amino por dois átomos. Seu isômero natural é o levorotatório (-), o isômero dextrorotatório (+) já foi sintetizado, mas é destituído de atividade analgésica (FRIES, 1995; RESINE; PASTERNAK, 1996; ZARRINDAST; REZAYOF, 2004; SOIGNIER *et al.*, 2004; WILLET, 1998 *apud* FACCIONE; FERREIRA, 2005).

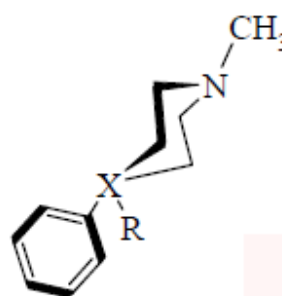
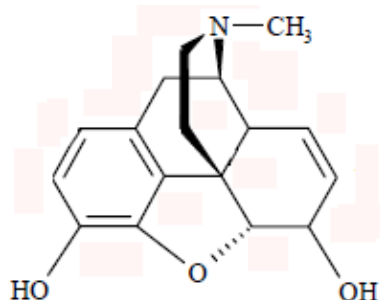


Figura 5. Grupo farmacofórico da morfina.
Figura 4. Estrutura da morfina.
 γ -fenilpiperidina.

⁵ O grupo farmacofórico de uma molécula refere-se ao arranjo tridimensional de átomos ou grupos funcionais necessários para a ligação de um composto em uma enzima ou receptor específico e é o responsável por sua atividade farmacológica.

⁶ Cujas camadas eletrônicas periféricas podem ser consideradas idênticas.

Fonte: FERREIRA; FACCIÓN, 2005.

Sua nomenclatura seguindo as normas da IUPAC é 7,8-didehidroxi-4,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol. Quando na fórmula mínima ($C_{17}H_{19}NO_3$), seu peso molecular é 285,53 (C: 71,56%, H: 6,71%, N: 4,91% e O: 16,82%). É comumente administrada sob a forma de sulfato ($C_{34}H_{40}N_2O_{10}S$), peso molecular 668,76 (C: 61,06%, H: 6,03%, N: 4,19%, O: 23,93% e S: 4,79%), pK 9,85 e 7,87 (SANTOS, 2008; SILVA, 2006).

A nomenclatura dos derivados do ópio foi alterada no decorrer dos anos. Inicialmente eram denominados narcóticos, hipnoanalgésicos, e narcoanalgésicos, porém essa nomenclatura foi alterada por incluir outras substâncias que provocam sonolência. Passou-se então a designar os derivados naturais de opiáceos e os derivados sintéticos de opióides. Contudo, o conceito de opióide evoluiu e passou a incluir todas as substâncias naturais, semi-sintéticas ou sintéticas que reagem com os receptores opióides, quer como agonista quer como antagonista⁷ (GOZANNI, 1994).

Sabe-se hoje que um quarto do peso do pó de ópio é constituído por pelo menos 25 alcalóides que foram classificados em dois grupos distintos, por razões de ordem química e farmacológica, são eles os derivados fenantrênicos – caracterizados por marcada ação no SNC e estimulantes diretos do músculo liso, tendo a morfina como principal representante – e os derivados da benzilisoquinolina – sem apreciável ação no SNC e depressores diretos do músculo liso, representado principalmente pela papaverina (uso clínico como antiespasmódico). A morfina é o principal alcalóide do ópio, representa cerca de 10% deste (DUARTE, 2005; CORBETT, 1971).

Dentre os principais derivados naturais do ópio, além da morfina, se encontra a codeína, a tebaína, a noscapina e a papaverina. Os principais derivados semi-sintéticos são a heroína, oximorfana, oxicodona e hidrocodona, enquanto que os totalmente sintéticos são a metadona,

⁷ Uma substância é dita antagonista quando sua ligação com o receptor não desencadeia nenhum evento, apenas impede que uma substância agonista tenha acesso ao receptor.

fentanil, sufentanil e alfentanil. E como principais representantes dos antagonistas têm-se a naloxona e naltrexona (GOZZANI, 1994).

A morfina é um fármaco agonista⁸. Ela exerce seus efeitos através da interação com receptores μ , δ e κ (receptores opióides), entretanto ela tem uma afinidade maior pelos receptores μ (GOZZANI, 1994). Esses receptores fazem parte da família de receptores acoplados à proteína G, classe de receptor mais abundante no organismo e amplamente distribuído pelo sistema nervoso central (GOLAN *et al.*, 2009).

A ativação dos receptores acoplados a proteína G resulta na ativação ou inibição de segundos mensageiros intracelulares, cuja principal consequência, no caso da morfina, é o bloqueio da liberação de neurotransmissores e da transmissão da dor em várias vias neuronais (GOLAN *et al.*, 2009).

Como muitas substâncias conferiam sua ação através destes receptores, concluiu-se que eles deveriam ser receptores para algum tipo de neurotransmissor semelhante aos opióides que fosse naturalmente produzido pelo sistema nervoso (GUYTON; HALL, 2006).

Começaram então as pesquisas em busca desses neurotransmissores, que após terem sua existência confirmada, ficaram conhecidos como peptídeos opióides endógenos, sendo eles compostos por três famílias: as endorfinas, as encefalinas e as dinorfinas (HOUSSAY, 2004).

O sistema de peptídeos opióides endógenos é responsável pela supressão da dor e também por sensações agradáveis e de recompensa (VOLPATO *et al.*, 2008). Entretanto, por si só, nem sempre é suficiente ao combate à dor, se fazendo assim necessário o uso de analgésicos exógenos.

Hoje, os opióides ainda são o grupo farmacológico que confere analgesia mais potente, sendo a morfina o opióide de referência mais utilizado. São utilizados para o alívio da dor que

⁸ Uma substância é dita agonista quando a interação fármaco-receptor desencadeia um evento bioquímico que corresponde a sua ação biológica.

não responde a nenhum analgésico antiinflamatório. Sua administração pode ser por praticamente todas as vias, mas destacam-se a via venosa, oral, transdérmica e subcutânea (FILHO, 2010).

Os efeitos mais importantes da morfina são observados no sistema nervoso central e no trato gastrointestinal (RANG, 2001). Os efeitos são bastante diversos, incluindo analgesia, sonolência, euforia, depressão respiratória, diminuição da peristalite gastrointestinal, náusea, vômitos, tolerância e dependência (GILMAN, 1991).

1.3 JUSTIFICATIVA

A morfina está presente na sociedade desde os tempos pré-históricos e ainda hoje é o opióide de referência e mais amplamente usado no alívio de dores crônicas e agudas intensas. A dor, por sua vez, é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como uma *“experiência sensitiva e emocional desagradável associada ou relacionada à lesão real ou potencial dos tecidos, ou relatada como se uma lesão existisse, e cada indivíduo aprende a utilizar esse termo através das suas experiências anteriores”*, sendo o motivo mais frequente de procura médica. Portanto, a dor configura uma barreira na qualidade de vida das pessoas, sendo assim, se faz importante um estudo que elucide os mecanismos pelo qual a morfina exerce sua função e seus efeitos adversos, avaliando suas potencialidades e riscos associados ao seu uso, contrabalanceando seu custo/benefício.

1.4 OBJETIVO

Estudar os mecanismos de ação farmacológica e toxicológica da morfina.

1.4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar a farmacodinâmica da morfina com foco na analgesia constatando como ocorre a transmissão e modulação dos estímulos responsáveis pelas sensações dolorosas.
- Estudar a farmacocinética da morfina;
- Estudar os mecanismos que levam à tolerância e à dependência.

- Pesquisar casos onde seu uso clínico é necessário e quais suas vias de administração;
- Estudar a toxicodinâmica e toxicocinética da morfina;

1.5. METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada através de revisão bibliográfica, buscando livros e artigos relacionados ao tema tanto em bibliotecas especializadas quanto em bancos de dados na internet como Scielo (Scientific Electronic Library Online), PubMed, Wiley Library entre outros.

2. FARMACODINÂMICA

Em geral, os fármacos são moléculas que interagem com componentes moleculares específicos de um organismo, produzindo alterações bioquímicas e fisiológicas dentro desse organismo. Os receptores de fármacos são macromoléculas que, através de sua ligação a determinado fármaco, medeiam essas alterações bioquímicas e fisiológicas (GOZZNI, 1994).

Utiliza-se o termo “farmacodinâmica” para descrever os efeitos de um fármaco no corpo. Trata-se das interações das ações moleculares em um efeito exercido sobre o organismo como um todo. Como o principal efeito da morfina é a analgesia, antes de tratar propriamente de como ela realiza seus efeitos, é necessário conhecer como se dá a percepção e a transmissão da dor no organismo.

2.1. SISTEMA NOCICEPTIVO

Segundo a IASP, dor é definida como uma “experiência sensitiva e emocional desagradável associada ou relacionada à lesão real ou potencial dos tecidos, ou relatada como se uma lesão existisse, e cada indivíduo aprende a utilizar esse termo através das suas experiências anteriores”. Ou seja, dor é um fenômeno subjetivo que leva em consideração fatores emocionais, familiares, socioculturais e vai se apresentar de forma diferente para cada indivíduo (IASP, 2012).

Sentir e perceber dor constitui um mecanismo de sobrevivência muito importante, pois é como um alerta que sinaliza quando algo não está como deveria estar, ou seja, quando um tecido é lesionado ou há um risco potencial de lesão, dando assim a chance de remover o estímulo nocivo e reparar a lesão (CINGOLANI, HOUSSAY, 2004). Porém, nem sempre a dor exerce esse papel biológico de sinalizador, como é o caso da dor crônica.

A dor é classificada em dois tipos principais: aguda e crônica. A dor aguda se trata da dor “rápida”, é o que sente quando, por exemplo, a pele é cortada, furada, encosta-se ao fogo (GUYTON; HALL, 2006). Já a dor crônica é uma dor lenta, definida como uma dor que dura muito mais tempo do que a lesão que a desencadeou, perdendo assim sua função biológica, normalmente ela se origina de disfunções da via fisiológica normal (RANG *et al.*, 2001) ou de destruição tecidual, levando a um sofrimento prolongado muito maior que ocorre na aguda (GUYTON; HALL, 2006).

Como dor é um fenômeno subjetivo, denomina-se nocicepção o componente fisiológico da dor e ele abrange os processos de transdução, transmissão e modulação do estímulo nociceptivo (estímulo percebido e identificado como nocivo) (FERNADES; GOMES, 2011).

Os receptores para dor são terminações nervosas livres, conhecidos como nociceptores. Os nociceptores são caracterizados por terem um alto limiar de ativação, sendo assim ativados

apenas por estímulos de grande intensidade, aqueles que representam um risco real ou potencial. Tais estímulos podem ser mecânicos, térmicos ou químicos (IASP, 2012).

A transdução consiste na transformação do estímulo nocivo em potencial de ação na célula. Estímulos mecânicos e térmicos causam dor imediata, porém a maior parte dos estímulos nocivos e da persistência da dor é de origem química resultante de alterações inflamatórias ou isquêmicas⁹ (RANG *et al.*, 2001).

Os sinais neurais são transmitidos por meio de potenciais da ação, que são variações muito rápidas do potencial de membrana. Um potencial de ação ocorre quando acontece uma inversão dos pólos da membrana celular, que quando em repouso possui o seu exterior positivo e o seu interior negativo. No entanto, ao sofrer qualquer perturbação, seja ela mecânica, térmica ou química, os canais de sódio voltagem-dependente passarão por uma mudança conformacional e se abrirão, permitindo o influxo de Na^+ para o interior celular, o que deixará o interior da membrana positivo e o exterior negativo pelo déficit de íons positivos, caracterizando a despolarização (FAUCI *et al.*, 2008).

Dentro de milissegundos, essa própria elevação de potencial de membrana fecha os canais de Na^+ e ativa os canais de potássio (K^+), também por mudança conformacional, que transportam K^+ para o exterior, restaurando assim o potencial de repouso (FAUCI *et al.*, 2008).

Além disso, existem também os canais de cálcio voltagem-dependentes que com a elevação do potencial de membrana, permitirão o influxo de Ca^+ para o interior celular, contribuindo para a despolarização (LAMBERT; MCDONALD, 2005).

Esse movimento de cargas excita a membrana e faz com que os neurônios consigam gerar e transmitir impulsos elétricos que fazem com que a mensagem se propague e chegue ao seu destino final no encéfalo.

⁹ Referente à falta de glicose e de oxigenação das células.

As principais substâncias mediadoras das respostas dolorosas são a serotonina, histamina, acetilcolina, as cininas (cujas substâncias mais ativas são a bradicinina e a calidina) que atuam na liberação de prostaglandinas, que por sua vez inibe os canais de potássio e facilita os canais de cátion abertos, potencializando assim o efeito de outras substâncias mediadoras. Metabólitos como o ácido láctico, trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP) e K^+ também medeiam a dor, pois abaixam o pH, o que provoca abertura dos canais catiônicos dos nociceptores (CINGOLANI; HOUSSAY, 2004).

De maneira geral, tais substâncias mediadoras excitam e sensibilizam¹⁰ os nociceptores, seja por abertura de canais iônicos ou ativação de segundos mensageiros cujo resultado final também se dará a partir de interações com estes canais. Os nociceptores são fibras nervosas¹¹, essas fibras são classificadas de acordo com seu diâmetro, mielinização e velocidade de condução.

Os dois principais nociceptores são as fibras A δ e C (figura 6). As fibras A δ estão mais relacionadas à dor “rápida”, possuem diâmetro intermediário (2 a 6 μm), são mielinizadas e transmitem o impulso em uma velocidade considerada intermediária (5 a 30 m/s). Já as fibras C, são fibras de pequeno diâmetro (0,4 a 1,2 μm), não mielinizadas e com velocidade de condução lenta (0,5 a 2m/s), mais relacionadas com a dor crônica (KLAUMANN, et al., 2008).

¹⁰ A sensibilização de um neurônio é a redução do seu limiar de ativação, facilitando a excitação.

¹¹ Prolongamento de neurônios, nesse caso, neurônios dos glânglios espinais e de alguns nervos cranianos.

