

UNIVERSIDADE PAULISTA

LARA SUZANA CRUZ

O USO DE OPIOIDES NA ANALGESIA DA DOR CRÔNICA EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS: ASPECTOS BIOMÉDICOS E CLÍNICOS

9,0

Aline

Dra. Aline F. de Oliveira Pereira
Coordenadora Auxiliar - Biomedicina
CRBM 2517
UNIP - São José do Rio Pardo

SÃO JOSÉ DO RIO PARDO
2025

LARA SUZANA CRUZ

**O USO DE OPIOIDES NA ANALGESIA DA DOR CRÔNICA EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS: ASPECTOS BIOMÉDICOS E CLÍNICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso para
obtenção do título de Graduação em
Biomedicina apresentado à Universidade
Paulista – UNIP.

Orientador (a): Profa. Dra. Nayla de Souza Pitangui

**SÃO JOSÉ DO RIO PARDO
2025**

DEDICATÓRIA

A morte é um dia que vale a pena viver.

Ana Claudia Quintana Arantes

À minha doce mãe Leila,

*Pela força que me legou. Sua ausência é a saudade mais profunda, mas sua
presença, em mim, é minha maior vitória.*

Às minhas colegas de faculdade Íris e Isadora,

Vocês tornaram minha trajetória mais leve. As levarei para sempre no coração.

*Aos meus professores, em especial, à Nayla, obrigada por dividirem seu
conhecimento comigo. Serei eternamente grata*

RESUMO

Atualmente, os diversos tipos de tumores malignos, comumente chamados de cânceres, representam um dos maiores desafios para a saúde pública. Questões relacionadas desde o processo de desenvolvimento da doença até o tratamento são de extrema relevância social, considerando o elevado índice de incidência da doença. A humanidade convive com enfermidades há milênios, e o câncer é uma das mais antigas a serem conhecidas e relatadas. A literatura científica apresenta informações cada vez mais amplas e atualizadas sobre a doença, acompanhando o avanço dos estudos médicos. Para se entender a relação entre ópio e dor, é necessário recorrer à história, analisando relatos antepassados, ricos em conhecimento. Os opioides são derivados da papoula (*Papaver somniferum*), planta que possui propriedades específicas descobertas de acordo com estudos recentes, há aproximadamente 60.000 anos atrás. A “planta da alegria”, apelidada desta forma, por seus efeitos alucinógenos, é potente na luta contra a dor, descrita na literatura como um antigo problema de saúde pública, a julgar pelo sofrimento que a acompanha. Diante deste cenário, as antigas civilizações se viram obrigadas a agir contra o novo problema, aceitando o que lhes acometia e procurando uma forma de aliviá-lo. Desde então, o ópio mostrou-se eficaz no alívio da dor, proporcionando, desta forma, algum conforto aos indivíduos. Com o progresso científico e o desenvolvimento da medicina moderna, o estudo e o refinamento do ópio permitiram o isolamento de seus principais componentes ativos, resultando na descoberta de substâncias como a morfina, a codeína e outros derivados sintéticos. Esses compostos revolucionaram o tratamento da dor, consolidando os opioides como fármacos essenciais em terapias oncológicas e paliativas. Dessa forma, este trabalho busca compreender a evolução do uso dos opioides, desde suas origens naturais até suas aplicações clínicas atuais, analisando seus benefícios terapêuticos, limitações e implicações no contexto do tratamento da dor em pacientes oncológicos.

Palavras-chaves: Câncer. Dor. Opioides. Papoula. Analgesia.

ABSTRACT

Currently, the various types of malignant tumors, commonly referred to as cancers, represent one of the primary challenges for public health. Issues related to the disease's development process up to its treatment are of extreme social relevance, considering the elevated incidence rate of the disease. Humanity has lived with illnesses for millennia, and cancer is one of the oldest to be known and reported, if not the very oldest. The scientific literature presents extensive information on the disease, which is continuously updated as medical studies advance. To understand the relationship between opium and pain, it is necessary to go back in time and analyze past accounts, rich in knowledge. Opioids are derived from the poppy (*Papaver somniferum*), a plant with specific properties, according to recent studies, were discovered approximately 60,000 years ago. The "plant of joy," so nicknamed for its hallucinogenic effects, is potent in the fight against pain, which the literature describes as an ancient public health problem, judging by the suffering that accompanies it. Faced with this scenario, ancient civilizations were forced to act against the new problem, accepting what afflicted them and seeking a way to alleviate it. Since then, opium has proven effective in relieving pain, thus providing some comfort to individuals. With scientific progress and the development of modern medicine, the study and refinement of opium allowed the isolation of its main active components, resulting in the discovery of substances such as morphine, codeine, and other synthetic derivatives. These compounds revolutionized pain treatment, consolidating opioids as essential drugs in oncological and palliative therapies. Thus, this work seeks to understand the evolution of the use of opioids, from their natural origins to their current clinical applications, analyzing their therapeutic benefits, limitations, and implications in the context of pain treatment in cancer patients.

Keywords: Cancer. Pain. Opioids. Poppy. Analgesia.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Características das células tumorais.....	19
Tabela 2 Características e receptores do ópio.....	23
Tabela 3 Biodisponibilidade dos opioides administrado por via oral.....	24
Tabela 4 Principais efeitos adversos dos opioides.....	32
Tabela 5 Principais características dos biomarcadores da dor e inflamação.....	34
Tabela 6 Valores de referência (aproximados) da creatinina.....	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sinais cardeais da inflamação.....	20
Figura 2 - Estrutura química da Morfina	26
Figura 3 – Estrutura química da codeína.....	27
Figura 4 – Estrutura química do tramadol.....	28
Figura 5 – Estruturas químicas comparativas dos opioides sintéticos tapentadol e buprenorfina.....	29
Figura 6 - Estruturas químicas comparativas dos opioides sintéticos o fentanilo e a metadona.....	30
Figura 7 – Estrutura química da oxycodona.....	31
Figura 8 – Estrutura química da hidromorfona.....	31

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 JUSTIFICATIVA	11
3 OBJETIVOS	12
3.1 Objetivo Geral	12
3.2 Objetivos Específicos	12
4 MATERIAIS E MÉTODOS	13
4.1 Tipo de Estudo	13
4.2 Estratégia de Busca e Bases de Dados	13
4.3. Critérios de Inclusão e Exclusão	13
5 DESENVOLVIMENTO	14
5.1 Contextualização da dor crônica oncológica	14
5.2 Prevalência da dor em pacientes oncológicos	16
5.3 Impacto clínico e social	16
6 ASPECTOS BIOLÓGICOS E FISIOPATOLÓGICOS DO CÂNCER RELACIONADOS À DOR.....	17
6.1 Relação da carcinogênese com a dor	19
7 BIOMEDICINA E A MULTIDISCIPLINARIDADE NOS ESTUDOS SOBRE FÁRMACOS	20
7.1 Conhecendo um pouco mais sobre os opioides	21
7.2 Vias de administração dos opioides.....	23
7.3 Mecanismos de ação dos opioides e seus receptores.....	24
7.4 Estruturas moleculares dos principais opioides utilizados na analgesia da dor crônica em pacientes oncológicos e sua influência sob seus efeitos.....	25
8 EFEITOS ADVERSOS DO USO DE OPIOIDES	31
8.1 Questões éticas e regulamentação da utilização e prescrição de opioides.....	32
9 A CONTRIBUIÇÃO BIOMÉDICA NO MONITORAMENTO DA DOR CRÔNICA ONCOLÓGICA E NA UTILIZAÇÃO DE OPIOIDES	33
9.1 Principal marcador bioquímico da função renal	35
9.2 Principais marcadores hepáticos.....	36
10 AÇÃO DOS OPIOIDES NOS SISTEMAS RENAL E HEPÁTICO	37
10.1 Conexão com os Marcadores renais (rins).....	37
10.2 Conexão com os biomarcadores hepáticos (Fígado).....	38
11 CONCLUSÃO	40
12 REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

Quando se trata de saúde coletiva, é indispensável o aprofundamento acerca de assuntos relevantes, como é o caso da dor crônica no paciente oncológico. O câncer é considerado uma grave problemática para a saúde pública, ocupando um dos primeiros lugares no ranking de doenças que mais acometem a população.¹

No contexto oncológico, a dor crônica representa um dos maiores desafios clínicos e humanitários. Frequentemente subdiagnosticada e tratada de forma inadequada, ela compromete profundamente a qualidade de vida do paciente, resultando em sofrimento desnecessário, dificuldades de mobilidade, transtornos do sono e, em muitos casos, no abandono ou interrupção do tratamento oncológico.²

A relevância desta pesquisa reside em sua capacidade de oferecer subsídios práticos para profissionais da saúde na tomada de decisões relativas à dosagem e à prevenção da perda de eficácia dos medicamentos administrados, como os opioides.

A história dos opioides na medicina remonta a tempos imemoriais, com a utilização do ópio, extraído da planta *Papaver somniferum* (papoula), sendo registrado desde civilizações antigas por suas potentes propriedades hipnóticas e analgésicas. O isolamento da morfina no século XIX consolidou essa classe como o tratamento de escolha para dores intensas. Essa longa trajetória sublinha a inegável eficácia dos opioides no combate ao sofrimento, mas também carrega o histórico paradoxo entre seu poder de alívio e os riscos de uso prolongado.³

Esta classe de fármacos tem sido utilizada no manejo da dor há décadas, demonstrando sua potente eficácia e cumprindo um papel essencial no alívio do sofrimento. Contudo, a despeito de sua forte capacidade analgésica, a literatura científica também evidencia os riscos inerentes a seu uso prolongado, como o desenvolvimento de tolerância (perda de eficácia) e a potencial dependência (psicológica e física).^{3,4}

Nesse contexto, surge a seguinte questão: quais são os principais fatores de risco associados à perda de eficácia e ao desenvolvimento de dependência de opioides no paciente oncológico com dor crônica, e como o ajuste de dosagem pode mitigar a insegurança clínica?

Por fim, para atingir os objetivos propostos, a pesquisa foi conduzida por meio de uma revisão bibliográfica. Este trabalho foi estruturado de modo a apresentar, inicialmente, os dados relevantes sobre a dor crônica em pacientes oncológicos,

seguindo-se adiscussão acerca da utilização de opioides e do impacto do seu uso prolongado na analgesia, conforme evidenciado na literatura científica.