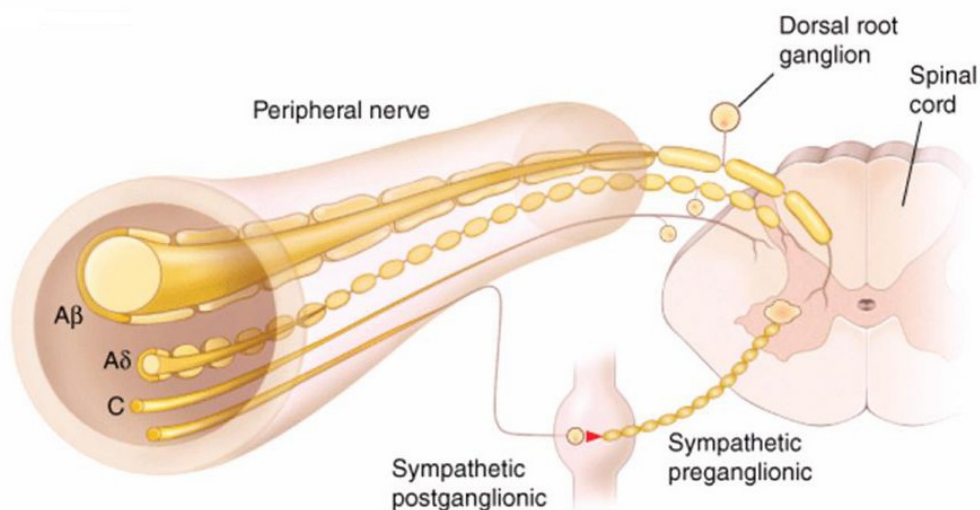


Figura 6. Fibras nociceptivas.

Fonte: FAUCI *et al.*, 2008.

Os impulsos nociceptivos gerados pelos nociceptores são transmitidos até a substância cinzenta da medula espinhal (figura 7), onde terminam na coluna dorsal. As fibras A δ terminam na lâmina I que projeta seus axônios contralateralmente e formam a via neoespinotalâmica¹². As fibras do tipo C terminam nas lâminas II e III, que juntas formam a substância gelatinosa, posteriormente, os sinais são conduzidos até a lâmina V que dá origem a longos axônios que se projetam em direção ao encéfalo pela via paleoespinotalâmica¹³ (FERNANDE; GOMES, 2011).

¹² Também é conhecido como “via do grupo lateral”. Recebe o prefixo “neo” (novo), por ter sido uma via que surgiu posteriormente à via paleoespinotalâmica. E o “espinotalâmica” pelo impulso ir da medula espinhal até regiões do tálamo. Esta via é responsável principalmente pelos componentes sensorial-discriminativos da dor.

¹³ Também conhecida como via do grupo medial, responsável principalmente pelo componente afetivo da dor. O prefixo “paleo” quer dizer antigo, pois essa via surgiu primeiro que a via neoespinotalâmica. O “espinotalâmica” também pelo impulso ir da medula espinhal até regiões do tálamo.

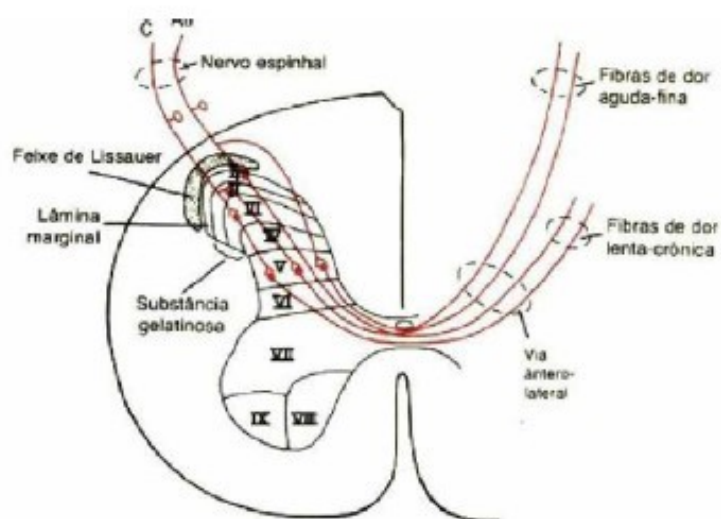


Figura 7. Medula espinhal com as divisões das lâminas.

Fonte: GUYTON; HALL, 2006.

Após a estimulação dos mediadores químicos, as fibras liberam neurotransmissores para que o estímulo nocivo chegue até o encéfalo. Dentre esses neurotransmissores, se destacam a substância P, a neurocinase A, o peptídeo geneticamente relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), o glutamato e o aspartato. Alguns desses transmissores, como é o caso do glutamato, interagem com os receptores N-metil-D-aspartato¹⁴ (NMDA) removendo o íon magnésio do receptor e acarretando o influxo de cálcio para a célula, resultando na amplificação e prolongamento de resposta ao estímulo (ROCHA, et al., 2007). Outros, como a substância P, reagem com os receptores de taquicinina, que são receptores acoplados à proteína G, porém as substâncias que atuam nesses receptores desencadeiam potenciais excitatórios muito lentos, que por si só são insuficientes para excitar o neurônio pós sináptico, entretanto esses potenciais crescem com a atividade repetida (fenômeno conhecido como facilitação central) produzindo um surto de potenciais de ação, sensibilização e levando possivelmente à hiperalgesia¹⁵ e alodinia¹⁶ (CARVALHO; LEMÔNICA, 1997).

¹⁴ Os receptores NMDA desempenham um papel muito importante na modulação nociceptiva, entretanto, não será abordado com detalhes, pois não se trata de um local de ação da morfina.

¹⁵ Resposta exagerada a um estímulo nocivo.

¹⁶ Dor provocada por um estímulo não-nocivo.

2.1.1. SISTEMA ANALGÉSICO ENDÓGENO

O próprio organismo possui mecanismos inibitórios da transmissão do estímulo nociceptivo e esse mecanismo é conhecido como o sistema analgésico endógeno. Sua ação se dá principalmente através da ação dos peptídeos opióides endógenos (VOLPATO *et al.*, 2008).

Hoje, sabe-se da existência de três famílias desses peptídeos: as endorfinas, as encefalinas e as dinorfinas que caracterizam-se por possuírem uma sequência de aminoácidos semelhante em sua molécula: tirosina-glicina-glicina-fenilalanina (Try-Gly-Gly-Phe) (HOUSSAY, 2004).

Cada família se origina de um gene distinto que orienta a síntese de uma grande proteína precursora que será degradada e dela resultará os opióides endógenos ativos. As endorfinas são originadas da pró-opiomelanocortina, as encefalinas da pró-encefalina e as dinorfinas da pró-dinorfina (HOUSSAY, 2004).

As encefalinas são encontradas principalmente no tronco cerebral e na medula espinhal. As dinorfinas também se encontram nessas áreas, porém em quantidades menores. As endorfinas costumam ser mais presentes no hipotálamo e na hipófise (GUYTON; HALL, 2006).

Em 1975, Hughes e Kosterlitz mostraram que a ação da morfina se dava pela sua capacidade de imitar tais peptídeos opióides endógenos (FILHO, 2010).

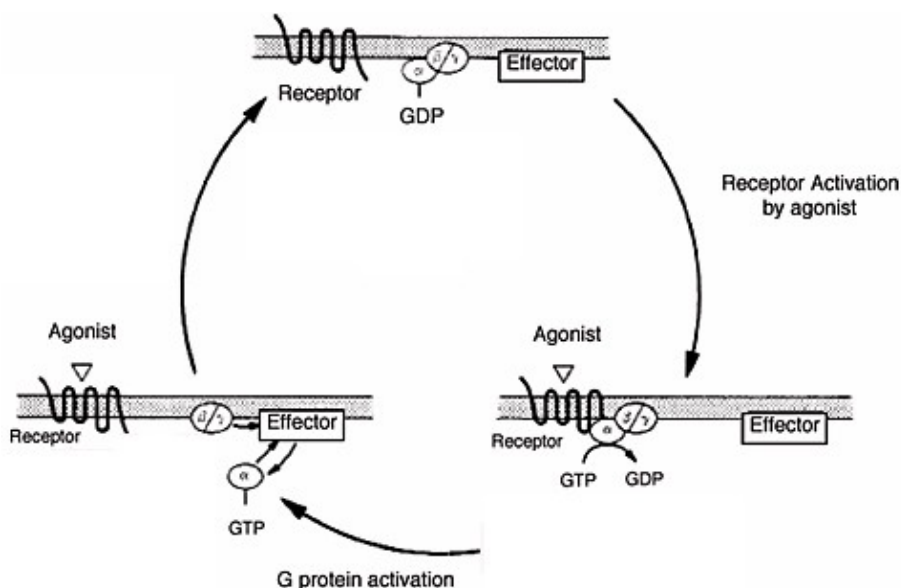
2.2. MECANISMOS DE AÇÃO FARMACOLÓGICA DA MORFINA

A morfina é um fármaco agonista, isto é, a interação fármaco-receptor desencadeia um evento bioquímico que corresponde a sua ação biológica. Ela exerce seus efeitos através dos receptores μ , δ e κ , com maior afinidade pelos receptores μ (GOZZANI, 1994).

Os receptores acoplados a proteína G apresentam uma região amino-terminal extracelular, uma região transmembrana com sete domínios hidrofóbicos dispostos em α -hélice e uma porção carboxi-terminal intracelular (ANTONINI *et al.*, 2004). As proteínas G são assim designadas em virtude de sua interação com os nucleotídeos de guanina, difosfato de guanina (GDP) e trifosfato de guanina (GTP), e são formadas por três subunidades: α , β e γ (MOURA;VIDAL, 2011).

A ligação ao receptor acoplado à proteína G desencadeia a estimulação ou inibição de segundos mensageiros intracelulares. Várias moléculas se ligam a esses receptores e produzem um padrão de resposta diferente. Isso ocorre principalmente devido à variação molecular existente na família das proteínas G que faz com que ela tenha uma seletividade aos receptores e efetores (RANG *et al.*, 2001). As três principais isoformas são a Gs, a Gq e a Gi. A Gs e a Gq são estimulatórias, enquanto que a Gi, a qual os receptores opióides se ligam, é inibitória da enzima adenilato ciclase que dá origem ao 3'-5'-adenosina monofosfato cíclico (AMPC) (MOURA;VIDAL, 2011).

Quando não há nenhum ligante ligado ao receptor, a proteína G existe na forma de trímero $\alpha\beta\gamma$ não-fixado ao receptor, com o sítio da subunidade alfa ocupado por um GDP. Quando um receptor é ocupado por uma molécula de agonista, ocorre uma alteração conformacional no domínio citoplasmático do receptor, fazendo com que o receptor adquira alta afinidade pelo trímero $\alpha\beta\gamma$. A associação do trímero $\alpha\beta\gamma$ com o receptor provoca uma mudança na conformação da subunidade α , o que faz com que diminua sua afinidade pelo GDP ligado e ganhe afinidade por GTP, acarretando assim a troca de GDP por GTP (ANTONINI *et al.*, 2004). Essa troca, por sua vez, causa dissociação do trímero da proteína G, liberando α -GTP e subunidades $\beta\gamma$ que irão se difundir pela membrana para interagir com diversos efetores que incluem a adenilato ciclase, a fosfolipase C, diversos canais iônicos e outras classes de proteínas. O processo é concluído quando ocorre hidrólise do GTP a GDP através da atividade de GTPase inerente da subunidade alfa. O α -GDP resultante dissocia-se então do efector e une-se novamente ao $\beta\gamma$, completando o ciclo (Figura 8) (GOLAN *et al.*, 2009).



Copyright © 2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Figura 8. Mecanismo de ação dos receptores acoplados a proteína G mostrando inicialmente o receptor livre, desacoplado da proteína G. O ciclo segue com o consequente acoplamento proveniente da ligação de uma molécula agonista ao receptor, sucedido pela dissociação das subunidades devido à troca do GDP por GTP e finalizado pela hidrólise do GTP e reassociação das subunidades.

Fonte: ANTONINI; FRAGOSO; LACROIX, 2004. (adaptado)

A enzima adenilato ciclase catalisa a formação de AMPc a partir de ATP. O AMPc tem o papel de ativar várias proteínas quinases que regulam, por exemplo, a divisão e diferenciação celular, transporte de íons e canais iônicos. As proteínas quinases fosforilam radicais de serina e treonina em diferentes proteínas celulares. Dessa forma, como resultado podem ativar ou inibir enzimas e canais iônicos (RANG *et al.*, 2001). A ligação da morfina ao receptor inibe a adenilato ciclase, reduzindo assim a concentração intracelular de AMPc, por consequência, nesse caso, inibe-se a ativação da proteína quinase A (PKA) que fosforila os canais de sódio voltagem-dependentes promovendo sua abertura. Logo, há uma alteração indireta na condutância de íons Na^+ para o interior celular, o que vai dificultar a despolarização necessária para a transmissão do estímulo nervoso (OGA *et al.*, 2008).

As subunidades $\beta\gamma$ também podem controlar os canais iônicos interagindo diretamente com o canal na membrana. No caso da morfina, ela abre os canais de potássio, aumentando a permeabilidade de potássio para dentro da célula, hiperpolarizando-a e assim inibindo a atividade elétrica (excitabilidade) (RANG *et al.*, 2001).

Também há o bloqueio dos canais de Ca^{++} voltagem-dependente que resulta em diminuição da entrada de cálcio que também é importante para a despolarização da membrana (FACCIONE; FERREIRA, 2005). Além disso, não há a ativação da enzima fosfolipase C (PLC), que desempenha, entre outras funções, um papel essencial no processo de regulação da concentração de cálcio intracelular. Após sua ativação, a PLC cliva o fosfolípido de membrana, fosfatidilinositol-4,5-disfosfato, produzindo os segundos mensageiros diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3). O IP_3 liga-se a receptores do retículo endoplasmático provocando a liberação do cálcio das reservas intracelulares, elevando consideravelmente a concentração de cálcio intracelular (MOURA; VIDAL, 2011). Como o cálcio também é necessário para o deslocamento das vesículas sinápticas e sua fusão com a membrana, esse bloqueio resulta em menor liberação de neurotransmissores (POLLARD; EARNSHAW, 2006).