2 JUSTIFICATIVA

A presente pesquisa se justifica pela premente necessidade de otimizar o manejo da dor em pacientes oncológicos, um sintoma frequentemente subtratado e que representa um significativo desafio clínico e social. Pessoas acometidas pelo câncer, já em um estado de fragilidade intrínseca à doença e seus tratamentos, são particularmente vulneráveis aos efeitos debilitantes da dor crônica.

O manejo inadequado da dor compromete diretamente a qualidade de vida do paciente, prejudica sua adesão ao tratamento oncológico e gera sofrimento desnecessário não apenas a ele, mas também aos seus familiares e cuidadores.

Neste contexto, o uso de opioides, apesar de sua inegável eficácia analgésica, exige um conhecimento aprofundado. É primordial que os profissionais de saúde compreendam as características farmacológicas específicas dos opioides e as reações fisiológicas complexas que ocorrem no organismo debilitado do paciente oncológico. A segurança do paciente depende da capacidade do corpo em metabolizar a medicação e de como o organismo reage, especialmente em relação a ajustes de dose e efeitos adversos.

Portanto, o provimento de subsídios teóricos e práticos sobre este tema capacita os profissionais para uma tomada de decisão mais segura, eficaz e ligeira, resolvendo a problemática da dor crônica de forma mais humanizada e alinhada às diretrizes de cuidados paliativos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar as características farmacológicas e os efeitos dos opioides no organismo de pacientes oncológicos com dor crônica, fornecendo subsídios para o manejo clínico seguro e eficaz.

3.2 Objetivos Específicos

1. Revisar os aspectos biomédicos e clínicos relacionados ao uso de opioides em pacientes oncológicos.
2. Revisar a literatura científica acerca das características farmacológicas dos opioides e sua aplicação clínica no tratamento da dor crônica oncológica.
3. Mapear e descrever as principais vias de administração de opioides (oral, transdérmica, parenteral, etc.) e os fatores que influenciam sua biodisponibilidade e eficácia em pacientes com câncer.
4. Evidenciar os mecanismos de ação e as reações fisiológicas desencadeadas pelos opioides no organismo do paciente já fragilizado pela doença oncológica e pela dor.
5. Fornecer informações detalhadas sobre o manejo de efeitos adversos comuns e a necessidade de ajustes de dose para garantir a segurança e a qualidade de vida.
6. Contribuir para a literatura e para a prática clínica, oferecendo subsídios teóricos e práticos para que profissionais de saúde possam realizar uma terapia mais segura e humanizada, promovendo a redução do sofrimento do paciente oncológico.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

O presente Trabalho de Conclusão de Curso consistiu em uma revisão de literatura, de abordagem qualitativa e caráter exploratório-descritivo. Essa metodologia mostrou-se adequada para a síntese do conhecimento científico disponível sobre o tema, possibilitando uma análise aprofundada das características farmacológicas e das estratégias de manejo de opioides em pacientes oncológicos.

4.2 Estratégia de Busca e Bases de Dados

A busca pelos artigos científicos foi realizada de forma sistemática. Utilizaram-se descritores e palavras-chave específicas, combinadas com operadores booleanos, tais como: 'Farmacologia de Opioides' AND 'Efeitos Adversos'; e 'Morphine' OR 'Codeine' AND 'Cancer Pain, nas seguintes plataformas de pesquisa online:

- Google Acadêmico (para obter artigos e revisões históricas e conceituais).
- SciELO (Scientific Electronic Library Online) (para artigos completos e periódicos nacionais).
- PubMed/MEDLINE (para literatura internacional focada em saúde).

4.3. Critérios de Inclusão e Exclusão

- Idioma: Artigos nos idiomas Português e Inglês.
- Período: Publicações dos últimos 10 a 15 anos (exemplo: 2010 a 2025) para garantir informações atualizadas, exceto para artigos históricos clássicos (como o isolamento da morfina em 1805/1806).
- Foco Temático: Artigos que abordam o uso de opioides, dor crônica oncológica, farmacologia de opioides, e manejo de efeitos adversos.
- Excluídos artigos incompletos.

5 DESENVOLVIMENTO

5.1 Contextualização da dor crônica oncológica

- **Definição**

O conceito de dor, fundamental no campo da saúde, é historicamente ancorado na definição estabelecida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP). Segundo esta entidade, a dor é compreendida como 'uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão'. Cientificamente, essa experiência pode ser entendida como uma resposta protetora do organismo a um estímulo nocivo, sinalizando a ocorrência ou a potencialidade de dano e lesão tecidual no sistema biológico.⁵

No entanto, é fundamental ressaltar que a percepção da dor varia consideravelmente entre os indivíduos, englobando múltiplos fatores que se estendem para além da condição física. Aspectos emocionais, notadamente em pacientes acometidos pelo câncer, desempenham um papel relevante, justificado pela intensa fragilidade a que estes indivíduos são submetidos pela natureza da sua enfermidade. Por isso, a percepção da dor, torna-se subjetiva, onde cada indivíduo a interpreta de uma maneira diferente. Para compreender melhor esta percepção subjetiva é necessária entender as etapas que envolvem a percepção da dor, apresentadas abaixo.^{5,6,7}

1. Transdução (Detecção do Estímulo)

- Estímulo Nocivo: Tudo começa com um estímulo potencialmente lesivo (mecânico, térmico ou químico), como um corte, queimadura ou uma substância irritante.⁷
- Nociceptores: Esses estímulos são captados por receptores sensoriais especializados chamados nociceptores, que são terminações nervosas livres espalhadas por quase todo o corpo (pele, músculos, vísceras etc. – (o cérebro em si não possui nociceptores)).⁷
- Transformação do Sinal: O estímulo nocivo é transformado em um sinal elétrico (potencial de ação) pelos nociceptores.⁷

2. Transmissão (Condução do Sinal)

- Neurônio de 1ª Ordem: O sinal elétrico viaja pelos nervos periféricos até a medula espinhal.⁷

- Fibras A-delta: Fibras mais rápidas e mielinizadas, responsáveis pela dor aguda, rápida e bem localizada (a sensação imediata de "bater o dedo").
- Fibras C: Fibras mais lentas e amielinizadas, responsáveis pela dor tardia, difusa e persistente (a sensação de latejamento que vem depois).⁷
- Medula Espinhal: Na medula, o neurônio de 1ª ordem faz sinapse (comunicação química) com o neurônio de 2ª ordem no corno dorsal. Nessa fase, a informação pode ser modulada (aumentada ou diminuída).⁷
- Ascensão: O neurônio de 2ª ordem cruza para o lado oposto da medula e sobe pela medula espinhal através de vias específicas (principalmente o trato espinotalâmico) em direção ao cérebro.⁷

3. Modulação (Regulação da Intensidade)

- Esta etapa pode ocorrer em diversos pontos, especialmente na medula espinhal e no tronco encefálico.⁷
- Controle: O corpo possui sistemas de modulação descendente (que vêm do cérebro) que podem inibir (diminuir) ou facilitar (aumentar) o sinal de dor.⁷
- Neurotransmissores: O sistema de modulação usa substâncias químicas como as endorfinas e as encefalinas para atenuar a transmissão do sinal de dor antes que ele chegue ao cérebro. É por isso que, em situações de estresse ou perigo, a dor pode ser menos percebida inicialmente.⁷

4. Percepção (Interpretação no Cérebro)

- Tálamo: O sinal chega ao tálamo, que atua como uma "central de distribuição" e o projeta para diferentes áreas do córtex cerebral.⁷
- Córtex Somatossensorial: Essa área é fundamental para a localização e a discriminação da intensidade e do tipo de dor (se é aguda, em queimação etc.).⁷
- Sistema Límbico: O sinal também é enviado para o sistema límbico (incluindo a amígdala e o hipocampo), responsável pelas emoções, memórias e o componente afetivo-emocional da dor. É aqui que a dor se torna uma experiência desagradável e é associada a medo, ansiedade ou memórias de eventos passados.⁷
- Consciência da Dor: A integração dessas informações em diversas áreas do cérebro é o que resulta na experiência consciente e subjetiva que chamamos de dor.⁷

5.2 Prevalência da dor em pacientes oncológico

Neste contexto, a dor não se restringe a um sintoma isolado, mas atua como um fator associado a diversas condições patológicas, apresentando elevada prevalência, notadamente em pacientes oncológicos. Adicionalmente, estudos recentes sugerem que a dor oncológica pode ser caracterizada como crônica desde sua manifestação inicial. Importante ressaltar que, dor crônica tem por definição, aquela que persiste por mais de três meses.^{5,8}

Sob esse viés, o câncer ganha destaque, como uma patologia descrita há muito tempo, que vêm ganhando cada vez mais espaço na área da saúde, através de estudos realizados. Isso acontece por seu alto índice de prevalência, podendo ser considerado, um grande problema de saúde pública. Os danos causados ao indivíduo acometido são de grande sofrimento. O câncer representa um desafio complexo, acompanhado por sintomas significativos que agravam a condição do paciente. Manifestações como dores fortes e persistentes (que podem evoluir para quadros crônicos), são resultantes do desarranjo orgânico e debilitam o indivíduo.⁹

5.3 Impacto clínico e social

A dor, em particular, é considerada um dos sintomas mais comuns em pacientes oncológicos, dificultando diversos aspectos da vida do indivíduo e tornando-se um sintoma de natureza multidimensional, frequentemente exigindo o uso de medicações potentes, como os opioides, para promover alívio mesmo que momentâneo das dores. É plausível considerar que pacientes com o equilíbrio psicológico e físico já abalado pela doença estão mais suscetíveis ao desenvolvimento e à intensificação desse sintoma. O tratamento oncológico, desde o diagnóstico até a cura ou os cuidados paliativos, é intrinsecamente associado a uma grande tensão e angústia, baseadas no medo da falha terapêutica e nos inúmeros prejuízos que a própria doença e a intervenção são capazes de acarretar.^{8,9}

A relevância do tema é reforçada pelo seu impacto na saúde pública nacional, visto que os tumores malignos, de acordo com estudos consolidados, já eram atrelados, desde o século XX, a uma das maiores taxas de mortalidade no Brasil. Não apenas no Brasil, mas em escala global, a doença é responsável por milhares de mortes, potencializando a experiência da dor crônica devido aos seus mecanismos complexos

de acometimento orgânico. Dado que sua origem primária está mapeada em alterações genéticas fundamentais, o risco de acometimento é inerente a todos os indivíduos.^{8,9,10}

6 Aspectos biológicos e fisiopatológicos do câncer relacionados à dor

- **Mecanismos celulares e moleculares**

Estima-se um aumento significativo dos casos de câncer no mundo todo. No Brasil, de acordo com dados levantados pelo Instituto Nacional Do Câncer (INCA, 2023) para o ano de 2023, foram estimados 704 mil casos novos, sendo que, excluindo o câncer de pele não melanoma, espera-se a ocorrência de 483 mil casos novos. Tais estimativas são extremamente impactantes, tanto para a vida do paciente, com suas demandas terapêuticas e limitações, quanto para a sociedade como um todo, com o aumento dos gastos com saúde. Diante desses dados, questões acerca da etiologia e do desenvolvimento do câncer são frequentemente levantadas e de crucial interesse, justificando a necessidade de aprofundamento nos mecanismos moleculares e celulares da carcinogênese.¹¹

O surgimento e a manutenção das dores crônicas oncológicas exigem uma análise detalhada do processo de carcinogênese. Ao enfatizar e correlacionar os pontos críticos desse desenvolvimento tumoral com a manifestação da dor é possível otimizar a administração dos opioides e, conseqüentemente, o manejo sintomático do paciente.¹²

Para sua devida compreensão, é necessário retomar seu desenvolvimento histórico, evidenciando os fatos e as descobertas cruciais que moldaram o entendimento atual desse processo. Nessa perspectiva, estudos de biologia molecular detalham o funcionamento celular do organismo, partindo da premissa de que as células são as precursoras da vida. O organismo humano, em sua totalidade, depende delas para a sobrevivência e para a realização de todas as suas funções vitais. Sendo assim, são descritos e conhecidos inúmeros tipos celulares que, em conjunto, atuam de forma coordenada em prol de um organismo vivo e saudável.¹²

As células dispõem de um complexo e rigoroso mecanismo que rege seu ciclo de vida, abrangendo as etapas de nascimento (proliferação), desenvolvimento e morte celular (apoptose). O ciclo de vida celular é regido por um controle rigoroso, e durante sua existência, a célula desempenha funções vitais que vão desde a formação de

organismos complexos até a manutenção de sua homeostase, garantindo a sobrevivência do indivíduo. A proliferação celular, processo fundamental para a formação e reparação dos tecidos, ocorre por meio da divisão celular. Este mecanismo é caracterizado por fases de desenvolvimento, como a Interfase, a Mitose e a Meiose, por exemplo, que garantem a correta replicação das células.¹²

Em geral, todos esses processos celulares têm como precursor fundamental o DNA (ácido desoxirribonucleico). Descoberta no núcleo celular, essa molécula tem a capacidade de replicar cópias de si mesma, carregando as instruções genéticas para o desenvolvimento das funções celulares. O RNA (ácido ribonucleico), por sua vez, é essencial no processo de síntese proteica. É, portanto, na alteração da sequência e da regulação dessas moléculas (DNA/RNA) que reside o ponto de partida para o desenvolvimento do câncer, que se manifesta como uma proliferação celular descontrolada.¹²

Assim, a relação entre as células, o desenvolvimento neoplásico e a eficácia dos opioides é estabelecida em duas frentes: a) a falha do DNA/RNA induz a carcinogênese e o crescimento tumoral, que causam a dor seja pela compressão de estruturas do organismo ou pela lesão de tecidos; e b) a resposta do organismo à dor e a interação molecular dos opioides ocorrem no nível celular, nos receptores específicos.¹²

De maneira geral, as células tumorais apresentam um comportamento desregulado e invasivo, prejudicando estruturas e comprometendo a homeostase do organismo, o que, por conseguinte, interfere no funcionamento global do corpo. Células normais, vão ter seu controle de proliferação regrado, utilizando seus fatores de crescimento para se dividir, responder ativamente a sinais inibitórios e mecanismos de supressão de tumor, ativar a apoptose (morte celular programada) em caso de dano genético ou estresse, induzir a formação de vasos sanguíneos apenas em situações pontuais (ex: reparo tecidual), permanecer no tecido de origem, respeitando as barreiras anatômicas e manter a integridade do DNA por meio de mecanismos de reparo altamente eficientes.¹²

Assim, como já mencionado, as ações das células modificadas, são contrapostas às ações de células saudáveis, as quais estão demonstradas na tabela abaixo (Tabela 1), para melhor comparação e compreensão.

Tabela 1 – Características das células tumorais

Características de comportamento	Célula Cancerígena (Neoplásica)
1. Proliferação Celular	Autossuficiente; prolifera de forma contínua e descontrolada, independentemente de sinais externos.
2. Resposta a Sinais de Parada	Insensível aos sinais de inibição de crescimento; desativa ou ignora supressores de tumor.
3. Morte Programada (Apoptose)	Evita a apoptose e mecanismos de senescência, resultando em imortalidade replicativa.
4. Crescimento Vascular (Angiogênese)	Induz e sustenta a formação de novos vasos sanguíneos, garantindo suprimento para o tumor.
5. Invasão Tecidual	Adquire motilidade e capacidade de invadir tecidos adjacentes, originando a metástase.
6. Estabilidade Genômica	Apresenta instabilidade genômica e mutabilidade aumentada, acelerando a evolução da malignidade.

Fonte: Adaptado (2025) de: HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. The Hallmarks of Cancer. *Cell*, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.

6.1 Relação da carcinogênese com a dor

Entender a carcinogênese, tem ligação direta ao entendimento do surgimento da dor. Em resumo, quando as células tumorais iniciam o processo de lesão tecidual, por sua proliferação desregulada e invasão de estruturas vizinhas, desencadeiam uma série de reações internas no organismo. Contamos com um complexo sistema de defesa, controlado pelo próprio organismo, por meio do sistema imunológico (SI), o qual garante a homeostase dos tecidos. Dessa maneira, a sobrevivência é garantida.^{13,14}

Um dos subterfúgios utilizados para tal, é o processo inflamatório. São dois tipos de respostas de defesa regidas pelo sistema imunológico, uma desenvolve funções de primeira linha de defesa do organismo, denominada de inata. Com essa, nascemos e ela tem papel importante na luta contra invasores capazes de desenvolver patologias, como bactérias e vírus, por exemplo. Juntamente com esta resposta, o SI, também é capaz de realizar a segunda linha de defesa, a resposta adaptativa. A diferença entre as duas respostas é que a adaptativa, adquirimos ao longo da vida, o que lhe concede a denominação de imunidade adquirida, sendo ela mais específica e eficaz em alguns casos. Isso ocorre, pelo fato da ação de células específicas, durante o processo.^{13,14,15}

As células estimuladas na imunidade inata são: macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células Natural Killer – NK, as quais possuem função de defesa, agindo sobre qualquer invasor. Na adquirida, contamos com mais componentes e células, como os linfócitos T, capazes de estimular a criação de anticorpos capazes de agir sob patologias e organismos pré-determinados, por conseguinte, gerando respostas que chamamos de memória. Assim é denominada, pelo fato de adquirirmos imunidade à invasores e patologias, com especificidade, agindo de maneira coordenada em casos de recontaminação.^{14,15,16}

O processo inflamatório ocorre na resposta inata, sendo ativado pelo estresse que estruturas são submetidas. Este estresse, pode se tratar de processos químicos, físicos ou psicológicos. Tecidos lesionados e/ou invadidos por células tumorais, vão estimular o organismo a iniciar o processo de inflamação. Neste momento ocorre ação de diversos mediadores, que trabalham juntos estimulando o início de uma cascata de reações. Conforme apresentado na Figura 1, a dor é um dos sinais da inflamação, denominados de acordo com estudos mais recentes como sinais cardinais. A inflamação, como já citado, que ocorre então, durante a formação de tumores, justificando a relação entre a dor e a carcinogênese.^{14,15,16}

Figura 1 – Sinais cardinais da inflamação



Fonte: Adaptado de figura da internet. Acesso em 1 nov. 2025. Disponível em: <https://www.biomaterial.com.br/inflama/sinais.html>

7 Biomedicina e a multidisciplinaridade nos estudos sobre fármacos

A ciência, ao longo dos milênios, construiu uma vasta escada de conhecimento através de pesquisas, buscando compreender e tratar a dor, um sintoma antigo e

universal. O desafio constante impulsionou o surgimento de equipes multidisciplinares especializadas que, ao trabalharem em conjunto e compartilharem saberes, firmam a ligação essencial entre diferentes áreas da saúde.¹⁷

O curso Ciências Biológicas, modalidade médica (biomedicina), inicialmente criado para formar docentes especializados para o curso de medicina, e auxiliar em pesquisas, continuamente vem garantindo seu espaço no cenário médico, se tornando uma um bacharel estabelecido e regulamentado pela lei nº 6.684/79 em 1979. O Conselho Regional de Biomedicina (CRBM), foi criado para que ocorresse a fiscalização necessária e estabelecida dos praticantes da profissão. O biomédico merge como peça-chave nesse cenário. Com foco na pesquisa científica básica e aplicada, o biomédico atua na identificação de biomarcadores, no desenvolvimento de novos medicamentos e no monitoramento laboratorial de pacientes, contribuindo diretamente para o aprimoramento do diagnóstico e do manejo da dor oncológica.^{17,18}

Com o avanço das tecnologias nas áreas ciências biológicas, diversas novas oportunidades foram surgindo no campo da ciência biomédica, mais especificamente, nas pesquisas. Os estudos dos medicamentos, amplamente conduzidos pela classe biomédica, são de grande relevância social, considerando a possibilidade de disponibilidade de medicamentos mais eficazes, controle dos efeitos sob o organismo, não só dos novos medicamentos descobertos, mas também dos que já estão na indústria farmacêutica e são muito utilizados, como os opioides por exemplo, o que conseqüentemente, amplia a garantia da qualidade de vida.^{17,18}