Através desses mecanismos – redução intracelular de cAMP, bloqueio da abertura dos canais de Ca^{++} voltagem-dependentes e hiperpolarização –, a morfina faz com que seja necessária uma maior despolarização para atingir o limiar de descarga e dessa forma acaba por inibir a liberação dos transmissores como o glutamato e a substância P pelos neurônios e fibras nociceptivas nas vias neuronais, principalmente no corno dorsal da medula, impedindo que o estímulo chegue aos destinos centrais no encéfalo e provoque a sensação de dor (Figura 9) (LAMBERT; MCDONALD, 2005).

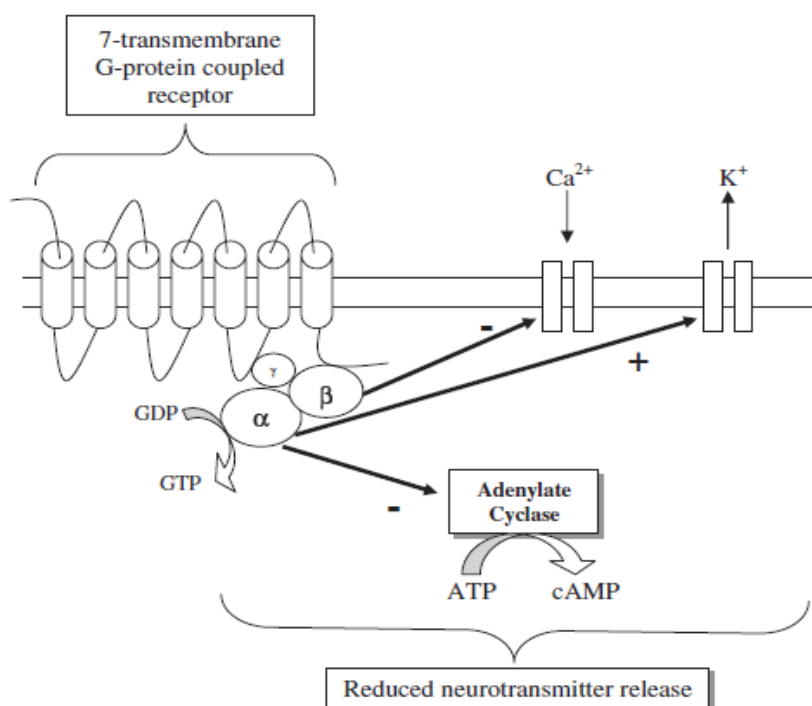


Figura 9. Conjunto dos mecanismos induzidos pela morfina a nível celular.

Fonte: LAMBERT; MCDONALD, 2005.

A morfina não atua só na via ascendente que leva o sinal ao encéfalo, ela também atua na via descendente modulatória inibindo os interneurônios GABAérgicos que inibem os neurônios responsáveis pelo controle endógeno da dor (KATZUNG *et al.*, 2009).

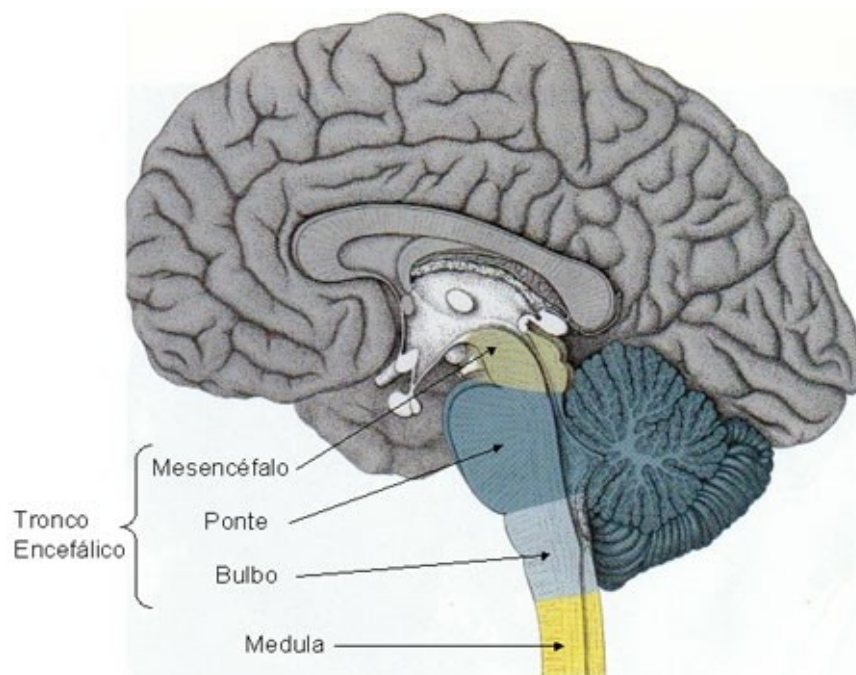
2.2.1. OUTROS EFEITOS

Devido à ampla distribuição dos receptores opióides, a ligação da molécula de morfina acarretará diversos outros efeitos além da analgesia. Os efeitos mais importantes são observados no sistema nervoso central e no trato gastrointestinal (RANG, 2001). Os receptores μ são responsáveis pelos efeitos de euforia, depressão respiratória, tolerância, inibição das secreções do trato gastrointestinal e da peristaltes causando constipação, e possui influência no sistema

cardiovascular, imune e endócrino. Também foi demonstrado que os receptores δ contribuem para a depressão respiratória e na motilidade do trato gastrointestinal. Os receptores κ são responsáveis pela sedação, disforia e confusão (LAMBERT, MCDONALD, 2005).

O mecanismo que leva à euforia, sedação e outras alterações de humor ainda não é bem esclarecido. Acredita-se que os neurônios dopaminérgicos que se projetam para o núcleo *accumbens*¹⁷ são os responsáveis por esses efeitos (KURITA, 2006).

O principal mecanismo de depressão respiratória envolve a diminuição da resposta dos centros respiratórios do tronco cerebral ao dióxido de carbono. Os centros pontinos¹⁸ e bulbares¹⁹ (figura 10) que participam na regulação do ritmo respiratório também são deprimidos. A morte por intoxicação com morfina quase sempre se deve a parada respiratória (GILMAN, 1991).



¹⁷ É um estrutura pertencente ao sistema mesolímbico dopaminérgico, ligado à sensações de prazer e recompensa. Localiza-se próximo ao hipocampo.

¹⁸ Regiões localizadas na substância cinzenta da ponte (região que pertence ao tronco encefálico). Contribui para fornecer ritmicidade ao processo respiratório.

¹⁹ Região do bulbo, também pertencente ao tronco encefálico, responsável pelo automatismo do processo respiratório.

Figura 10. Representação do encéfalo com destaque para as regiões do troco encefálico.

Fonte: <http://www.sistemanervoso.com/pagina.php?secao=1&materia_id=359&materiaver=1>

É válido ressaltar que a morfina contrai as pupilas por uma ação excitadora no nervo parassimpático que a inerva, causando acentuada miose (GILMAN, 1991) que constitui uma importante característica diagnóstica na superdosagem de morfina e drogas semelhantes, visto que outras causas de coma e depressão respiratória normalmente produzem dilatação pupilar (RANG *et al.*, 2001).

A morfina também apresenta propriedades antitussígenas, porém não existe uma relação entre a depressão da tosse e a depressão respiratória, ela tem um efeito direto no centro da tosse no bulbo (GILMAN, 1991).

Também há a ocorrência de náusea e o vômito provocados pela ação na zona quimiorreceptora da êmese no bulbo (FILHO, 2010).

No trato gastrointestinal, a morfina reduz a motilidade gástrica, prolongando a duração do esvaziamento gástrico e pode aumentar a probabilidade de refluxo gastroesofágico. Ela também reduz as secreções biliares, pancreáticas e intestinais, e torna mais lenta a digestão no intestino delgado. O alentecimento do trânsito do bolo alimentar resulta em aumento de absorção de água e, conseqüentemente, em aumento da viscosidade do conteúdo intestinal. Também há aumento do tono esfíncteriano anal e redução do relaxamento reacional à distensão do reto. O conseqüente alentecimento do trânsito intestinal determina considerável desidratação das fezes, o que dificulta seu deslocamento através do cólon. Estas ações, combinadas com a não-percepção dos estímulos sensitivos normais do reflexo de defecação decorrente das ações centrais, contribuem para a constipação intestinal (JÚNIOR, 2006).

Há evidências que o sistema imune é deprimido pelo uso prolongado de morfina, porém esse efeito ainda não está muito bem elucidado. A morfina provoca liberação de histamina pelos mastócitos por um mecanismo não relacionado com o receptores que também não é bem conhecida. Essa liberação pode causar urticária e prurido no local da administração caso ela seja

administrada por via intravenosa, e sistemicamente pode causar broncoconstipação e hipotensão (RANG *et al.*, 2001).

Em relação ao sistema cardiovascular, em doses terapêuticas, a morfina provoca vasodilatação periférica e inibe os reflexos baroreceptores²⁰, podendo também ocorrer hipotensão. Essas ações estão estreitamente relacionadas com a indução da liberação de histamina pelos mastócitos (FILHO, 2010).

A morfina também atua no hipotálamo e inibe a liberação do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) e o fator liberador de corticotropina (CRF), diminuindo assim as concentrações dos hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH), do adrenocorticotrófico (ACTH) e das β -endorfinas (GILMAN, 1991).

Os efeitos adversos que foram apresentados são os mais observados, embora a morfina exerça outros efeitos em diversos outros sistemas do corpo de forma menos significativa e ainda não muito bem elucidada.

3. USO CLÍNICO E FARMACOCINÉTICA

Muito se debate na área médica sobre o uso de opióides como tratamento para dor. O receio à sua prescrição se deve a seus fortes efeitos colaterais, principalmente a tolerância e dependência. A prescrição destes só é um consenso quando se trata de dores crônicas de origem oncológica, pela qualidade e expectativa de vida do paciente já estarem comprometidos pela doença, então nesses casos os riscos associados ao uso já não tem tanta relevância (KURITA, 2006).

Alguns autores defendem que os opióides controlam melhor a dor prolongada em peso e contínua (crônica) do que as dores em pontada ou em cólica (aguda) (JÚNIOR, 2006). Já outros autores afirmam ser o uso dos opióides mais aceito para tratar doentes com dor aguda intensa ou

²⁰ Reflexos do sistema nervoso que modulam o ritmo dos batimentos e a pressão arterial.

em regime de cuidados paliativos do que seu uso para tratar doentes com dor crônica não relacionada ao câncer (FILHO, 2010).

De qualquer maneira, eles só devem ser indicados para pacientes em que já foi testado vários tipos de tratamento e nenhum foi eficaz, como os analgésicos não-opiídeos ou opiídeos fracos, como a codeína, nesse caso a morfina o opiídeo de referência e escolha. Além de seu uso como analgésico, a morfina também pode ser usada como adjuvante em anestésias. (JÚNIOR, 2006).

A morfina é administrada sob a forma de sulfato ou cloridrato e pode se apresentar como suspensões, supositórios, comprimidos ou ampolas (FILHO, 2010). É comercializada principalmente com o nome comercial “DIMORF”, uma solução oral que contém 10 mg de morfina sulfatada em 1 mL de solução composta por ciclamato de sódio, sacarina sódica, benzoato de sódio, propilenoglicol, sorbitol, ácido cítrico, aroma artificial de chocolate, cloreto de sódio e água purificada (ANVISA, 2012).

Pode ser administrada por via oral, retal, sublingual, intramuscular, intravenosa, subcutânea, transdérmica, tópica, intrapleural, intraperitoneal, epidural, subaracnóidea, intraventricular, intra-articular e intracavitária, sendo as mais comuns a via oral, subcutânea, transdérmica, intravenosa, epidural e subaracnóide (JÚNIOR, 2006).

A via oral é o método mais comum de administração de fármacos, pois é segura, fácil, conveniente para a auto-administração e econômica, entretanto ela expõe o fármaco a ambientes ácidos como o do estômago e básico como o do duodeno o que pode limitar sua absorção. Depois de atravessar o epitélio gastrointestinal, os fármacos não entram diretamente na circulação sistêmica, antes são levados até o fígado através da circulação porta-hepática²¹. Ao chegar no fígado, a morfina passa pelo metabolismo de primeira passagem (GOLAN *et al.*, 2009).

²¹ Conjunto de vasos sanguíneos que transportam o sangue dos órgãos gastrointestinais e do baço para o fígado antes de entrarem propriamente na circulação sistêmica. Esse sistema tem função protetora, uma vez que umas das funções do fígado é a inibição de substância que podem ser tóxicas.

Uma das propriedades das enzimas hepáticas é de modificar quimicamente uma variedade de estruturas nas moléculas dos fármacos com o objetivo de torná-los mais hidrossolúveis de forma a facilitar sua eliminação. Essas modificações são designadas de biotransformação. As reações de biotransformação são classificadas em dois tipos: reações de oxidação/redução (Fase I) e reações da conjugação/hidrólise (Fase II), embora essas reações sejam constantemente chamadas de reações de fase I e reações de fase II, elas não ocorrem em ordem cronológica e nem são dependentes (GOLAN *et al.*, 2009).

A principal via de metabolização da morfina é sua conjugação com o ácido glicurônico (um derivado 6-carboxil da glicose formado durante o metabolismo deste açúcar). Essa conjugação ocorre através das uridinas difosfato glicuronosil transferases (UDP- glicuronosil transferases), enzimas que catalisam a transferência de uma molécula de ácido glicurônico, no caso da morfina, para um grupamento álcool aromático, e através de uma ligação covalente forma-se o composto RO-ácido glicuronato. Os conjugados costumam ser altamente polares, hidrossolúveis e inativos, mas a morfina é uma exceção (GILMAM, 1991). Os dois principais metabólitos formados em quantidades consideráveis são morfina-3-glicuronídeo (45% a 55%) e morfina-6-glicuronídeo (10% a 15%) (figura 11). A morfina-6-glicuronídeo apresenta propriedades farmacológicas semelhantes a da morfina, chegando a ser mais potente que a própria morfina inalterada (JÚNIOR, 2006). Alguns autores afirmam que a morfina-3-glicuronídeo não apresenta afinidade pelos receptores opióides e não se liga a eles (JÚNIOR, 2006), enquanto outros afirmam que ela tem pequena afinidade e contribui para os efeitos excitatórios da morfina (SMITH, 2000 apud SANTOS, 2008). Alguns estudos apontam que ela pode antagonizar a analgesia induzida pela morfina, porém esses estudos ainda são incertos (SMITH, 1990 apud SANTOS, 2008).