7.1 Conhecendo um pouco mais sobre os opioides

Como já mencionado, os opioides são exemplos de medicamentos que com o avanço da tecnologia, têm seu estudo e controle, ampliados pela biomedicina. Sendo a classe de medicamentos mais utilizada, no combate à dor crônica oncológica e tendo uma taxa de utilização alta e crescente por suas potentes propriedades analgésicas, é importante regredir na história para entender de onde vem e como atua no organismo.^{18,19} Existem registros literários que atestam o uso do ópio por civilizações antigas para combater a dor. Naquela época, a dor era frequentemente percebida não apenas como um sofrimento físico, mas muitas vezes em forma de crenças como uma punição. Com recursos terapêuticos limitados, essas civilizações recorriam à natureza, desenvolvendo um conhecimento empírico sobre plantas com propriedades

medicinais. Na escassez de opções, começaram a identificar e a utilizar o que tinham disponível. Foi nesse contexto que o ópio se destacou. Essa concepção mística e paralisante exigiu, historicamente, o uso de medidas drásticas — e o ópio era uma das poucas substâncias disponíveis e eficazes para oferecer algum alívio contra um sofrimento que era visto como inexorável.^{19,20}

Trata-se de uma substância resinosa extraída da papoula (*Papaver somniferum*), uma planta conhecida e cultivada há milênios, notável por suas potentes propriedades analgésicas e, em alguns casos, alucinógenas. Desta forma, em consonância com todos esses relatos históricos e com o avanço progressivo da ciência médica, o foco deixou de ser apenas a utilização da planta *in natura*. A substância começou a ser estudada e isolada em laboratório. O objetivo era compreender e separar as suas diversas propriedades para que cada um dos seus alcaloides pudesse ser entendido individualmente, permitindo uma aplicação terapêutica mais precisa.^{19,20,21}

Foi no século XIX que o campo da química medicinal avançou o suficiente para permitir que esses estudos fossem realizados com rigor. Essa época marcou o ponto de viragem em que os alcaloides presentes no ópio puderam ser isolados e purificados separadamente. Este processo foi crucial para identificar a Morfina, a substância responsável pela maior parte da potência analgésica do ópio, e outros componentes importantes.^{19,20,21}

O estudo e isolamento do ópio resultaram na criação de uma ‘grande família’ de compostos. Essa classe de substâncias, agora conhecida como Opioides, é vasta e possui inúmeros ‘participantes’, incluindo tanto os alcaloides naturais (como a morfina e a codeína, isolados diretamente da papoula) quanto os seus diversos derivados semissintéticos e sintéticos (como a oxicodona, a hidrocodona e o fentanil).^{19,20}

Para fins de comparação e melhor entendimento, a Tabela 2 detalha os principais medicamentos da classe dos opioides, com ano de descoberta e suas principais propriedades. Também estão dispostos seus receptores moleculares, que serão aprofundados nos próximos tópicos sobre a ação molecular dos opioides no organismo.

Tabela 2 – Características e receptores do ópio

Classe	Exemplos	Ano de descoberta/síntese	Principais propriedades	Receptor (es) envolvidos
Naturais (derivados do ópio)	Morfina, Codeína, Tebaina, Papaverina	Morfina (1803–1806); Codeína (1832); Tebaina (1835)	Alcaloides naturais extraídos do <i>Papaver somniferum</i> ; ação analgésica potente (morfina), antitussígena (codeína) e espasmolítica (papaverina).	Agonistas μ (um), δ (delta) e κ (kappa) — principalmente μ .
Semissintéticos	Diidromorfinona (Dilaudid®), 6-metil-diidromorfinona (Metopon®), 14-hidroximorfinona (Oximorfona), Diacetilmorfina (Heroína)	Século XIX (após isolamento da morfina e tebaína)	Derivados modificados da morfina e tebaína; potência analgésica variável; maior risco de dependência (ex.: heroína).	Agonistas μ predominantes.
Sintéticos	Meperidina, Metadona, Levorfanol, Pentazocina, Dextromoramida, Fenoperidina, Fentanil, Carfentanil, Sufentanil, Lofentanil, Alfentanil, Remifentanil	Meperidina (1939); Metadona (década de 1940); Fentanil (1960); Remifentanil (1990)	Produzidos artificialmente; analgesia intensa e rápida (fentanil e análogos); diferentes perfis de duração e potência; aplicados em anestesia e terapia intensiva.	Agonistas μ ; alguns atuam parcialmente em κ e δ .

Fonte: Adaptado (2025), com base em DUARTE, Danilo Freire. Uma Breve História do Ópio e dos Opióides. Revista Brasileira de Anestesiologia, Rio de Janeiro, v. 55, n. 1, p. 135-146, jan./fev. 2005.

7.2 Vias de administração dos opioides

Apesar de detalhados na Tabela 2 os opioides mais comuns, nem todos são indicados para o tratamento crônico da dor oncológica. Destacam-se, nesse contexto, a morfina e a codeína, amplamente utilizadas. As diversas vias de administração para esses medicamentos possuem particularidades que influenciam em sua absorção e, conseqüentemente, na potência de seus efeitos analgésicos.^{20,21}

A escolha da via de administração dos opioides é crucial para o sucesso da dor crônica em pacientes oncológicos, visando a dose ideal e a eficácia terapêutica. Nesse contexto, ressalta-se que a biodisponibilidade dos fármacos é intrinsecamente dependente das condições do organismo do indivíduo, sobretudo em casos de comprometimento de órgãos ligados à metabolização dos medicamentos. A Tabela 3, apresenta os principais opioides utilizados na analgesia da dor em pacientes oncológicos, destacando a taxa de biodisponibilidade por via de administração oral, e grau da dor que influenciam seu uso.^{22,23}

Tabela 3 – Biodisponibilidade dos opioides administrado por via oral

Opioide	Grau da dor	Vias de administração	Biodisponibilidade oral
Codeína	Fraca a moderada	Oral	De 50 a 65%
Tramadol	Moderada a grave	Oral	75% podendo atingir até 100%
Buprenorfina	Moderada a grave	Oral	Baixa, tendo maior biodisponibilidade na via sublingual ou transdérmica
Oxicodona	Moderada a grave	Oral	60 a 87%
Tapentadol	Moderada a grave	Oral	Em média 32%, sendo melhor intravenosa
Morfina	Moderada a grave	Oral	Baixa devido ao processo de metabolização de primeira passagem, sendo mais rápida a intravenosa
Hidromorfona	Moderada a grave	Oral	De 25 a 60%
Fentanilo	Grave	Oral	Baixa, sendo a transdérmica uma melhor opção
Metadona	Grave	Oral (usualmente)	De 35% a 100%

Fonte: adaptado (2025), com base em: Vieira C, et al. Acta Med Port. 2019;32(5):388-99. Sampaio SGSM, et al. Ver Bras Cancerol. 2021;67(2):e-1179

7.3 Mecanismos de ação dos opioides e seus receptores

Desta maneira, o estudo químico realizado pela classe biomédica pode ser utilizado para evidenciar características de cada medicamento, que possuem ligação direta com seus efeitos no organismo. É fundamental analisar a estrutura química dos opioides, que inclui sua composição e geometria molecular, tendo em vista que ela influencia diretamente na potência da analgesia. Nos estágios mais avançados da doença, onde a dor foge do controle, esses medicamentos são aliados importantes. Compreendidas as etapas da percepção de dor, pode-se entender melhor como os opioides agem no organismo e como a variação de molécula pode influenciar nos seus efeitos.^{22,23}

Dos principais opioides utilizados na analgesia da dor crônica em pacientes oncológicos a morfina e a codeína se destacam. A morfina, um opioide forte, com alto poder analgésico, possui sua estrutura extremamente semelhante aos receptores celulares da dor. O sistema de chave – fechadura, pelo qual os medicamentos agem

no nosso corpo, é extremamente favorável no caso da morfina, tornando seu efeito potente.^{21,22,23}

Os receptores opioides desempenham um papel crucial na funcionalidade desses medicamentos. Isso ocorre porque tais estruturas, localizadas na superfície das células (especialmente no Sistema Nervoso Central e Periférico), são o alvo primário que recebe as moléculas da medicação. A ligação entre o opioide e o seu receptor desencadeia uma cascata de reações químicas no organismo, que alteram a percepção da dor. Ao interagirem diretamente nesses receptores, os opioides modulam a transmissão do sinal doloroso, resultando no potente alívio da dor.^{21,22,23}

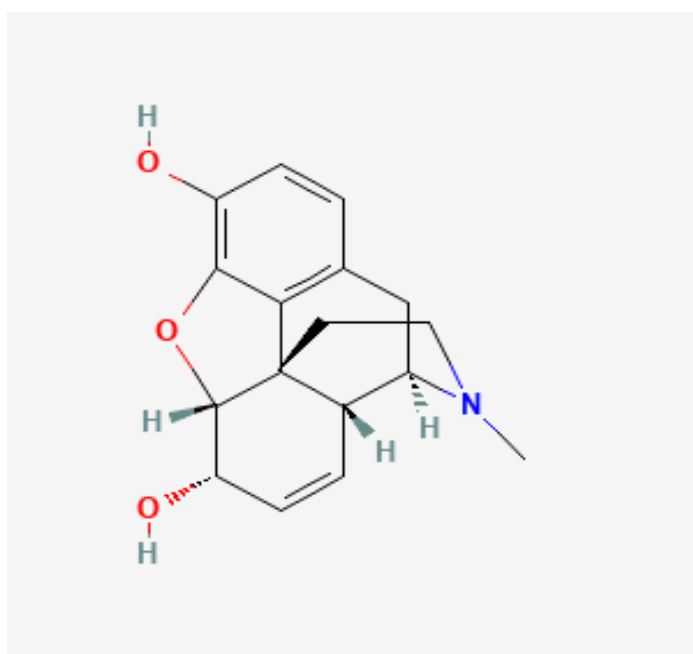
Os opioides possuem receptores específicos presentes no Sistema Nervoso Central (SNC) que estão acoplados a proteína G inibitória. O receptor peptídico opioide mu (MOR), com suas subdivisões localizadas no tronco cerebral e no tálamo, atuam com função de redução de liberação de neurotransmissores responsáveis pela indução da dor, conseqüentemente, proporcionando analgesia. O receptor peptídico opioide kappa (KOR), embora também esteja localizado no tronco cerebral, conta com uma distribuição mais ampla, abrangendo estruturas diferentes, como o sistema límbico e a medula espinhal. Este, atua na analgesia a nível espinhal, reduzindo a percepção da dor, através de inibição de neurotransmissores. Por fim, o receptor peptídico opioide delta (DOR), é principalmente encontrado no cérebro, atuando a nível cerebral, modulando a percepção da dor, também através da inibição de neurotransmissores.^{21,24}

Embora os três receptores (mu, kappa e delta) sejam responsáveis pela analgesia, atuando semelhantemente, estão distribuídos em diferentes estruturas e podem variar na ação sobre neurotransmissores diferentes. Apesar de todos serem receptores opioides, nem todo opioide atua sobre os três, visto que alguns possuem mais afinidade por um receptor específico, formando a ligação chave-fechadura, muito mais potente. Desta maneira, mostra-se importante conhecer as estruturas dos opioides utilizados na analgesia da dor crônica oncológica, visto que isto define a afinidade por cada receptor.²⁴

7.4 Estruturas moleculares dos principais opioides utilizados na analgesia da dor crônica em pacientes oncológicos e sua influência sob seus efeitos

A ação dos opioides, então, está diretamente ligada ao sistema chave - fechadura, uma vez que a variação de componentes e a estrutura da molécula, determina a afinidade pelo receptor específico. Conhecer as estruturas, permite maior clareza durante o acompanhamento laboratorial e a eficácia dos analgésicos prescritos para cada paciente. Já que cada organismo reage de uma maneira diferente aos medicamentos. A estrutura da morfina está mostrada na Figura 2.^{25,26}

Figura 2 - Estrutura química da Morfina



Fonte: PubChem disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5288826>

A morfina possui uma estrutura química bastante complexa, e possui a seguinte fórmula molecular: $C_{17}H_{19}NO_3$. Esta fórmula explica a quantidade de átomos de cada elemento presente na molécula. A morfina possui 17 carbonos, 19 hidrogênios 1 nitrogênio e 3 oxigênios. Sua nomenclatura IUPAC (Sistema de padronizado de nomes para compostos químicos) é: (4R, 4aR, 7S, 7aR, 12bS) -3-metil-2,4,4a, 7,7a, 13 -hexahidro-1H- 4,12 -metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-7,9 - diol.^{25,26,28}

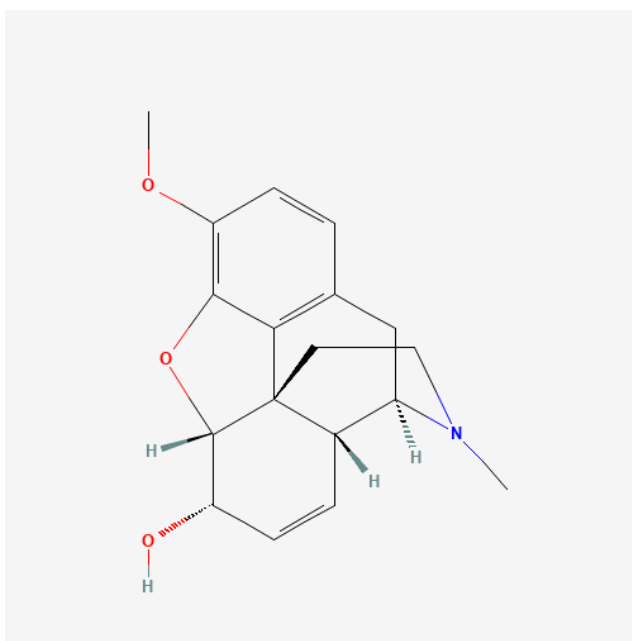
Trata-se de um alcaloide, que são compostos presentes em folhas, raízes ou cascas, o que define sua origem vegetal (papoula). É um opioide natural que possui afinidade pelos três receptores opioides, ligando-se preferencialmente aos receptores mu, o que se deve justamente por sua estrutura química. Por este motivo, é muito utilizada em casos de dor moderada a grave, o que ocorre frequentemente em casos

terminais de câncer. Os receptores mu, possuem conformação estrutural extremamente favorável à estrutura química da morfina, conferindo ao analgésico alta potência.^{27,28}

A codeína também é um opioide natural, com estrutura química semelhante à da morfina, diferencia-se por ter uma hidroxila substituída por uma metoxila. Essa pequena alteração estrutural resulta em menores chances de efeitos colaterais e aumento da biodisponibilidade. Possui a seguinte fórmula molecular: C₁₈H₂₁NO₃ e nomenclatura IUPAC: (4R,4aR,7S,7aR,12bS)-9-metoxi-3-metil-2,4,4a,7,7a,13-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7-ol. Também é amplamente utilizada no tratamento de dor crônica moderada em pacientes oncológicos.^{29,30}

Seu poder analgésico é revelado após a metabolização de primeira passagem no fígado, onde é convertida em morfina por conjugação da hidroxila na posição 6 da molécula com ácido glucurônico para formar o glucuronídeo codeína-6 (C6G) através das enzimas responsáveis, sendo elas: UDP-glucuronosiltransferase (UGT) 2B7 e 2B4, ocorre também a O-desmetilação em morfina através da enzima Citocromo P450 2D6 e a N-desmetilação em norcodeína através da enzima P450 3A4. Sua estrutura química está representada na Figura 3.^{29,30}

Figura 3 – Estrutura química da codeína



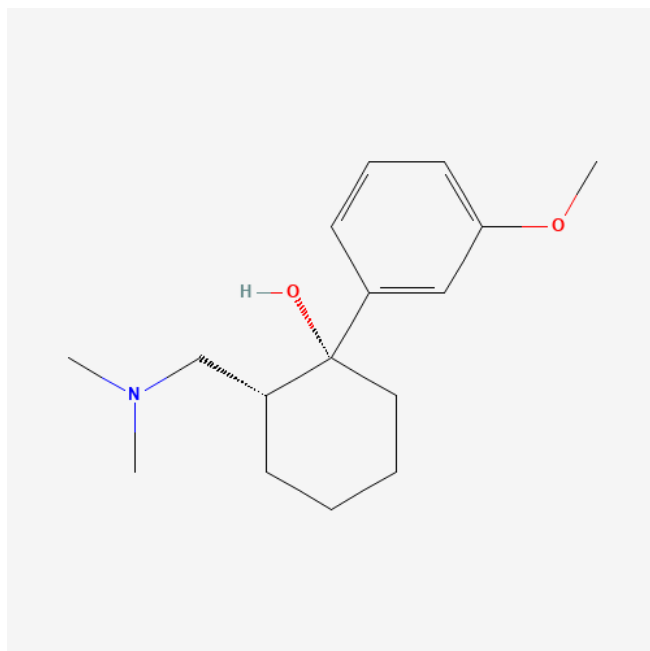
Fonte: PubChem disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284371#section=2D-Structure>

Outros medicamentos muito utilizados na analgesia da dor crônica em pacientes oncológicos são os opioides sintéticos como o tramadol, buprenorfina e tapentadol. O tramadol, é considerado na literatura como o primeiro opioide atípico descoberto. Ele age no organismo, modulando o sistema monoaminérgico, onde inibe a recaptação de noradrenalina e serotonina, nos terminais pré-sinápticos, e é esse diferente mecanismo de ação que lhe confere potência na analgesia, apesar de ser um agonista fraco para os receptores opioides μ (MOR).³¹

Destaca-se pela ação dupla que é capaz de desempenhar, o que lhe dá, vantagem. Possui estrutura química diferente da morfina e codeína, o que lhe torna um agonista fraco aos receptores, possibilitando que ele desenvolva também, suas funções monoaminérgicas. A fórmula molecular do tramadol é $C_{16}H_{25}NO_2$ IUPAC cis-(1R,2R)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)cicloexan-1-ol.^{31,32}

A figura 4, disposta abaixo, ilustra a estrutura química do Tramadol.

Figura 4 – Estrutura química do tramadol



Fonte: PubChem disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/33741#section=3D-Conformer>

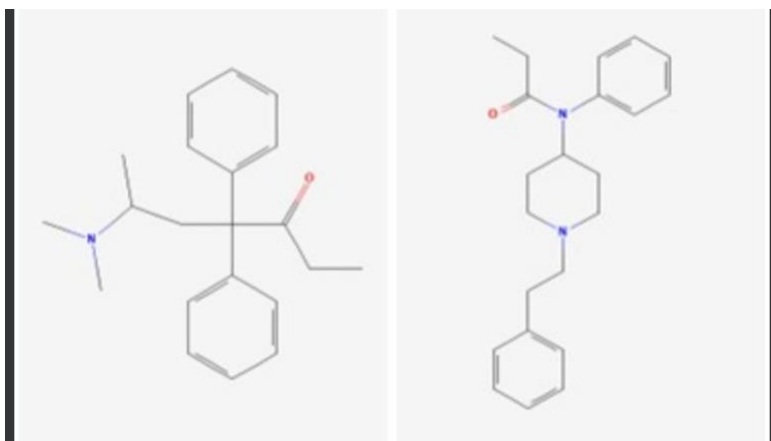
As estruturas químicas dos opioides sintéticos, possuem variações consideráveis. Cada alteração, lhes concede uma taxa de eficácia e mecanismo de ação diferentes. Assim como o tramadol, o tapentadol é considerado atípico, pois atua como um agonista fraco dos receptores opioides μ (MOR), mas tem um foco maior na inibição da recaptação de noradrenalina, com um efeito muito menor

sobre a serotonina. Possui sua fórmula molecular definida como: $C_{14}H_{23}NO$ e sua nomenclatura IUPAC é: 3-[(2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentan-3-il]fenol.^{33,34}

Apesar de encontrada como um dos medicamentos prescritos contra a dor crônica em pacientes oncológicos, a buprenorfina ou (1S,2S,6R,14R,15R,16R)-5-(ciclopropilmetil)-16-[(2S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il]-15-metoxi-13-oxa-5azahexaciclo[13.2.2.12,8.01,6.02,14.012,20]jicosa-8(20),9,11-trien-11-ol (IUPAC) é um agonista parcial dos receptores opioides μ (MOR) e antagonista dos receptores opioides kappa, isso significa que se liga aos receptores opioides desencadeando menos efeito e possuindo um efeito teto. Isso acontece porque o sistema chave-fechadura não funciona de forma tão eficaz neste caso. O efeito teto está relacionado à dosagem e representa um limite de ação, onde, mesmo com aumento da dose do fármaco, ele não irá ultrapassar o limite de efeito. A fórmula molecular da buprenorfina é: $C_{29}H_{41}NO_4$.^{35,36}

Para devida comparação de estruturas, a figura abaixo (Figura 5), ilustra as principais diferenças de estruturas do Tapentadol e da Buprenorfina.