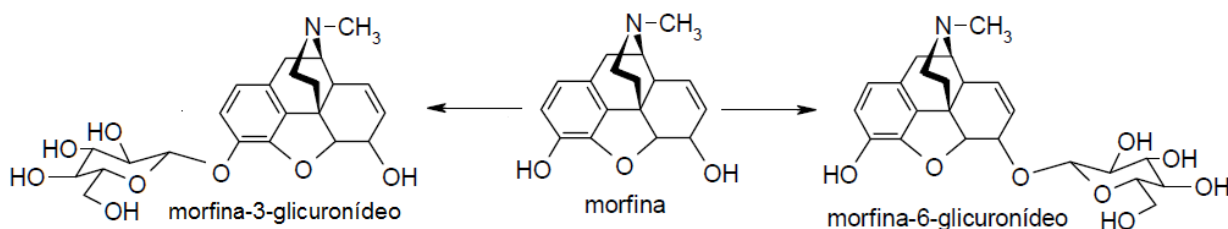


Figura 11. Formação dos dois principais metabólitos da morfina derivados da sua conjugação com o ácido glicurônico: morfina-3-glicuronídeo e morfina-6-glicuronídeo.
 Fonte: FERREIRA;FACCIONE, 2005 (adaptado).

Também são produzidos outros metabólitos em menores quantidades como a morfina-3,6-diglicuronídeo, morfina-3-etero sulfato, normorfina, normorfina-3-glicuronídeo, normorfina-6-glicuronídeo e codeína (figura 11) (CHRISTRUP, 1997 *apud* KURITA, 2006).

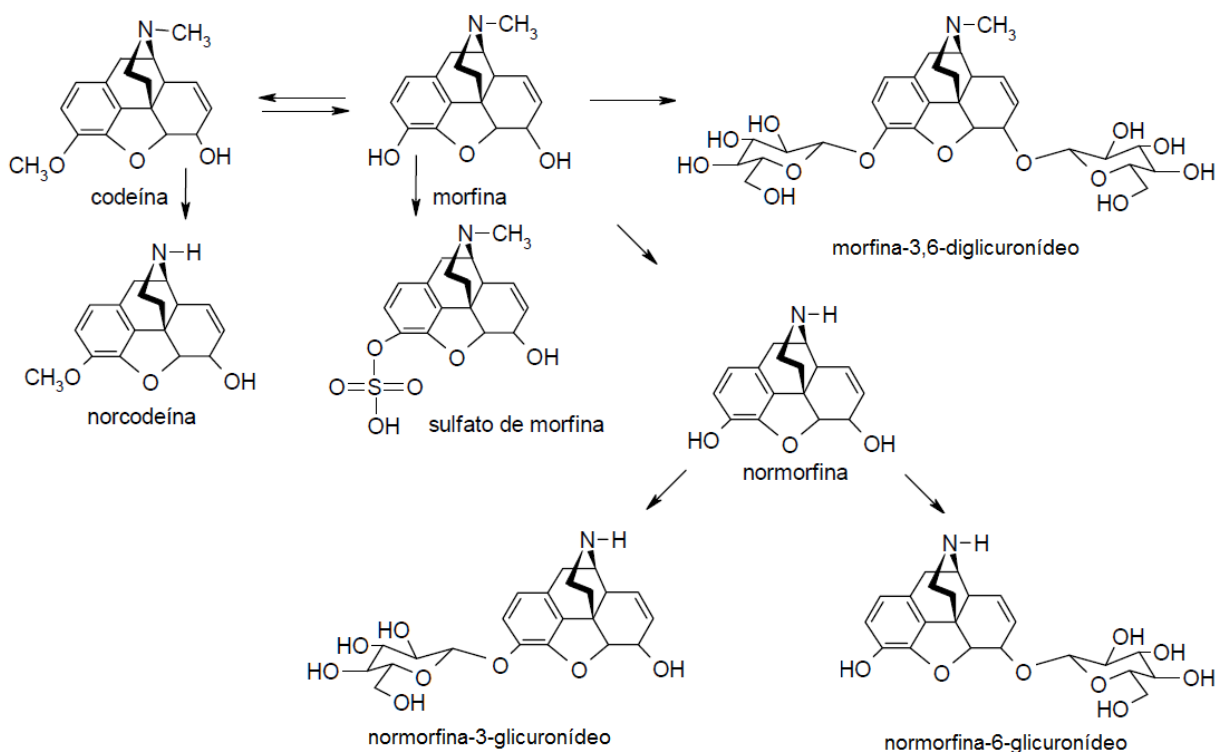


Figura 11. Outros metabólitos formados em menores quantidades
 Fonte: FERREIRA;FACCIONE, 2005 (adaptado).

É bem tolerada em doentes com hepatopatia, porém nesses casos a dose deve ser mais espaçada já que o tempo de permanência no corpo pode aumentar. Em pacientes com

insuficiência renal, as doses devem ser diminuídas para evitar picos de concentração (FILHO, 2010).

Devido ao seu intenso metabolismo de primeira passagem no fígado, a biodisponibilidade da morfina, quantidade disponível na circulação sistêmica para atingir seu local de ação, quando administrada por via oral, é de aproximadamente 25%. As doses devem ser ajustadas pensando nessa disponibilidade (KURITA, 2006).

É bem aceito e recomendado as chamadas “preparações de liberação controlada”, onde diminui-se a velocidade de dissolução do comprimido, dessa forma o conteúdo do comprimido é liberado lentamente, conseqüentemente a absorção ocorre de forma lenta. Dessa maneira, se reduz a frequência de doses, os efeitos indesejados se apresentam de forma menos intensa e a analgesia dura mais tempo, sendo muito útil durante a noite (FILHO, 2010).

A via subcutânea é utilizada quando o paciente não consegue deglutir e a via intravenosa é de difícil acesso. A administração pode ser em bolo²² ou via dispositivos mecânicos para infusão que pode ser controlado pelo paciente. A morfina não causa irritação ou dor no local de aplicação, a absorção depende da circulação no local e as concentrações mantêm-se estáveis (FILHO, 2010).

A via intravenosa é vantajosa, pois injeta-se o fármaco diretamente na circulação sistêmica, impedindo o metabolismo de primeira passagem no fígado, sendo assim, sua biodisponibilidade será de 100% (gráfico 1) e apresentará início de ação rápida. Essa via tem como desvantagem um maior risco de infecções, a necessidade de um profissional da saúde para a administração e, por ser de início de ação rápida, está associada também a um maior risco de toxicidade (GOLAN *et al.*, 2009).

²² O termo “bolo” ou “bolus” é utilizados quando o volume que está sendo administrado é injetado todo de uma vez só.

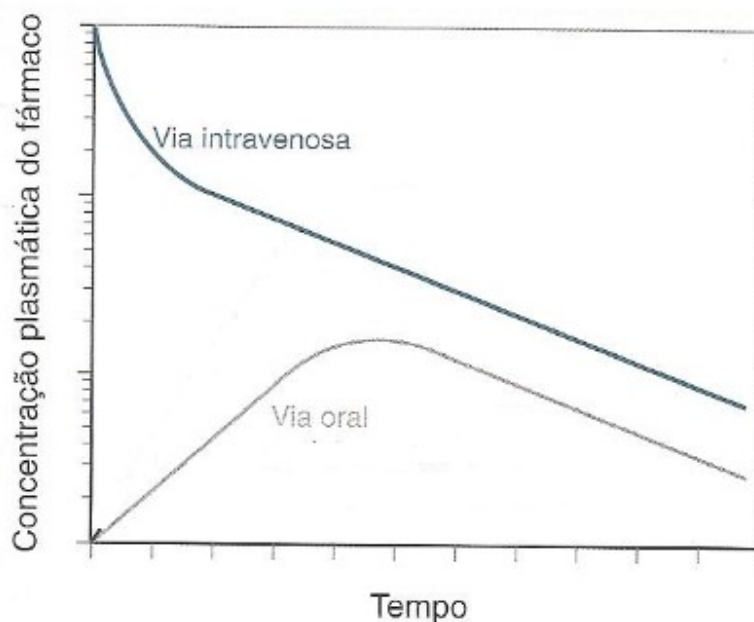


Gráfico 1. Gráfico representando a diferença entre as concentrações plasmáticas decorrentes das diferentes vias de administração. Pela via intravenosa a biodisponibilidade do fármaco é 100% e a curva decai pela excreção. Já pela via oral, a concentração vai aumentando devido a absorção e chega em uma concentração máxima baixa devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado e depois é excretado.

Fonte: Golan *et al.*, 2009. (Adaptado)

Uma vez na corrente sistêmica, a morfina precisa chegar ao SNC e para isso ela precisa ultrapassar a barreira hematoencefálica. A barreira hematoencefálica é uma estrutura membrânica que protege o encéfalo restringindo e regulando as substâncias que passam da circulação sistêmica para ele. Com exceção de água, gases como oxigênio e o dióxido de carbono, somente determinadas moléculas lipossolúveis muito pequenas podem passar pela barreira de forma íntegra. As substâncias hidrofílicas passam através de canais muito especializados da barreira (ROJAS *et al.*, 2011).

A velocidade que um fármaco penetra através da barreira hematoencefálica é determinada por seu peso molecular, solubilidade lipídica e ligação a proteínas plasmáticas.

A morfina é uma molécula pequena. Moléculas pequenas tendem a passar mais rapidamente através das membranas. Uma maior solubilidade lipídica permite ao fármaco passar pelo conteúdo lipídico das membranas com maior facilidade. A solubilidade lipídica (coeficiente octanol/água²³) é de 1,4 para a morfina, o que é relativamente baixo. Isto resulta numa lenta penetração através das membranas e conseqüentemente ela apresentará um início de ação mais demorado. Em pH sanguíneo, cerca de um terço da morfina está ligada a proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. A ligação às proteínas plasmáticas deixa menos fármaco livre para penetrar nas membranas e alcançar os receptores, uma vez que apenas a forma “livre” do fármaco é capaz de se difundir por elas (GOZZANI, 1994).

As vias subaracnóides²⁴ e epidural²⁵ têm a vantagem de apresentar efeito analgésico quase imediato, pois além de não passar pelo metabolismo de primeira passagem, ainda evita-se a ligação à proteínas da circulação sistêmica e a difusão pela barreira hematoencefálica, já que o fármaco é injetado diretamente em compartimentos do sistema nervoso, promovendo direto acesso à primeira sinapse no processo da dor na medula espinhal. Isto permite o uso de doses menores daquelas administradas pelas vias oral e venosa. Sendo assim pequenas quantidades de morfina introduzidas dentro do espaço subaracnóideo podem produzir profunda analgesia que pode durar de 12 a 24 horas (SANTOS, 2008).

De nada adianta a absorção de um fármaco, se este não puder alcançar seu alvo em concentrações plasmáticas terapêuticas adequadas para que o efeito desejado possa ser obtido. Esta concentração não depende unicamente da via pelo qual ele é administrado e sua disponibilidade, mas também de outros parâmetros como volume de distribuição, depuração, meia-vida. E também depende de fatores individuais como idade, concomitância com alguma doença ou deficiência e etc.

²³ Usa-se o octanol como representante das gorduras e mede a tendência de uma substância se distribuir entre o octanol e a água, sua lipossolubilidade. Este coeficiente é obtido ao se agitar uma substância química em uma mistura de octanol e água. As substâncias polares (hidrossolúveis) se concentram na fase aquosa, enquanto que as apolares (lipossolúveis) no octanol. Quanto maior for a concentração da substância na fase do octanol, maior sua lipossolubilidade.

²⁴ Também conhecida como intratecal. O fármaco é injetado no espaço entre as meninges pia-máter e o folheto visceral da aracnóide.

²⁵ Também conhecida como peridural. O fármaco é injetado entre a meninge dura-máter e a parede do canal raquidiano.

O volume de distribuição (Vd) da morfina é de aproximadamente 3,4 L/Kg (GOZZANI, 2002). Esse parâmetro farmacocinético correlaciona a quantidade do fármaco no organismo com a concentração desse fármaco nos compartimentos do corpo que contém líquido e que teoricamente o fármaco pode estar contido. É a tendência que ele tem de se distribuir por esses compartimentos. Assumindo que o corpo consiste de um único compartimento e conhecendo-se a dose administrada e sua concentração no sangue, o volume de distribuição pode ser determinado pelo cálculo: dose/concentração. Um baixo Vd significa que o fármaco não possui uma forte tendência de se distribuir por esses compartimentos do organismo (plasma, líquido intersticial, líquido intracelular), tendo assim um considerável pico de concentração, já Vds altos significa que o fármaco se distribui bastante pelos compartimentos do corpo e devido a isso tem uma liberação lenta e um tempo de ação longo com um baixo pico de concentração sanguínea.

A depuração plasmática (*clearance*) de um fármaco é o parâmetro farmacocinético que limita mais significativamente o tempo de ação do fármaco em seus alvos moleculares, celulares e orgânicos. É definida como a taxa de eliminação de um fármaco do corpo em relação à concentração plasmática do fármaco (GILMAN, 1991). A depuração plasmática da morfina (Cl_T) gira em torno de $24\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ (SANTOS, 2008). Isso significa que em um homem de 70kg, o organismo consegue remover a quantidade de morfina contida em 1680mL de plasma a cada minuto. É importante notar que a depuração não indica a quantidade do fármaco que está sendo removida, mas o volume do líquido biológico, como o sangue ou o plasma, do qual o fármaco teria sido totalmente removido. Isso permite calcular a frequência das doses que um paciente deve receber para que ele sempre se mantenha dentro de uma faixa terapêutica.

A meia-vida ($t_{1/2}$) é o tempo gasto para a concentração do fármaco no organismo cair para a metade de seu valor original. A meia-vida da morfina é de aproximadamente 2 horas (SANTOS, 2008) e é obtida através do cálculo: $0,693 \times Vd/\text{depuração}$.