Figura 5 – Estruturas químicas comparativas dos opioides sintéticos tapentadol e buprenorfina, respectivamente



Fonte: Adaptado de PubChem disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

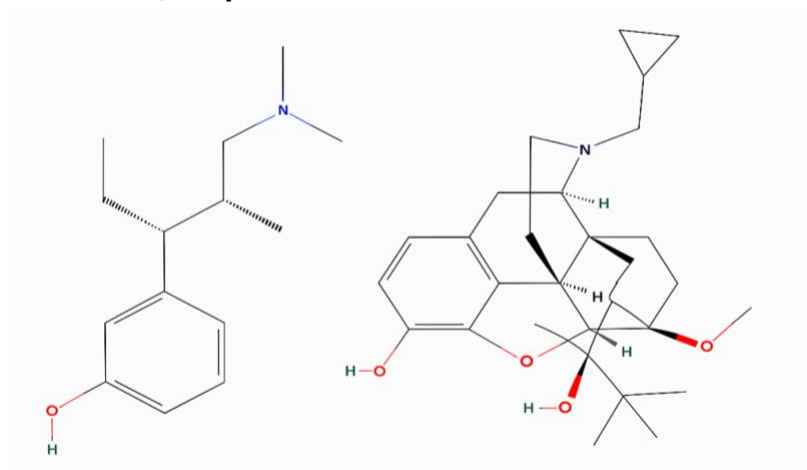
O fentanil é um potente agonista dos receptores opioides μ (MOR), destaca-se pelo maior tempo de meia-vida e eficácia, especialmente pela via transdérmica. Essa forma de administração é particularmente indicada para pacientes com insuficiência renal ou submetidos à diálise, pois garante liberação gradual e direta na corrente sanguínea, sem sobrecarregar os rins ou o fígado.^{35,37}

Quando os opioides de primeira escolha não são suficientes para o controle da dor, alternativas secundárias são consideradas. Este processo é denominado rotação

de opioides e é muito utilizado no manejo da dor. A estrutura molecular da metadona (Figura 6) é bem menos complexa que a da morfina, apesar de atuar sobre os mesmos receptores opioides (MOR). A metadona é um opioide sintético e, de acordo com estudos recentes, é opção de alternativa secundária em casos em que a morfina já não consegue mais desenvolver suas capacidades analgésicas de forma eficaz. Suas características farmacológicas são diferentes da morfina, lhe concedendo eficácia no papel de substituta. Sua estrutura molecular conta com 21 carbonos, 27 hidrogênios e 1 nitrogênio ($C_{21}H_{27}NO$). Sua nomenclatura IUPAC é: 6-(dimetilamino)-4,4-difenilheptan-3-ona.^{35,38}

Essa substituição torna-se possível pelas diferenças nas estruturas de cada medicamento, mostradas na figura abaixo (Figura 6).

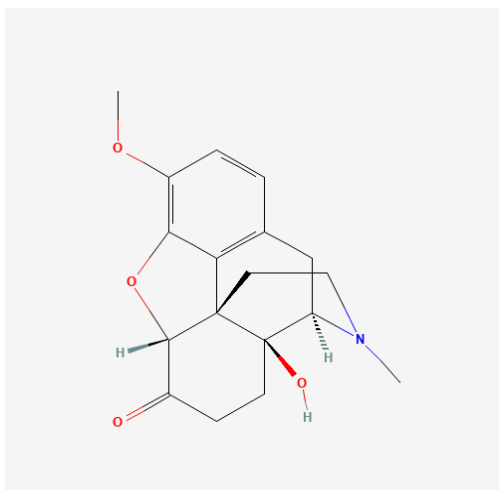
Figura 6 - Estruturas químicas comparativas dos opioides sintéticos fentanil e metadona, respectivamente.



Fonte: Adaptado de PubChem disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Além dos opioides naturais e sintéticos, a literatura também apresenta estudos sobre opioides semissintéticos, como a oxicodona e a hidromorfona, que também podem ser utilizados na analgesia da dor crônica em pacientes oncológicos. A oxicodona é derivada da tebaína (alcalóide), é um forte agonista dos receptores opioides Mu (MOR), também podendo ser utilizada para substituir a morfina em casos de perda da eficácia da medicação. Possui características farmacocinéticas favoráveis ao seu uso, como meia-vida curta, ou potencia duplicada em relação à morfina, por exemplo, o que a torna uma boa opção para pacientes oncológicos com dor crônica. Possui uma estrutura molecular específica, $C_{18}H_{21}NO_4$. Sua estrutura química, está representada na Figura 7.^{39,40}

Figura 7 – Estrutura química da oxycodona



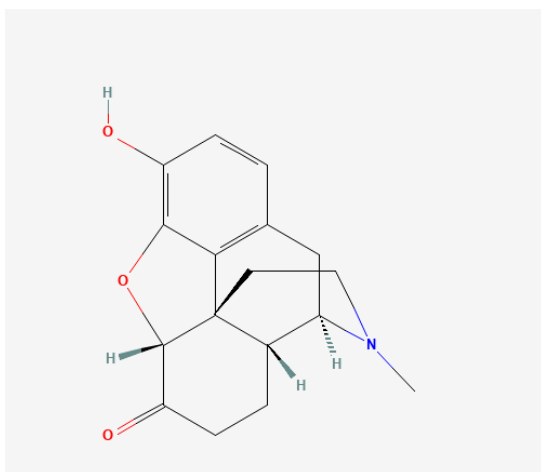
Fonte: PubChem disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284603#section=2D-Structure>

Além da estrutura química, a hidromorfona C₁₇H₁₉NO₃ se difere em potência analgésica da oxycodona se comparada à morfina. Estima-se que ela seja cerca de sete vezes mais potente, esta por sua vez, é indicada de acordo com a literatura, em casos em que o paciente não esteja recebendo nenhum outro tipo de tratamento com outros opioides. Possui uma tecnologia chamada OROS® pushpull™ que promove a sua liberação monofásica controlada, promovendo analgesia dose-dependente e de ação prolongada. Sofre ação do metabolismo de primeira passagem no organismo (que ocorre no fígado), e é excretada na urina.^{41,42}

Na figura abaixo (Figura 8), está ilustrada a estrutura química da Hidromorfona.

Figura 8 – Estrutura química da hidromorfona

Fonte: PubChem disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284570#section=2D-Structure>



[Structure](#)

8 EFEITOS ADVERSOS DO USO DE OPIOIDES

O manejo correto dos medicamentos é indispensável, considerando seus efeitos adversos e a alta capacidade alucinógena de algumas substâncias. Além disso, a eficácia do tratamento é desafiada por células tumorais com alterações em seu material genético, o que pode diminuir o potencial de ação dos medicamentos. Altas doses de medicação, trazem consigo riscos também elevados⁴³

O uso prolongado de opioides acarreta riscos graves e multifacetados, sendo o principal deles o desenvolvimento de Dependência e Abuso. A exposição crônica leva à tolerância, exigindo doses progressivamente maiores para o alívio da dor, e à dependência física, cuja interrupção resulta na severa Síndrome de Abstinência. Este quadro pode evoluir para o Transtorno por Uso de Opioide (vício), e aumenta o risco de *Overdose*, que pode causar depressão respiratória e morte. A Tabela 4 lista os principais efeitos adversos do uso de opioides.⁴³

Tabela 4 – Principais efeitos adversos dos opioides

Efeito Adverso	Constipação intestinal
	Náusea e vômito
	Sedação
	Depressão respiratória / hipoventilação
	Síndrome de abstinência
	Tolerância e dependência física

Fonte: Adaptado adaptado (2025), com base em: HENNEMANN-KRAUSE, L.; SPIEGEL, P. Utilização racional de opioides em dor. In: ALVES NETO, O. et al. Dor: princípios e prática.

8.1 Questões éticas e regulamentação da utilização e prescrição de opioides

Em face dos graves riscos e da complexidade de tratamento aqui detalhados, o foco migra da farmacologia para a bioética: Quais são os limites morais e as responsabilidades éticas que governam a administração de uma classe de medicamentos tão poderosa e perigosa?⁴³

No Brasil, existe uma alta taxa de utilização desta classe medicamentosa, a qual aumenta significativamente com o passar das décadas, destacando casos de pacientes oncológicos com dor crônica. Embora o país ainda apresente um consumo

inferior ao de nações desenvolvidas, como os Estados Unidos, essa disparidade não diminui a gravidade da preocupação. A disponibilização crescente desses medicamentos e drogas, muitas vezes sem a devida fiscalização, torna-se, portanto, uma questão de saúde pública e social alarmante.^{43,44}

Em 9 de Fevereiro de 1737, uma tentativa de regulamentação da distribuição destes medicamentos, foi iniciada, através de um Edital da Câmara de São Paulo. Este documento proibia a venda do opio por indivíduos que não fossem julgados capacitados, aqueles que não fossem médicos, cirurgiões ou boticários. Posteriormente, normativas foram sendo criadas para aprimorar ainda mais a regulamentação dos opioides, como a Portaria da Secretaria de Vigilância em saúde (SVS/MS) 344/98, a qual regulamenta a prescrição e venda dos psicofármacos. Além dela, surgiram outras na tentativa de garantir a segurança pública.^{43,44,45}

Em um organismo debilitado, como o caso de pacientes oncológicos, as chances de adquirir esses efeitos adversos são ainda maiores, deixando o tratamento da dor e da doença ainda mais complicado. Além dos riscos de dependência, manifestam-se Efeitos Colaterais Físicos Crônicos, notadamente a Constipação Crônica, de manejo complexo. Ocorre também Disfunção Endócrina, com supressão do eixo hormonal, que leva à redução da libido, disfunção sexual e fadiga. De forma paradoxal, pode surgir a Hiperálgia Induzida por Opioides (HIO), onde a própria medicação piora a sensibilidade à dor. Tais efeitos são complementados por Riscos Neuropsiquiátricos e Cognitivos, incluindo Comprometimento Cognitivo, agravamento de Transtornos de Humor como depressão e ansiedade, e sedação excessiva, que impacta a segurança e a qualidade de vida diária.^{43,44,45}

9 A CONTRIBUIÇÃO BIOMÉDICA NO MONITORAMENTO DA DOR CRÔNICA ONCOLÓGICA E NA UTILIZAÇÃO DE OPIOIDES

Nesse contexto, a contribuição biomédica tem se mostrado fundamental, tanto no monitoramento eficaz da dor, quanto na otimização da terapia com opioides, buscando equilibrar o alívio do sofrimento com a minimização dos riscos associados.⁴⁶

A biomedicina, por meio de testes laboratoriais, permite a monitorização da dor crônica oncológica pela análise de biomarcadores. Esses biomarcadores podem ser proteínas, genes ou outras moléculas que estão associadas ao processo inflamatório e à percepção da dor. Por exemplo, é possível verificar níveis elevados de citocinas

pró-inflamatórias que indicam a presença de inflamação e podem intensificar a dor, como mostra a tabela 5.