A principal via de eliminação da morfina é a renal, por filtração glomerular, principalmente sob a forma de morfina-3-glicuronídeo. Pouquíssima quantidade é excretada sob a forma inalterada. Cerca de 90% da excreção total ocorre nas primeiras 24 horas após a

administração. Pode haver a presença de morfina nas fezes e na urina vários dias depois devido à circulação entero-hepática. As doses devem ser reduzidas em pacientes com insuficiência renal (SANTOS, 2008).

Todos esses parâmetros são importantes para que se possa chegar a uma dosagem terapêutica. A dosagem terapêutica busca manter a concentração plasmática máxima de um fármaco abaixo da concentração tóxica e a concentração mínima do fármaco acima do seu nível minimamente efetivo (GOLAN *et al.*, 2009). Em função disso, deve-se escolher a via mais conveniente para cada caso.

4. TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA

4.1. CONCEITOS

Repetidas administrações de morfina levam o organismo a gerar mecanismos adaptativos à presença dessa substância. Um desses mecanismos é a tolerância, definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a necessidade de quantidades maiores da substância para que se atinja o efeito desejado ou a redução do efeito com o uso contínuo da mesma quantidade de substância (CID-10, 2008).

O mecanismo mais importante de tolerância é a tolerância farmacodinâmica, caracterizada por alterações na interação entre a substância e o receptor que incluem a diminuição do número de receptores ou/e mudança na transdução do sinal (GOLAN *et al.*, 2009).

Muitas vezes a tolerância pode levar a dependência física de uma substância, pois para compensar a presença desta, os mecanismos normais do corpo relacionados à ação da substância se alteram. A morfina diminui os níveis de AMPc intracelular, por consequência, ocorrerá a ativação de outro mecanismo que aumente os níveis de AMPc para manter a homeostase celular, nesse caso, se o uso de morfina for interrompido abruptamente, os níveis de AMPc serão muito altos e o indivíduo ficará muito mais sensível à percepção de um estímulo doloroso. Isso faz com que a pessoa de fato precise daquela substância. Uma característica da dependência física é o aparecimento da crise de abstinência²⁶ na ausência da substância (GOLAN *et al.*, 2009).

É importante destacar que a tolerância e a dependência física são fenômenos naturais e nenhuma das duas leva necessariamente ao abuso ou à síndrome de dependência (o que é popularmente chamado de vício). Segundo a Associação Americana de Psiquiatria, no DSM-IV,

²⁶ Definida pela 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) como uma alteração comportamental mal-adaptativa, com elementos fisiológicos e cognitivos, que ocorre quando as concentrações de uma substância no sangue e tecidos declinam em um indivíduo que manteve um uso pesado e prolongado da substância.

a síndrome de dependência é um padrão mal-adaptativo de uso de substância, levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado pelo aparecimento de tolerância, frequência do consumo em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido, o usuário manifesta crise de abstinência quando privado dessa substância, existe um desejo persistente ou fracasso nas tentativas de redução ou controle do uso da droga, importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas são abandonadas ou reduzidas em virtude de seu uso e, apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico, o usuário persiste na sua utilização.

O risco de se tornar viciado depende de uma combinação de fatores como predisposição genética, perfil psicológico, contexto sócio-cultural inserido, exposição e disponibilidade de acesso à substância (NASCIMENTO; SAKATA, 2011).

Também é importante diferenciar dependência física de dependência psicológica. A dependência psicológica se instaura quando alguma substância atinge o sistema de recompensa encefálico, que produz sensações muito agradáveis e, como o nome diz, recompensa o usuário por usar a substância, fazendo com que o usuário constantemente a busque (BATISTUZZO; CAMARGO, 2008).

4.2. MECANISMOS DE TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA DA MORFINA

A tolerância pode ser detectada de 12 a 24 horas após o início do uso. O principal mecanismo de tolerância induzido pela morfina é a supra regulação da via do AMPc (RANG *et al.*, 2001).

A interação da morfina com os receptores opióides provoca a inibição da adenilato ciclase e por consequência diminui o nível de AMPc intracelular. Como forma de compensar essa diminuição de AMPc e manter o equilíbrio celular, baixos níveis de AMPc ativam a proteína cinase C (PKC), que fosforila a enzima que inativa a adenilato ciclase (G1 glutamyl

transpeptidase) (SILVA, 2006). Dessa forma, a ligação da morfina ao receptor não inibe mais a adenilato ciclase e o AMPc continua a ser bastante produzido na célula.

O AMPc, por sua vez, estimula a PKA que ativa a proteína de ligação ao elemento de resposta do AMPc (CREB) (GOLAN, 2009). A CREB é um fator de transcrição que se liga a região do elemento de resposta ao AMPc (CRE), a PKA então vai até o núcleo da célula e fosforila a CREB, ativando-a. A CREB fosforilada se liga aos sítios CRE e aumenta a transcrição de adenilato ciclase (OGA *et al.*, 2008).

A PKC também modula os canais de potássio, facilitando a passagem do estímulo nervoso. Ainda aumenta a ação da fosfolipase C, com produção IP₃ e DAG que libera as reservas de cálcio intracelular e também aumenta sua entrada (SILVA, 2006).

A PKA também fosforila regiões do receptor μ , que leva a um desacoplamento com a proteína Gi/o, diminuindo as chances de uma interação eficaz com o receptor (NUNES *et al.*, 2005).

Com os níveis aumentados de AMPc, será preciso cada vez mais uma quantidade maior de morfina para se alcançar o efeito desejado, caracterizando a tolerância.

Se o uso da morfina for cessado de forma gradual, o organismo vai ter tempo de se adaptar a essa retirada e dificilmente a pessoa entrará em um estado de dependência física. Entretanto, quando a morfina é retirada abruptamente, essa retirada acarreta uma série de sintomas caracterizados como crise de abstinência, que é uma manifestação da dependência física (OGA *et al.*, 2008).

Os sintomas da crise de abstinência são hipersensibilização dolorosa, humor deprimido, ansiedade, disforia, fissura, piloereção, lacrimejamento, rinorréia, estado de “alta” atenção, diarreia, câibras gastrointestinais, náusea, vômitos, dilatação pupilar e fotofobia, insônia, hiperatividade autonômica, como hiperreflexia, taquicardia, hipertensão, aumento da frequência respiratória (taquipneia), sudorese, hipertermia, e bocejo (BALTIERI *et al.*, 2004).

Percebe-se claramente que os sintomas da crise de abstinência são todos contrários àqueles manifestados na presença da substância. Isso ocorre justamente devido à suprarregulação das vias ativadas que se modificaram para se adaptarem à presença da morfina no organismo. Enquanto a substância está presente no organismo, ela é capaz de conter essa suprarregulação, mas com a retirada abrupta, não há nada para compensar esses mecanismos. Logo, ao passo que a função da morfina era inibir determinados mecanismos, sua ausência deixará esses mecanismos estimulados, o que resulta em efeitos opostos ao que ela produz.

Na síndrome de abstinência também há uma hiperatividade dos neurônios noradrenérgicos, situados no *locus coeruleus*²⁷, responsáveis pela maior parte da produção de noradrenalina do SNC, provocando os sintomas de estimulação simpática²⁸ (NASCIMENTO; SAKATA, 2011).

Para a morfina, a intensidade dos efeitos de abstinência alcança o auge entre 36 e 48 horas. A duração da crise costuma variar em 5 e 10 dias, após isso os sintomas começam a cessar. Há risco de morte no auge dos efeitos decorrentes de problemas cardíacos (OGA *et al.*, 2008).

As drogas que provocam dependência psicológica, o fazem através de alguma ação no sistema de recompensa encefálico. O sistema de recompensa naturalmente tem a função de assegurar a sobrevivência do indivíduo e da espécie, pois recompensa positivamente ações primordiais como alimentação, água, sexo, maternidade, criando assim um estímulo para que o indivíduo sempre busque tais coisas (OGA *et al.*, 2008).

O sistema de recompensa está associado à via dopaminérgica mesolímbica. Essa via se origina na área tegumentar ventral (ATV) e se projeta para o núcleo accumbens, amígdalas, hipocampo e córtex pré-frontal (regiões que fazem parte do sistema límbico) (figura 13). Nessas

²⁷ Estrutura do encéfalo localizada na massa cinzenta da porção mais caudal do tronco encefálico.

²⁸ Ações do sistema nervoso simpático, como aceleração dos batimentos cardíacos, que permitem ao organismo responder à situações de estresse.

regiões ocorre a liberação de dopamina, responsável pelas sensações de recompensa (LANGE, 2009).

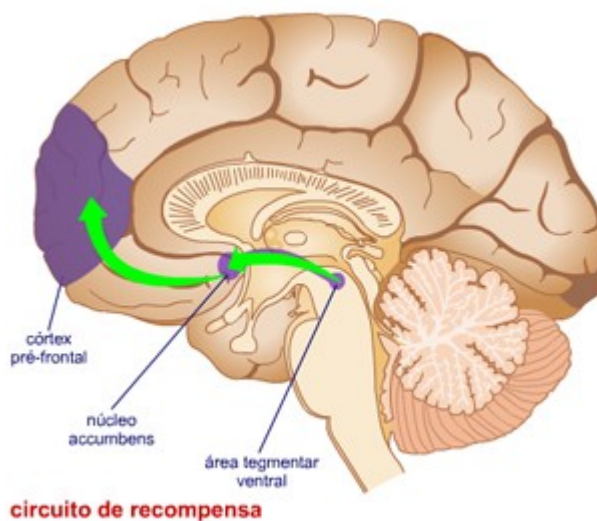


Figura 13. Principais regiões do encéfalo que fazem parte da via dopaminérgica mensolímbica.

O circuito representado na imagem inclui ainda as amígdalas e o hipocampo.

Fonte: UNESP, 2012.

Na ATV, a morfina se liga aos receptores μ das terminações dos interneurônios inibitórios GABAérgicos que tem função de inibir os neurônios dopaminérgicos. Essa ligação provoca a inibição desses neurônios, que deixam de inibir os neurônios dopaminérgicos e consequentemente eleva a liberação de dopamina (NASCIMENTO; SAKATA, 2011).

5. TOXICOLOGIA DA MORFINA

A morfina não se trata de uma droga de abuso, pois esse termo só deve ser utilizado para substâncias não prescritas, para ela usa-se o termo “uso indevido” por se tratar de uma substância que é prescrita, mas não está sendo utilizada de forma correta ou para fins terapêuticos (GOLAN *et al.*, 2009).

Se tratando de substâncias prescritas, é preciso diferenciar os efeitos colaterais dos sintomas de intoxicação. Os efeitos colaterais são sintomas não desejados, mas que ocorrem em doses terapêuticas por, no caso da morfina, o receptor estar amplamente distribuído pelo sistema nervoso. Já a intoxicação ocorre quando acidentalmente, ou propositalmente, administra-se uma dose excessiva, que está além daquela considerada dentro da faixa terapêutica (BATISTUZZO; CAMARGO, 2008).

Um parâmetro muito utilizado para medir a toxicidade dos fármacos é o Índice Terapêutico (DL50/DE50), que correlaciona a dose de um fármaco que produz efeitos letais em 50% dos animais testados e as doses eficazes que produzem os efeitos desejados em 50% dos animais. Quanto maior for o Índice Terapêutico de um fármaco, menor é a chance de causar intoxicação. O índice terapêutico da morfina é 69,4, um índice relativamente mediano (GOZZANI, 1994).

A intoxicação por morfina geralmente é decorrente de doses clínicas excessivas, seja por um erro a mais na quantidade ou devido curto intervalo entre doses, o que acaba resultando em níveis plasmáticos muito elevados. Em usuários ilegais, a superdosagem costuma ser acidental, concentrações maiores que 100 µg/dL já caracteriza um estado de superdosagem (OGA *et al.*, 2008).

Na superdose, o usuário fica entorpecido, podendo entrar em coma profundo. Um efeito muito característico é as pupilas puntiformes, visto que outras causas de coma provocam dilatação pupilar. Destaca-se a depressão respiratória que começa a ser percebida entre 10 e 30 minutos e faz com que a frequência respiratória caia de 2 a 4 vezes por minuto. Pode haver

cianose²⁹ devido à diminuição do ritmo respiratório. A temperatura do corpo cai, a pele fica fria e pegajosa, os músculos esqueléticos se tornam flácidos e as reações normais de hipoxia se acentuam. É comum o aparecimento de edema pulmonar de origem não cardiogênica³⁰. A morte quase sempre ocorre devido à insuficiência respiratória (GILMAN, 1991).

5.1. EPIDEMIOLOGIA

O início da dependência a opióides costuma acontecer através de duas formas principais, ou o indivíduo entra em contato com a droga por intermédio médico e persiste no seu uso, mesmo após a cura do motivo que levou a sua prescrição, ou o início ocorre por influência e/ou pressão de amigos que já são usuários ilegais. Nesse último caso, o opióide de escolha geralmente é a heroína (MARIANO, 2010).

A heroína é um derivado semi-sintético da morfina produzida por uma reação de acilação gerando diacetilmorfina. Essa pequena mudança molecular torna esta substância muito mais hidrofóbica, fazendo com que ela ultrapasse a barreira hemato-encefálica bem mais rápido que a morfina, e conseqüentemente produzindo euforia e “onda” mais intensas, o que atrai mais os usuários. O mecanismo pelo qual a heroína produz seus efeitos, incluindo tolerância e dependência são similares ao da morfina (LE COUTTER; BURRESON, 2006).

Em relação à primeira forma, estudos mostraram que o abuso de opióides ocorre em cerca de 18 a 41% dos pacientes que recebem opióide para tratamento de dor crônica, mas não é frequente quando o opióide é administrado de forma criteriosa (KRAYCHETE; SAKATA, 2012).

A prescrição só deve ser feita em último caso e é preciso ter um controle rígido sobre o paciente. As substâncias de liberação lenta, com início e tempo de ação mais longo são menos

²⁹ Mudança de coloração da pele para um tom azul-arroxeadado devido grande presença de desoxi-hemoglobina ocasionada pela falta de oxigenação.

³⁰ Acúmulo de fluidos no pulmão não relacionado a incapacidade do coração de remover esses fluidos.

propensos a causar abuso e dependência. Deve-se desconfiar quando o paciente exagera na dor, essa dor tem origem desconhecida, há uma preocupação sobre a disponibilidade do medicamento, comportamentos como manipulação do médico para obter mais, solicitação de receitas precocemente, visita a sala de emergências de diferentes hospitais e há recusa de mudanças no tratamento (NASCIMENTO; SAKATA, 2011).

O uso de substâncias psicoativas entre a classe médica é de 10% a 12% maior do que no resto da população. Dentro da área médica, o uso por anesthesiologistas é 3 vezes maior do que o uso por outras especialidades. Dentre as substâncias mais consumidas, os opióides ocupam o segundo lugar (atrás apenas do álcool), consumidos por cerca de 33% destes. Tais números podem ser justificados pela facilidade de acesso aos fármacos, grande carga horária, atividade médica estressante e a possível simultaneidade com outras doenças psiquiátricas (BALTIERI *et al.*, 2004).

Outro fator que justificaria esses números é a “teoria da exposição” que afirma que a exposição ao ar dos centros cirúrgicos que contem partículas anestésicas aerossolizadas e exaladas pelo hálito do paciente levaria a uma sensibilização do sistema de recompensa que implicaria numa maior tendência a experimentar as substâncias (BALTIERI *et al.*, 2004).

O estudo mais recente sobre o consumo de drogas pela população brasileira foi realizado em 2009, pela Secretaria Nacional de Políticas Sobre Drogas (SENAD), chamado de “Relatório Brasileiro sobre Drogas de 2010”. Ele é a primeira fonte unificada de informações sobre drogas no país e utiliza, entre outras fontes, o I e II Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil que aborda 108 cidades do Brasil com mais de 200 mil habitantes.

Na tabela 1, observa-se que tanto o consumo de opiáceos (considerados aqui como tendo o mesmo sentido de opióides), ao qual está incluso a morfina, quanto o de heroína não apresenta um número alarmante de usuários em relação a outras drogas. No Brasil, a heroína é frequentemente classificada como uma droga de “classe alta” (IMESP, 2005).

Tabela 1. Prevalência do uso de drogas no Brasil.

Droga	Prevalência de uso (%)			
	2001 ¹	2005		
	Na vida	Na vida	No ano	No mês
Álcool	68,7	74,6	49,8	38,3
Tabaco	41,1	44,0	19,2	18,4
Maconha	6,9	8,8	2,6	1,9
Solventes	5,8	6,1	1,2	0,4
Benzodiazepínicos	3,3	5,6	2,1	1,3
Orexígenos	4,3	4,1	3,8	0,1
Cocaína	2,3	2,9	0,7	0,4
Xaropes (codeína)	2,0	1,9	0,4	0,2
Estimulantes	1,5	3,2	0,7	0,3
Barbitúricos	0,5	0,7	0,2	0,1
Esteroides	0,3	0,9	0,2	0,1
Opiáceos	1,4	1,3	0,5	0,3
Anticolinérgicos	1,1	0,5	0,0	0,0
Alucinógenos	0,6	1,1	0,3	0,2
Crack	0,4	0,7	0,1	0,1
Merla	0,2	0,2	0,0	0,0
Heroína	0,1	0,1	0,0	0,0
Qualquer droga exceto álcool e tabaco	19,4	22,8	10,3	4,5

Fonte: SENAD, 2009.

Entretanto, ao observar a tabela referente ao número de internações associadas a transtornos mentais e comportamentais pelo uso de drogas notificados ao SUS no período de 2001 a 2007 (Tabela 2), constatamos que apesar da baixa prevalência de uso, os opiáceos ocupam a segunda colocação no ranking do número de internações provocadas por drogas ilícitas, mostrando assim ser um grupo que merece atenção.

Tabela 2. Número de internações associadas a transtornos mentais e comportamentais

pele uso de drogas.

Droga	Número de internações	Porcentagem
F10 Álcool	95.196	68,7
F11 Opiáceos	2.232	1,6
F12 Canabinoides	1.138	0,8
F13 Sedativos e hipnóticos	737	0,5
F14 Cocaína	6.912	5,0
F15 Outros estimulantes	270	0,2
F16 Alucinógenos	224	0,2
F17 Tabaco	50	0,0
F18 Solventes voláteis	244	0,2
F19 Múltiplas drogas	31.582	22,8
Total	138.585	100

Fonte: SENAD, 2009.

Na tabela 3 é mostrado o número de óbitos causados por intoxicação e novamente os opiáceos só perdem para a cocaína, reforçando a relevância de se fazer um controle mais rígido dessas substâncias.

Tabela 3. Número de óbitos causados por intoxicação notificados ao SUS entre 2001 e 2007.

Droga	Total	
	N	%
F10 Álcool	40.618	86,6
F11 Opiáceos	24	0,1
F12 Canabinoides	52	0,1
F13 Sedativos e hipnóticos	33	0,1
F14 Cocaína	207	0,4
F15 Outros estimulantes	10	0,0
F16 Alucinógenos	30	0,1
F17 Tabaco	2.977	6,3
F18 Solventes voláteis	37	0,1
F19 Múltiplas drogas	338	0,7
Total códigos F	44.326	94,5
Envenenamento por álcool	198	0,4
Outros envenenamentos	2.364	5,1
Total	46.888	100

Fonte: SENAD, 2009.

Em relação ao tráfico, segundo informações fornecidas pelo Departamento de Polícia Federal e também publicadas pelo Relatório Brasileiro sobre Drogas de 2010, houve apenas três apreensões de morfina no período de 2001 a 2007. Em 2001, no Estado do Rio de Janeiro, foi apreendido 1,9 kg da droga, em 2003, no mesmo estado, foi apreendido 1,4 kg, e no ano de 2007, a apreensão foi de 72,4 kg no Estado do Paraná.

Já em relação à heroína, as apreensões anuais no Brasil, foram de 12,6 kg em 2001; 43,4 kg em 2002; 51,4 kg em 2003; 50,1 kg em 2004; 19,7 kg em 2005; 88,4 kg em 2006 e 10,1 kg

em 2007. As principais apreensões ocorreram em Roraima, Amazonas, Rio de Janeiro e São Paulo. O gráfico 2 que apresenta as apreensões de heroína demonstra que não há uma tendência no período e nem uma grande expectativa que esse número possa vir a aumentar ou diminuir.

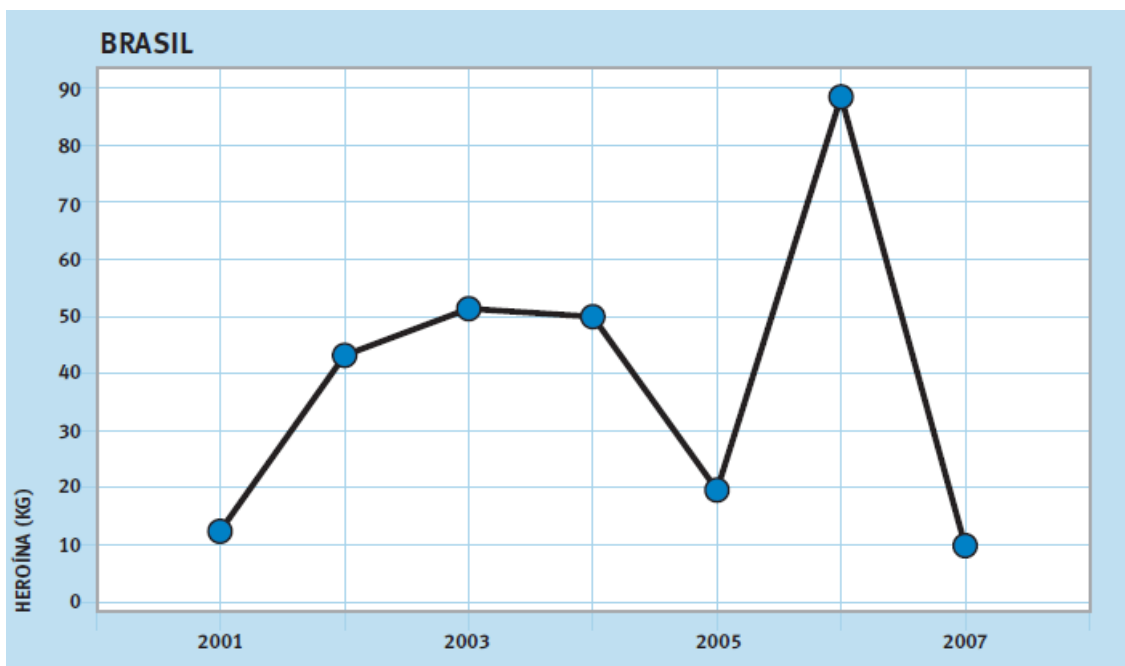


Gráfico 2. Evolução das apreensões de heroína (kg) no Brasil no período de 2001 a 2007. Fonte: SENAD, 2009.

A nível global, segundo o Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes³¹, (UNODC), estima-se que a prevalência mundial do uso de opióides em 2010 (tabela 4) foi de 0,6% a 0,8% da população entre os 15-64 anos, isto é, aproximadamente de 26 milhões a 36 milhões de usuários, sendo cerca da metade usuários de opiáceos, em particular de heroína. A prevalência anual do uso de opiáceos está entre 0,3 e 0,5% da população (13 e 21 milhões). Os Estados Unidos da América é o maior consumidor mundial, seguido pela Ásia e Oceania (figura 14). O Afeganistão é o maior produtor de ópio, só no ano de 2011 produziu 5.800 toneladas e no ano de 2007 chegou a ultrapassar a marca de 8.000 toneladas.

³¹ No relatório de 2012 do UNODC, o termo “opióide” aparece com o sentido mais amplo de opióide que foi utilizado no decorrer do trabalho. Entretanto, ele usa o termo “opiáceo” restringindo-se à heroína e ópio, que seriam drogas de uso exclusivo para recreação.

Tabela 4. Prevalência e número dos usuários de drogas ilícitas a nível global no ano de 2010.

	Prevalence (percentage)		Number (thousands)	
	Low	High	Low	High
	Cannabis	2.6	5.0	119 420
Opioids	0.6	0.8	26 380	36 120
Opiates	0.3	0.5	12 980	20 990
Cocaine	0.3	0.4	13 200	19 510
Amphetamine-type stimulants	0.3	1.2	14 340	52 540
"Ecstasy"	0.2	0.6	10 480	28 120
Any illicit drug	3.4	6.6	153 000	300 000

Fonte: UNODC, 2012.

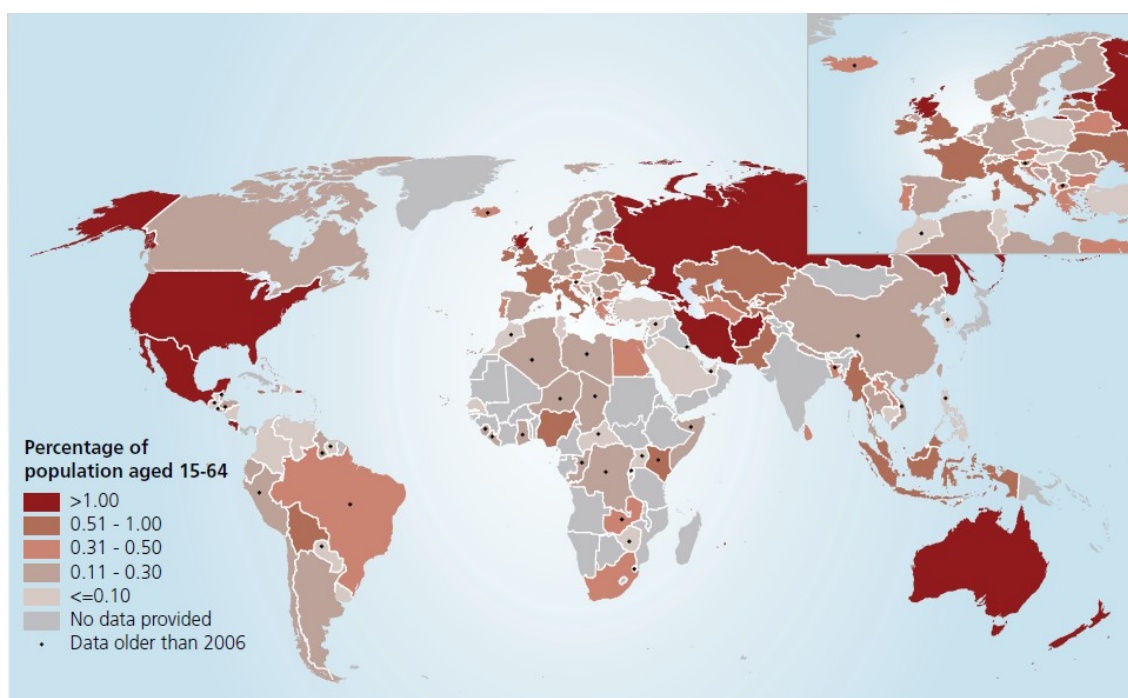


Figura 14. Prevalência do uso de opióides no mundo em 2010.

Fonte: UNODC, 2012.

O gráfico 3 mostra um alto número de mortes devido o uso de opióides nos Estados Unidos. Estes dados junto com o grande número de casos de internações pelo SUS no Brasil demonstra que é preciso ter um controle mais rígido por parte dos profissionais nas prescrições desses medicamentos e também por parte do governo em relação ao tráfico que apresenta tendências mundiais crescentes³², lembrando que esses são apenas os casos notificados, o que não reflete a realidade que é bem maior.