Tabela 5 - Principais características dos biomarcadores da dor e inflamação

Biomarcador	Natureza/Tipo	Função e Papel na Dor Crônica	Monitorização e Controle
TNF- α (Fator de Necrose Tumoral alfa)	Citocina Pró-inflamatória (Proteína)	Função: Potente mediador da inflamação e do sistema imunológico. Papel na Dor: Níveis elevados estão diretamente ligados ao aumento da dor e inflamação crônica, pois ativa vias de sinalização da dor.	Monitorização: Exames de sangue (plasma/soro) por técnicas como ELISA. Controle: Medicamentos biológicos anti-TNF- α (bloqueadores da citocina) que reduzem a inflamação e, conseqüentemente, a dor em doenças crônicas.
IL-6 (Interleucina-6)	Citocina Pró-inflamatória (Proteína)	Função: Principal regulador da resposta inflamatória aguda e crônica. Papel na Dor: Fortemente correlacionada com a intensidade da dor crônica e piora da qualidade de vida, pois estimula a cascata inflamatória.	Monitorização: Exames de sangue (plasma/soro). Controle: Terapia anti-IL-6 (como anticorpos monoclonais que bloqueiam seu receptor) usada em algumas doenças inflamatórias para reduzir a dor sistêmica.
Cortisol	Hormônio Esteróide (Hormônio do Estresse)	Função: Regula a resposta ao estresse, o metabolismo e a imunidade. Papel na Dor: Níveis cronicamente elevados (devido ao estresse persistente da dor) estão associados ao aumento da sensibilidade à dor, agravamento da inflamação e fadiga crônica.	Monitorização: Medição em sangue, saliva ou urina (para avaliar o ciclo circadiano do hormônio). Controle: Abordagem multidisciplinar para redução do estresse (TCC, meditação, exercícios leves) para reequilibrar o eixo HPA (Hipotálamo-Pituitária-Adrenal).
Beta-endorfina	Peptídeo Opioide (Neurotransmissor/Hormônio)	Função: É o analgésico natural do corpo ("morfina endógena"). Papel na Dor: Liberada em resposta à dor e ao estresse para se ligar aos receptores opioides no cérebro, bloqueando a transmissão dos sinais de dor e promovendo bem-estar.	Monitorização: Exames de sangue (plasma). Controle: Estimulação de sua liberação natural através de atividades como exercício físico aeróbico, acupuntura, relaxamento e riso, atuando como um mecanismo de alívio da dor não-farmacológico.

Fonte: adaptado (2025) de:Silva C, Pires B, et al. Avaliação bioquímica de mediadores inflamatórios na musculatura de ratos escolióticos submetidos a alongamento.

9.1 Principal marcador bioquímico da função renal

Quando se trata de um organismo como um todo, sabe-se que todas as estruturas que o compõem, trabalham juntas para sua sobrevivência. No caso do fígado e dos rins, não poderia ser diferente. Eles têm funções importantíssimas para manter a homeostase do corpo, como a desintoxicação e produção de proteínas (fígado) e na eliminação de substâncias tóxicas (rins), por exemplo. Nos pacientes oncológicos, essas funções podem ser afetadas pelo próprio câncer ou pelos tratamentos, como a quimioterapia.⁴⁸

Os marcadores bioquímicos podem ser substâncias ou enzimas, soltas no sangue. Dentre esses marcadores, um dos mais conhecidos é a creatinina, que se trata de um subproduto do metabolismo muscular e um importante biomarcador utilizado na avaliação da função renal. Ela é sintetizada no fígado, pâncreas e rins a partir de aminoácidos e transportada para os músculos esqueléticos, onde se inicia seu processo de metabolização.⁴⁸

Nos músculos, a creatina se liga a uma molécula de fosfato, formando a fosfocreatina, que serve como uma reserva de energia rápida essencial para as contrações musculares. A energia proveniente da hidrólise da fosfocreatina é utilizada para transformar a adenosina difosfato (ADP) em adenosina trifosfato (ATP), que é a principal molécula de energia celular. A partir da hidrólise da fosfocreatina, são liberados fosfato utilizado para ressintetizar o ATP e creatina no organismo, e é neste momento que a creatina se transforma em creatinina, um composto sem função biológica que deve ser excretado.^{48,49}

A creatinina é, portanto, liberada na corrente sanguínea de forma contínua e proporcional à massa muscular do indivíduo. Em casos de lesões musculares (como distensões, rupturas, traumas diretos, alguns tipos de câncer, tratamento quimioterápico ou exercícios muito intensos), as fibras musculares são danificadas. Essa lesão causa a liberação de grandes quantidades de creatinina, com outros componentes intracelulares, na corrente sanguínea. A rabdomiólise é a forma mais grave dessa condição, caracterizada pela destruição massiva das fibras musculares esqueléticas (necrose), resultando em um aumento significativo da creatinina plasmática.^{48,49}

A principal função da dosagem de creatinina é avaliar a capacidade de filtração dos rins, pois ela é completamente eliminada por esse órgão. A eliminação se inicia

com a filtração do sangue nos glomérulos (os filtros dos néfrons). A água e as substâncias de baixo peso molecular, incluindo a creatinina, passam do sangue para os túbulos renais. Nos túbulos, ocorre a reabsorção seletiva do que o corpo precisa (como água e glicose), enquanto a creatinina não é reabsorvida (ou é reabsorvida minimamente) e é, então, excretada na urina. Como a creatinina é eficientemente filtrada, seus níveis no sangue (obtidos por um exame bioquímico simples) são inversamente proporcionais à Taxa de Filtração Glomerular (TFG). Desse modo, a elevação dos níveis de creatinina indica que os rins podem não estar funcionando adequadamente. A tabela 6, estão os valores médios de referência da creatinina. Vale ressaltar, que estas referências podem sofrer alterações de acordo com o laboratório.^{48,49}

Tabela 6 – Valores de referência (aproximados) da creatinina. Os valores normais de creatinina plasmática podem variar ligeiramente entre laboratórios, sendo que a massa muscular influencia os resultados. Abaixo um comparativo entre gêneros.

Homens	0,6 a 1,3 mg/dL
Mulheres	0,6 a 1,1 mg/dL

Fonte: adaptado (2025) baseado em: Barreto ML, et al. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde.

9.2 Principais marcadores hepáticos

Embora a creatinina seja um marcador renal, o fígado é fundamental, pois é um dos principais órgãos responsáveis pela síntese da creatina, a precursora da creatinina. Além disso, a avaliação da função hepática é crucial, especialmente quando há suspeita de condições sistêmicas que afetam múltiplos órgãos, como o câncer. Existem diversos marcadores hepáticos conhecidos na literatura que são diariamente acompanhados em laboratório, para a avaliação da função hepática.⁴⁹

Na bioquímica, os marcadores podem ser divididos em dois grupos, onde um se subdivide, visto que a região do fígado lesada rege o marcador que estará aumentado no sangue. O primeiro grupo, composto pelas bilirrubinas, albuminas e tempo de protrombina, pode ser denominado de marcadores da função hepática. A bilirrubina, pigmento da degradação da hemoglobina, é utilizada para avaliar a capacidade do fígado de processar e excretar bilirrubina, sendo um indicador de icterícia e problemas de fluxo biliar. A eliminação da bilirrubina ocorre quando sai do fígado passando pelos canais biliares e saindo do corpo com as fezes.⁴⁹

A albumina é uma proteína importante, responsável pelo transporte de várias substâncias pelo corpo, como os ácidos graxos ou medicamentos, por exemplo. Também é sintetizada pelo fígado e seu aumento no sangue depende de vários fatores. Em um paciente oncológico, pode sugerir desidratação, o que pode induzir uma concentração maior da proteína no plasma.⁴⁹

O tempo de protrombina é um biomarcador que avalia a função hepática e a capacidade de coagulação do sangue. O teste realizado, avalia o tempo que o sangue leva para formar um coágulo. Este é um processo natural do corpo que evita hemorragias. Tem relação com função hepática, pois o fígado é o principal responsável pela produção dos fatores de coagulação.⁴⁹

Como já mencionado, os componentes do segundo grupo podem ser divididos em dois subgrupos. As lesões hepáticas podem acontecer em regiões distintas ao redor do fígado, como as que danificam os hepatócitos diretamente. Assim, a grande liberação de enzimas intracelulares como aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), na circulação indica um dano as células do fígado, que pode ser causado por inflamação ou necrose.⁴⁹

Além das enzimas intracelulares, outros marcadores que podem ser utilizados para avaliar a função hepática muito comuns, são a fosfatase alcalina (FA) e gama-glutamil transferase (Gama GT). Essas são enzimas de membrana que indicam principalmente colestase (dificuldade do fluxo da bile).⁴⁹

10 AÇÃO DOS OPIOIDES NOS SISTEMAS RENAL E HEPÁTICO

A relação entre os opioides e os marcadores hepáticos e renais é essencialmente farmacocinética, ou seja, como o corpo (fígado e rins) lida com essas substâncias e como a disfunção desses órgãos afeta a segurança e a eficácia do medicamento. Esta relação é crucial na prática clínica, pois a toxicidade dos opioides é frequentemente causada pela sua acumulação devido à falha de um ou de ambos os órgãos.^{48,49}

10.1 Conexão com os Marcadores renais (rins)

Os rins são a via principal de excreção dos opioides e dos seus metabólitos, sejam eles formados no fígado ou não. Os marcadores renais (como Creatinina, Ureia e

Cistatina) são cruciais em situações de risco de acumulação e toxicidade, onde a acumulação dos metabólitos é o principal risco em pacientes com insuficiência renal, cuja capacidade de filtração (TFG, estimada pela Creatinina) está comprometida. No caso da morfina, seu metabólito ativo (morfina-6-glicuronídeo) é eliminado quase exclusivamente pelos rins. Na insuficiência renal (creatinina elevada), este metabólito acumula-se, resultando em toxicidade do Sistema Nervoso Central, incluindo sedação profunda, mioclonias (espasmos musculares) e depressão respiratória.^{48,39,50,51}