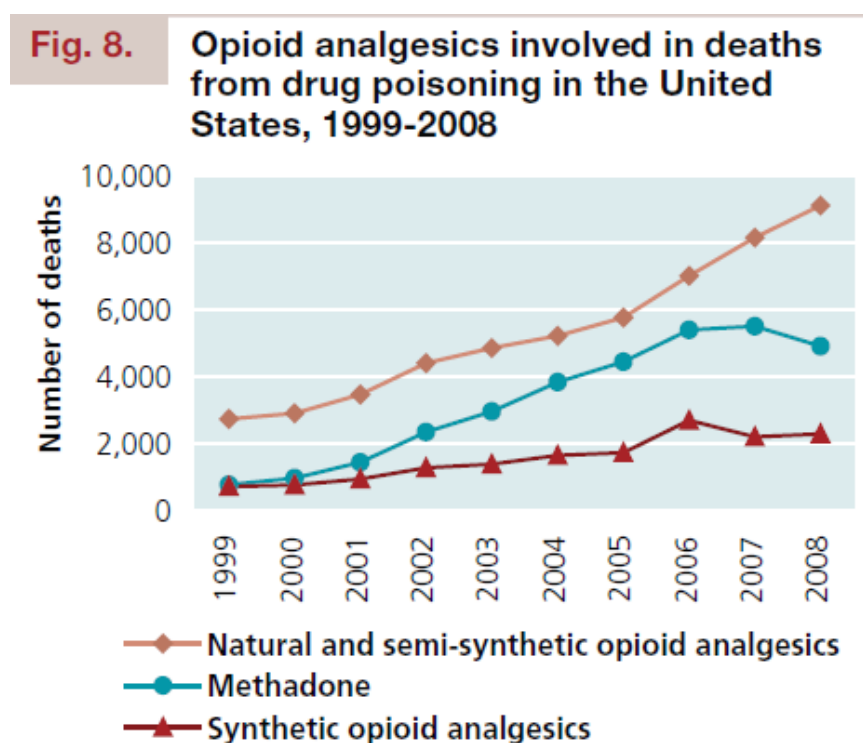


Gráfico 3. Analgésicos opióides envolvidos em casos de morte por intoxicação nos EUA no período de 1999-2008.
Fonte: UNODC, 2012.

6. TRATAMENTO DA DEPENDENCIA DE OPIÓIDES

³² Embora a quantidade de produção do ópio esteja menor em 2011 do que em 2007, fato que contradiz a informação citada, esse declínio foi devido a uma praga que atacou as plantações, eliminando quase metade dos rendimentos do cultivo de papoula e provocando aumentos acentuados nos preços.

Uma estratégia para combater a intoxicação ou a síndrome de dependência é o uso de antagonistas opióides, normalmente a naltrexona. O emprego dela tem por objetivo bloquear competitivamente a interação da morfina com os receptores opióides, dessa forma, mesmo que o indivíduo use essa substância, não sentirá os efeitos compensatórios, pois os receptores estarão ocupados com a naltrexona. Apesar da naltrexona cumprir muito bem seu objetivo, ela não diminui os efeitos da abstinência e nem a fissura pela substância. E ela só é de fato efetiva quando o usuário está muito determinado a largar a substância, o que nem sempre ocorre (GOLAN *et al.*, 2009).

Outra opção, mais comum e normalmente mais eficaz, é o uso de outros agonistas opióides de ação lenta que possam substituir a morfina. O opióide de escolha costuma ser a metadona (BALTIERI, 2004).

A metadona é um opióide totalmente sintético que se popularizou justamente por seu emprego na prevenção de crises de abstinência e no tratamento da síndrome de dependência, mas também é utilizada como analgésico. Ela atua como agonista nos receptores opióides μ , e como antagonista nos receptores NMDA³³. Em relação à potência analgésica e outras propriedades farmacológicas, a metadona é semelhante à morfina, mas devido a suas propriedades cinéticas, não tem o mesmo poder de causar dependência (MARIANO, 2010).

Sua disponibilidade oral é bastante alta (67% a 95%) e por ser uma substância lipofílica, apresenta grande distribuição tecidual, se acumulando nos tecidos. Em razão disso, ela é liberada lentamente para o plasma, o que faz com que tenha níveis estáveis durante grande período de tempo, resultando em uma grande meia vida que pode chegar a até 24 horas (RIBEIRO *et al.*, 2002). Esse perfil cinético não permite a ocorrência de grandes picos de concentração plasmática, logo, o usuário não experimentará uma marcante sensação de euforia e

³³ Alguns neurotransmissores excitatórios, como o glutamato e o aspartato, interagem com os receptores removendo o íon magnésio do receptor e acarretando o influxo de cálcio para a célula, resultando na amplificação e prolongamento de resposta ao estímulo. Ao antagonizar o receptor, não ocorre esse influxo, exercendo assim um papel muito importante na modulação nociceptiva.

sedação, o que reduz consideravelmente as chances de se tornar dependente. Dessa forma, um comprimido por dia de metadona é capaz de aliviar a “fissura” e impedir a manifestação dos sintomas da crise de abstinência (gráfico 4) (GOLAN *et al.*, 2009)

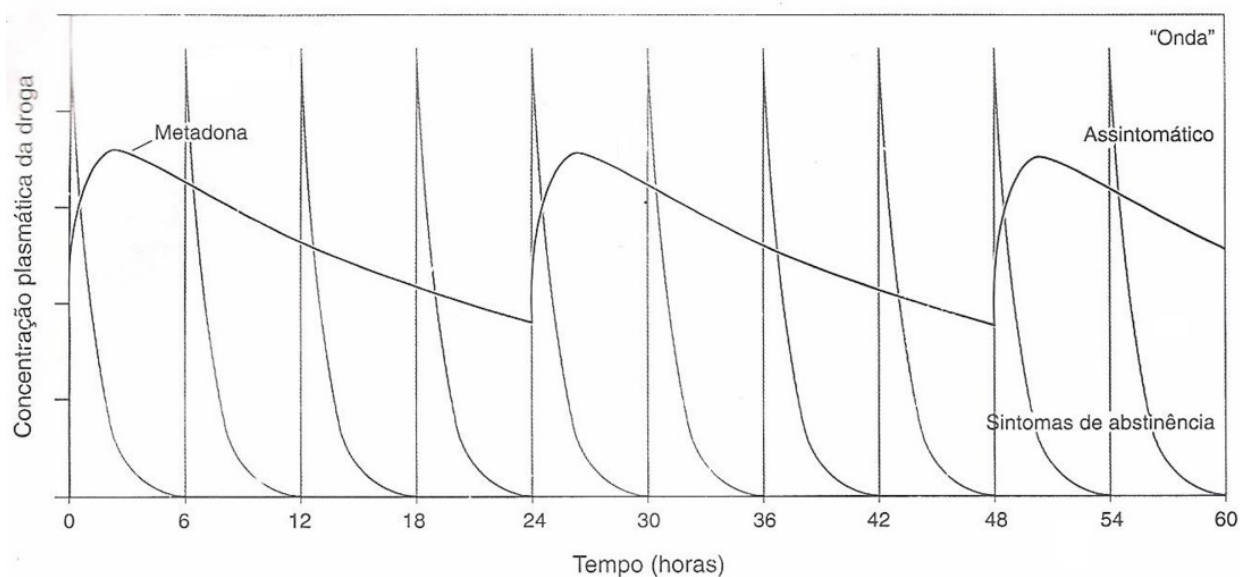


Gráfico 4. Gráfico comparativo entre um opióide de ação rápida e um de ação lenta com alto volume de distribuição (metadona). Percebe-se que a metadona apresenta um período de ação bem mais longo com concentrações marcadamente mais estáveis. Essa faixa de concentração é alta o suficiente para não permitir que o usuário em tratamento sofra os sintomas de abstinência e também é baixa o suficiente para não permitir a sensação de “onda” que os viciados procuram.

Fonte: Golan *et al.*, 2009. Adaptado.

A buprenorfina é um agonista parcial dos receptores μ , isto é, estimula o receptor, mas não com grande eficácia, e antagonista dos receptores κ , que pode ser uma alternativa ao tratamento da síndrome de dependência de opióides. Ela é um derivado semi-sintético da tebaína com elevada lipossolubilidade e concentração estável. Uma desvantagem da buprenorfina é que ela não produz efeitos agonistas suficientes para compensar os pacientes com níveis mais altos de dependência física, sendo mais usada para tratamento de manutenção (NASCIMENTO; SAKATA, 2011).

Quando uma pessoa intoxicada por opióides chega em uma unidade de emergência médica, as primeiras medidas a serem tomadas deve ser o tratamento específico para cada

sintoma da crise de abstinência, seguido da administração de algum antagonista para conter a crise. Depois o usuário passa para a fase de desintoxicação supervisionada, normalmente usando metadona. Agora o paciente recebe um comprimido por dia e as doses vão diminuindo gradativamente. O tratamento dura em média 30 dias, podendo se estender. Passada essa fase de desintoxicação, o paciente pode entrar na terapia de manutenção, uma forma de tratamento que envolve a administração de medicação contínua sem diminuição da dose e pode durar anos. As substâncias mais utilizadas costumam ser a metadona, buprenorfina, naltrexona (BALTIERI *et al.*, 2004)

Concomitantemente, o paciente deve fazer parte de grupos de ajuda mútua, psicoterapias ou suporte psicossocial (NASCIMENTO; SAKATA, 2011).

7. CONCLUSÃO

A partir do que foi observado sobre as características da morfina, conclui-se que embora esta substância apresente diversos efeitos colaterais e um risco considerável no desenvolvimento de dependência, sua utilização ainda é imprescindível na clínica.

É verdade que hoje já se tem diversos derivados sintéticos do grupo dos opióides com potência analgésica centenas e até milhares de vezes maior do que a da morfina, como o fentanil, alfentanil, sufentanil, carfentanil (pertencentes à série da fenilpiperidina), porém, não se pode restringir o uso a um medicamento, é necessário levar em conta características como sua lipossolubilidade, ligação a proteínas, entre outros que influenciarão em sua farmacocinética. Por exemplo, o alfentanil é extremamente lipossolúvel e por consequência apresenta duração analgésica entre 5 e 10 minutos (OGA *et al.*, 2008), tempo insuficiente para satisfazer as necessidade do paciente, lembrando que quanto mais rapidamente o fármaco conseguir ultrapassar a barreira hemato-encefálica, maior será as chances dele causar dependência.

Apesar da grande diversidade de opióides, sejam eles naturais, semi-sintéticos ou sintéticos, levando em consideração potência analgésica, duração analgésica e efeitos colaterais, ainda não se encontrou um opióide que superasse a relação benefício/malefício da morfina, os outros opióides costumam estar abaixo de um dos parâmetros. Isto é, pode ter grande potência analgésica, mas duração curta; longa duração, mas potencia analgésica baixa; grande potência, mas efeitos colaterais mais acentuados; portanto, atualmente, não há um substituto ideal para a morfina.

Ressalta-se que ela só é utilizada quando já foram testados os analgésicos anti-inflamatórios não-esteróides (AINES) assim como os opióides fracos como a codeína, propoxifeno, tramadol. Se nenhum desses for eficaz, a morfina é a primeira escolha como opióide forte, seguindo o protocolo de escala analgésica da OMS, sucedida pela metadona e posteriormente pelo fentanil (OMS, 2009; OLIVEIRA; TORRES, 2003). É fundamental respeitar essa escala e não utilizar diretamente um opióide forte que tenha uma potencia analgésica muito alta, pois o tratamento deve ir de encontro à adequação da necessidade específica de cada paciente priorizando a restauração do bem estar fisiológico.

Como já foi dito, estudos mostraram que quando o opióide é prescrito e administrado de forma criteriosa, seu abuso não é frequente (KRAYCHETE; SAKATA, 2012). O maior problema a se enfrentar não se restringe ao risco do fármaco, mas ao profissional que o receita sem uma avaliação criteriosa que leva em conta o histórico pessoal e familiar do paciente, sem respeitar a escala analgésica da OMS, não dando preferência para a via oral e intervalos fixos e sem dar as devidas informações, esclarecimentos e instruções ao paciente.

Portanto, a utilização de morfina, se feita de forma adequada, prevenindo e tratando os efeitos colaterais, pode beneficiar bastante o paciente e restaurar sua qualidade de vida.

Uma prática que vem se popularizando é a “rotação de opióides” que consiste na troca de um opióide para outro objetivando controlar melhor a dor ou reduzir os efeitos colaterais, pois às vezes este é muito intenso e se torna intolerável para o paciente, ou a intensidade da dor pode aumentar e o opióide em uso perde sua eficácia, sem que este fenômeno esteja ligado à tolerância (KRAYCHETE; SAKATA, 2012). Evidências indicam que a rotação de opióides permite a ampliação da janela terapêutica, reduzindo as chances de uma dose ou concentração tóxica, e mostra que as respostas individuais desempenham um maior papel em relação a vantagem que um opióide tem sobre o outro (LEMONICA, 2008). Sendo assim, é importante não somente conhecer a dinâmica e cinética de cada fármaco, mas também individualizar o tratamento para que o resultado alcançado seja o melhor possível.

Em relação ao tráfico, foi divulgado no dia 24 de outubro de 2012, no site G1 que a Comissão Global de Política sobre Drogas (CGPD), presidida pelo ex-presidente brasileiro Fernando Henrique Cardoso, pediu neste mesmo dia, em Varsóvia, o desenvolvimento de políticas orientadas para a prevenção e controle, justificando que a guerra contra as drogas foi um fracasso. A comissão declarou em um comunicado divulgado durante uma reunião a respeito do impacto das drogas sobre a saúde pública no Leste Europeu que:

A guerra mundial contra as drogas está propagando a pandemia de AIDS entre as pessoas que usam drogas e que relutam em procurar tratamento por medo de serem presas. [...] As medidas repressivas e de criminalização

tomadas contra os produtores, os traficantes e consumidores de drogas ilegais, além de caras, claramente fracassaram em reduzir a oferta e o consumo (CGPD, site G1, 24 de Outubro de 2012).

Foi citado ainda como a exemplo na declaração a produção global de substâncias derivadas do ópio, que aumentou mais de 380% em 30 anos apesar do forte aumento dos meios utilizados para combater o tráfico de drogas.

Portanto, pode-se esperar novas tendências de combate ao abuso e ao tráfico mais eficazes que as atuais e torcer para que elas de fato sejam eficazes, visto a extrema magnitude deste problema em que o usuário não traz problemas só para si, mas também para toda a população, além de contribuir para a disseminação de doenças de risco mortal.

REFERÊNCIAS

ANTONINI, Sonir R.; FRAGOSO, Maria Cândida; LACROIX, André. Hiperplasia adrenal macronodular independente de ACTH (AIMAH) – Aspectos clínicos e moleculares. **Arquivos**

Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 48, n. 5, p. 620-36. Out. 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v48n5/a06v48n5.pdf>>. Acesso em: 12 abr. 2012.

BALTIERI, Danilo Antonio; STRAIN, Eric C.; DIAS, João Carlos; SCIVOLETTO, Sandra; MALBERGIER, André; NICASTRI, Sérgio; JERÔNIMO, Cláudio; ANDRADE, Arthur Guerra de. Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil. **Rev. Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 4, p. 259-69. 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v26n4/a11v26n4.pdf>> Acesso em: 14 abr. 2012.

BRANDÃO, Junito de Souza. **Mitologia Grega: Volume 2**. Vozes: Rio de Janeiro, 1987

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1083/SAS de 02 de outubro de 2002. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF), nº 214, 5. nov. 2002. Seção 1. p. 82. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_sas_1083_dor_cronica_2012.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 344/SVS de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF) 19.maio 1998. Disponível em: <www.anvisa.gov.br/legis/portarias/344_98.htm>. Acesso em: 13 jun. 2012.

BRASIL. Presidência da República. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. **Relatório brasileiro sobre drogas**. Brasília, 2009. 364 p. Disponível em: <<http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/biblioteca/documentos/Relatorios/328379.pdf>> Acesso em: 20 nov. 2012

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 11.343 de 23 de agosto de 2006. Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF), nº 163, 24 ago. 2006. Seção 1. p. 2. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Lei/L11343.htm>. Acesso em: 13 jun. 2012

CARVALHO, Wilson Andrade; LEMÔNICA, Lino. Mecanismos Centrais de Transmissão e de Modulação da Dor: Atualização Terapêutica. **Rev. Brasileira de Anestesiologia**, v. 48, n. 3, p. 221-40. 1998. Disponível em: <http://www.clasa-anestesia.org/revistas/brasil/HTML/BraMecanismos_Centrais_De_Transmis_s.htm>. Acesso em: 26 jun. 2012

CINGOLANI, Horacio R.; HOUSSAY, Alberto B.. **Fisiologia Humana de Houssay**. 7ªed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

CORBETT, Charles Edward. **Farmacodinâmica**. 3ªed. São Paulo: Artes Médicas, 1971.

DE MOURA; Priscila Randazzo; VIDAL, Felipe Augusto Pinto. Transdução de sinais: uma revisão sobre proteína G. **Scientia Médica**, v. 21, n. 1, p. 31-36. 2011. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewFile/7577/5941>> Acesso em: 29 ago. 2012.

DUARTE, D. F. Uma Breve História do Ópio e dos Opióides. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 55, n. 1, p. 135-146, jan./fev. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rba/v55n1/v55n1a15.pdf>>. Acesso em: 09 nov. 2011.

EVORA, Paulo Roberto B.; NOBRE, Fernando. O papel das G-proteínas na Fisiopatologia das Doenças Vasculares. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 72, n.2, p. 209-19. 1999. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/abc/1999/7202/72020009.pdf>>. Acesso em: 29 ago. 2012.

FELTRE, Ricardo. **Fundamentos da Química: volume único**. 4ª Ed. São Paulo: Moderna, 2005.

FERNANDES, Bruno Henrique Pinheiro; GOMES, Célia Regina de Godoy. Mecanismos e Aspectos Anatômicos da Dor. **Rev. Saúde e Pesquisa**, v.4, n. 2, p. 237-246, maio/ago. 2011. Disponível em: <<http://www.cesumar.br/pesquisa/periodicos/index.php/saudpesq/article/view/1868/1282>> Acesso em: 18 jul. 2012.

FERREIRA, Dalva Trevisan; FACCIONE, Milton. Opiáceos, Opióides de ação analgésica e antagonistas. **Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas**, v. 26, n. 2, jul./dez. 2005. Disponível em: <<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/semexatas/article/view/1588/1339>> Acesso em: 10 mar. de 2012.

FILHO, João Valverde. **O impacto neuroendócrino do uso prolongado de morfina por vias espinal e oral no tratamento da dor crônica**. 2010. 232 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, 2010.

GILMAN, Goodman Alfred. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 8ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

GLOBO. G1 apud France Perse. Comissão decreta fracasso da guerra contra as drogas e aposta na prevenção. 24 out. 2012. Disponível em: <<http://g1.globo.com/mundo/noticia/2012/10/comissao-decreta-fracasso-da-guerra-contra-as-drogas-e-aposta-na-prevencao.html>>. Acesso em: 20 nov. 2012.

GOLAN, David E.; TASHJIAN, Armen H.; ARMSTRONG, Ehrin J.; ARMSTRONG, April W. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia**. 2ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GOOTH, Andres. **Farmacologia Médica**. 9ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981.

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Diário Oficial da Cidade de São Paulo**, nº 50, v. 58, p. 100, 29 mar. 2005. Disponível em:

<http://www.imprensaoficial.com.br/PortalIO/DO/BuscaDO2001Documento_11_4.aspx?link=/2005/diario%2520oficial%2520cidade%2520de%2520sao%2520paulo/marco/29/pag_0100_EDPQ1KTQ6J8M9e719DPDA9R11M4.pdf&pagina=100&data=29/03/2005&caderno=Di%C3%A1rio%20Oficial%20Cidade%20de%20S%C3%A3o%20Paulo&paginaordenacao=10100>. Acesso em: 12 out. 2012

GOVERNO DO ESTADO DO PARANÁ. Secretaria de Segurança Pública. **Divisão Estadual de Narcóticos (DENARC)**. Ópio e Morfina. Disponível em:

<<http://www.denarc.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=25>>. Acesso em: 13 abr. 2012.

GUYTON, Arthur C., HALL, John E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. **IASP Taxonomy**.

Disponível em: <<http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.htm#Nociception>>. Acesso em: 15 jul. 2012.

JÚNIOR, Nilton Alves Lara Júnior. **Infusão intratecal de opióides para tratamento de dor crônica não decorrente de câncer**. 2006. 284 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, 2006.

KATZUNG, Bertram G. MASTERS, Susan B.; TREVOR, Anthony J. **Basic and Clinical Pharmacology**. 11ªed. Estados Unidos da América: Mc Graw Hill, 2009.

KLAUMANN, P.R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. Patofisiologia da Dor. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n. 1, p. 1-12. 2008. Disponível em:

<<http://ojs.c3sl.ufpr.br/ojs2/index.php/veterinary/article/view/11532/8022>>. Acesso em: 23 abr. 2012.

KRAYCHETE, Durval Campos; SAKATA, Rioko Kimiko. Uso e Rotação de Opióides para Dor Crônica não Oncológica. **Rev. Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, n. 4, p.554-62, jun./ago. 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rba/v62n4/v62n4a10.pdf>>. Acesso em: 12 out. 2012.

KRAYCHETE, Durval Campos. Vantagens e desvantagens do uso de AINES no controle da dor crônica e outras alternativas de tratamento. **Rev. Dor & Analgesia**, v.2, n. 5, Jan. 2009.

Disponível em: <<http://www.portalmed.com.br/subportais/raiz/Educa%C3%A7%C3%A3o%20M%C3%A9dica/Vantagens%20e%20desvantagens%20do%20uso%20de%20AINES%20no%20controle%20da%20dor%20cr%C3%B4nica%20e%20outras%20alternativas%20de%20tratamento%20.pdf>>. Acesso em: 02 nov. 2012.

KURITA, Geana Paula. **Alteração Cognitiva e o tratamento da dor oncológica**. 2006. 152 f. Tese (Doutorado em Enfermagem) - Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, 2006.

LAMBERT, D.C.; MCDONALD, John. Opioid receptors. **British Journal of Anaesthesia**, v. 5, n. 1. 2005.

LE COUTEUR, Penny; BURRESON, Jay. **Os botões de Napoleão: as 17 moléculas que mudaram a história**. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 2006.

LEMONICA, Lino. Bases Farmacológicas para o uso clínico dos opióides. **Prática Hospitalar**. Ano X, n. 56, p. 129-35, mar./abr. 2008. Disponível em: <http://www.gruponitro.com.br/profi/conhecimentos_arq/artigos/farmacologia/farmacologia%20dos%20opioides.pdf>. Acesso em:

MARIANO, A. C. **Desenvolvimento de metodologias analíticas para determinação de metadona, buprenorfina e seus principais metabolitos em amostras biológicas. Aplicações em contexto forense**. 2010. 131 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Legal) – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal, 2010.

MARTINS, Rodrigo Tomanzi; DE ALMEIDA, Daniel Benzecry; MONTEIRO, Felipe Marques do Rego; KOWACS, Pedro André; RAMINA, Ricardo. **Receptores opioides até o contexto atual**. *Revista Dor*, v. 13, n. 1, Jan./Fev./Mar. 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rdor/v13n1/a14v13n1.pdf>>. Acesso em: 15 abr. 2012.

MICHEL, Oswaldo da Rocha. **Saúde Pública: Riscos e Humanismo**. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.

NASCIMENTO, Diana Ciléa Honorato; SAKATA, Riono Kimiko. Dependência de opióide em pacientes com dor crônica. **Rev. Dor**, v. 12, n. 2, p.160-165. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rdor/v12n2/v12n2a13.pdf>>. Acesso em: 12 out. 2012.

NUNES, Inês; SANTOS, Carla; FORTUNATO, M. Soares. Bases Moleculares da Tolerância aos Opióides. **Rev. Portuguesa de Psicossomática**, v.7, n. 1/2, p.163-178, dez./jan. 2005. Disponível em: < <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/287/28770213.pdf>>. Acesso em: 15 abr. 2012.

OLIVEIRA, Amaury Sanchez; FERREIRA, Henrique de Paiva. O Papel dos Bloqueios Anestésicos no Tratamento da Dor de Origem Cancerosa. **Rev. Brasileira de Anestesiologia**, v. 53, n. 5, set./out. 2003. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rba/v53n5/v53n5a13.pdf>>. Acesso em: 13 mar. 2012.

OGA, Seizi; CAMARGO, Márcia Maria de Almeida; BATISTUZZO, José Antonio de Oliveira. **Fundamentos de Toxicologia**. 3^oed. São Paulo: Atheneu Editora, 2008.

PAIVA, Eduardo dos Santos; COGINOTTI, Vivian Cuginotti; MULLER, Carolina de Souza; PARCHEN, Carlos Frederico Rodrigues; URBANESKI, Fábio. Manejo da Dor. **Rev Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n.4, p. 292-296, jul/ago. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v46n4/31827.pdf>>. Acesso em: 21 jun. 2012.

POLLARD, Thomas D.; EARNSHAW, William C. **Biologia Celular**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

POSSO, Irimar de Paula; JÚNIOR, José Osvaldo de Oliveira. Os opióides e a legislação. *Revista Dor*, v. 10, n.4, Out./Nov./Dez. 2009. Disponível em: <http://www.dor.org.br/revistador/Dor/2009/volume_10/n%C3%BAmero_4/pdf/volume_10_n_4_pags_355-369.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2012.

RANG, H. P; DAHE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

REMIÃO, Fernando. Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. 2008. Disponível em: <http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g15_morfina/heroína.htm>. Acesso em: 01 nov. 2012.

RIBEIRO, Sady; SCHMIDT, André Prato; SCHIMIDT, Sérgio Renato Guimarães. O Uso de Opióides no Tratamento da Dor Crônica Não Oncológica: O Papel da Metadona. **Rev. Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 5, p. 644-651, set./out. 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rba/v52n5/v52n5a15.pdf>>. Acesso em: 21 jun. 2012.

ROCHA A. P. C.; KRAYCHETE D. C.; LEMONICA L.; CARVALHO L. R.; BARROS G. A. M.; GARCIA J. B. S.; SAKATA R. K. Dor: Aspectos Atuais da Sensibilização Periférica e Central. **Rev. Brasileira de Anestesiologia**, v. 57, n. 1, p. 94-105, jan./fev. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rba/v57n1/11.pdf>>. Acesso em: 21 jun. 2012.

ROJAS, Hugo; RITTEN, Cristiane; PIZZOLI, Felipe Dal. Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteinases de matriz. **Rev Bras Ter Intensiva**. v. 23, n. 2, p. 222-227. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v23n2/a16v23n2.pdf>>. Acesso em: 21 jun. 2012.

SANTOS, Verônica Jorge. **Modegalem farmacocinética-farmacodinâmica da morfina administrada através de bomba controlada pelo paciente no pós-operatório de revascularização do miocárdio**. 2008. 186 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, 2008.

TRANCAS, Bruno; SANTOS Nuno Borja; PATRÍCIO, Luis D. **O uso do ópio na sociedade romana e a dependência do Princeps Marco Aurélio**. *Acta Med Port.*, v.21, n. 6, p. 581-590. 2008. Disponível em: <<http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2008-21/6/581-590.pdf>>. Acesso em: 13 abr. 2012.

UNESP. Universidade Estadual Paulista. São Paulo. Disponível em: <http://www2.ibb.unesp.br/Museu_Escola/2_qualidade_vida_humana/Museu2_qualidade_saude_drogas.htm>. Acesso em: 11 dez. 2012.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. UNODC World Drug Report 2012. Nova Iorque: United Nations. 2012. Disponível em:

<http://www.unodc.org/documents/southerncone//Topics_drugs/WDR/2012/WDR_2012_web_small.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2012.

UNTERLINER, Bernhard; LENZ, Rainer; KUTCHAN, Toni M. Molecular cloning and functional expression of codeinone reductase: the penultimate enzyme in morphine biosynthesis in the opium poppy *Papaver somniferum*. **The Plant Journal**, v.15, n.5, 1999. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-313X.1999.00470.x/pdf>>. Acesso em: 15 abr. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision. Geneva: World Health Organization. 2010. Disponível em: <http://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf>. Acesso em: 12 out. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Model List of Essential Medicines. Disponível em: <http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/WEB_unedited_16th_LIST.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2012.

VOLPATO, Ana Maria J.; MENDONÇAL, Santiago A. T.; PINHO, Ricardo A.; BOECK, Carina R. Contribuição do sistema opióide na melhora dos transtornos de ansiedade pelo exercício físico. *Revista de Pesquisa e Extensão em Saúde*, v. 4, n. 1. 2008. Disponível em: <<http://periodicos.unesc.net/index.php/saude/article/view/144/149>>. Acesso em: 20 jun 2012.