Desta maneira, há a necessidade de ajuste de dose em casos que se a depuração da creatinina (TFG) indicar insuficiência renal, a dose do opioide deve ser reduzida ou o intervalo entre as doses prolongado para evitar a acumulação tóxica dos metabólitos. Os opioides como o Fentanil e a Buprenorfina são geralmente considerados mais seguros em caso de disfunção renal porque os seus metabólitos são inativos ou a sua eliminação é menos dependente dos rins, mas o monitoramento da creatinina continua essencial. A principal utilidade clínica dos marcadores renais é que eles orientam o ajuste de dose dos opioides.^{48,49,50,51}

10.2 Conexão com os biomarcadores hepáticos (Fígado)

O fígado é o principal local de metabolismo da maioria dos opioides. Os marcadores hepáticos (como ALT, AST, Bilirrubinas e TP/RNI) são importantes para três motivos principais, como a biotransformação do medicamento. A maioria dos opioides (como Morfina, Tramadol e Oxycodona) é convertida no fígado por enzimas (principalmente do sistema Citocromo P450) em metabólitos que podem ser ativos ou inativos. Se o fígado falhar (Transaminases elevadas ou TP/RNI prolongado), metabolismo do opioide é lento. Isso leva ao aumento da concentração do fármaco original na corrente sanguínea, prolongando os seus efeitos e aumentando o risco de efeitos adversos (como sedação excessiva e depressão respiratória).^{49,40,51}

Ocorre também a formação de metabólitos onde alguns opioides são pró-drogas ou produzem metabólitos muito ativos (como a morfina, que é metabolizada em morfina-6-glicuronídeo, que é dez vezes mais potente). Se o fígado não conseguir processar o fármaco de forma eficiente, a proporção de metabólitos ativos pode ser afetada, alterando a resposta clínica.^{50,51}

A toxicidade hepática por opioides pode ocorrer em casos raros ou com o uso crônico de altas doses, levando a estresse oxidativo e lesão celular. Isso pode elevar

os níveis de transaminases no sangue. Em alguns casos, pode haver espasmo do esfíncter de Oddi, simulando uma obstrução biliar, elevando os marcadores de colestase, como fosfatase alcalina (FA) e gama glutamil transferase (Gama GT).^{50,51}

Em resumo, os marcadores hepáticos e renais não apenas sinalizam doenças nestes órgãos, mas são ferramentas essenciais para prever a farmacocinética de um opioide e garantir a segurança do paciente oncológico com dor crônica, por meio da prescrição ajustada. Diante dos dados apresentados e discutidos, fica evidente a importância da atuação biomédica no monitoramento da dor e inflamação em pacientes oncológicos. Com base nisso, partimos para as nossas considerações finais.^{50,51}

11 CONCLUSÃO

Em face dos desafios apresentados, a prescrição de opioides para o manejo da dor crônica em pacientes oncológicos exige extremo rigor e atenção profissional. É crucial que o equilíbrio entre o alívio eficaz da dor e a prevenção dos riscos de dependência e overdose seja mantido. A humanização do cuidado é, portanto, primordial, transformando a administração do medicamento em um ato de responsabilidade ética e acompanhamento contínuo.

Nesse contexto de finitude, onde o tempo restante é incerto, amenizar o sofrimento dos indivíduos acometidos torna-se um imperativo de dignidade e um ato de profunda empatia. A qualidade de vida do paciente deve ser priorizada. Para tanto, o conhecimento aprofundado sobre os opioides incluindo seus mecanismos de ação, efeitos adversos e as nuances de seu potencial de risco e benefício é fundamental e indispensável. Somente a combinação de conhecimento técnico e sensibilidade humana pode auxiliar na difícil tarefa de promover um alívio eficaz da dor com a máxima segurança possível. Além disso, a biomedicina através de diferentes tipos de teste laboratoriais que monitoram os biomarcadores da dor e inflamação, permite a personalização do tratamento com opioides, ajustando as doses de acordo com as necessidades de cada paciente.

Dessa forma, esta revisão contribui significativamente com a literatura ao evidenciar pontos cruciais sobre a farmacologia e o manejo de medicamentos de alta potência, como os opioides. Além disso, o estudo lança luz sobre os desafios inerentes à administração dessas substâncias em organismos já debilitados pelo câncer, destacando uma população de pacientes que, em virtude de sua vulnerabilidade, merece atenção e protocolos de cuidado aprimorados por parte dos profissionais de saúde e das políticas públicas. A biomedicina, com seu conhecimento em diagnóstico e monitoramento biomédico, é fundamental para o completo entendimento desses desafios e para a definição de estratégias de cuidado mais eficazes e seguras. Nesse contexto, a continuidade dos estudos visando aprimorar o monitoramento da dor e inflamação em pacientes oncológicos é de fundamental importância.

12 REFERÊNCIAS

1. Guembarovski, Roberta Losi, and Ilce Mara de Syllos Cólus. "Câncer." *Genética Na Escola*, vol. 3, no. 1, 12 Mar. 2008, pp. 4–7. Disponível em: <https://doi.org/10.55838/1980-3540.ge.2008.48>. Accessed 26 Oct. 2022.
2. Messias, Catia Regina, et al. "Dor Crônica, Depressão, Saúde Geral E Suporte Social Em Pacientes Fibromiálgicos E Oncológicos." *Revista Psicologia E Saúde*, 26 Feb. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.20435/pssa.vi.819>. Accessed 26 Nov. 2021.
3. Duarte DF. Opium and Opioids: a Brief History. *Revista Brasileira de Anestesiologia* [Internet]. 2005 Feb;55(1). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S003470942005000100015&script=sci_arttext&lng=en
4. ennemann-Krause L. Aspectos práticos da prescrição de analgésicos no dor do câncer. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (TÍTULO NÃO-CORRENTE)* [Internet]. 2025 [citado em 15 de outubro de 2025];11(2). Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/revistahupe/article/view/8941>
5. Kraychete DC, Garcia JBS, Siqueira JT, Grupo de Especialistas. Recommendations for the use of opioids in Brazil: Part IV. Adverse opioid effects. *Rev Dor*. 2014;15(2):99-107. Disponível em:
6. Lima MAG de, Trad L. Dor crônica: objeto insubordinado. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos* [Internet]. 1º de março de 2008;15:117–33. Disponível em: <https://www.scielo.br/hcsm/a/5KDYHhL6m7SjCXnm6mPt3s/?lang=pt>
7. De U, Paulo S, De F, Farmacêuticas C, Ribeiro Da Silva B. 2024. Disponível em: https://bdta.abcd.usp.br/directbitstream/510d40ef-a2e7-4e98-93d1-099ebc9e9d0e/TCC_Beatriz_Ribeiro_da_Silva.pdf
8. Silva JA da, Ribeiro-Filho NP. Avaliação psicofísica da percepção de dor. *Psicologia USP*. 25 de março de 2011;22(1):223–63. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/psp/a/qcS5kqbXDyNxMFJFqtsbrVD/?format=pdf&lang=pt>
9. Manual de Cuidados Paliativos ANCP Ampliado e atualizado 2ª edição [Internet]. Disponível em: https://paliativo.org.br/biblioteca/09-09-2013_Manual_de_cuidados_paliativos_ANCP.pdf#page=113
10. DE SÁ BRANCO, Fernanda et al. PREVALÊNCIA DE DOR CRÔNICA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS DE UM HOSPITAL NO SUL DE SANTA CATARINA. *Scientia Medica*, v. 34, n. 1, p. e45771-e45771, 2024. Disponível em: <https://puhrs.emnuvens.com.br/scientiamedica/article/view/45771>
11. 1.de N, INCA, Silva, Teixeira LA, Fonseca CO. De doença desconhecida a problema de saúde pública: o INCA e o controle do câncer no Brasil. *Incagovbr* [Internet]. 2025; Available from: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/10856>
12. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Data de acesso: 06/11/2025. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>
13. Machado EF. *Biologia molecular e celular* [recurso eletrônico]. Curitiba: Contentus; 2021. 120 p. Disponível em: <https://plataforma.bvirtual.com.br/Leitor/Loader/219935/pdf/93>. Acesso em: 13 out. 2025. Disponível em: <https://portal.ifce.edu.br/documents/11553/ppc-engenharia-de-aquicultura.pdf>
14. Weba D. O efeito da inflamação crônica na carcinogênese e na progressão tumoral. *Uniceubr* [Internet]. 2024 [citado em 14 de novembro de 2025]; Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/17669> Cruvinel W de M, Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS de, Silva NP da, et al. Sistema imunitário: Parte I.

15. Fundamentos da imunidade inata com ênfase em mecanismos moleculares e celulares de resposta inflamatória. *Revista Brasileira de Reumatologia*. Agosto de 2010;50(4):434–47. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/QdW9KFBP3XsLvCYRJ8Q7SRb/>
16. Sanar R. Resumo sobre inflamação aguda: componentes, sinais e sintomas e mais [Internet]. Sanarmado. 2023. Disponível em: <https://sanarmed.com/resumo-sobre-inflamacao-aguda-componentes-sinais-e-sintomas-e-mais>
17. da A, Eduardo B, Paiva EV, Dutra T, Cruz, Santoro DM, et al. LEVANTAMENTO DO PERFIL DO BIOMÉDICO DURANTE A GRADUAÇÃO E NO MERCADO DE TRABALHO ATUAL: PROJETO INTERDISCIPLINAR DE CURSO. *Revista Brasileira de Desenvolvimento* [Internet]. 1º de janeiro de 2020;6(8):60509–17. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/15346>
18. da A, Eduardo B, Paiva EV, Dutra T, Cruz, Santoro DM, et al. LEVANTAMENTO DO PERFIL DO BIOMÉDICO DURANTE A GRADUAÇÃO E NO MERCADO DE TRABALHO ATUAL: PROJETO INTERDISCIPLINAR DE CURSO. *Revista Brasileira de Desenvolvimento* [Internet]. 1º de janeiro de 2020;6(8):60509–17. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/15346>
19. ARAÚJO, Marcelo Ribeiro; MOREIRA, Fernanda Gonçalves. Histórias das drogas. In: SILVEIRA, Dartiu Xavier; MOREIRA, Fernanda Gonçalves, organizadores. *Panorama atual de drogas e dependências*. São Paulo: Editora Atheneu; 2006. p. 9-14. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Fernanda-Moreira-8/publication/230824004_Panorama_Atual_de_Drogas_e_Dependencias/links/60213b9792851c4ed55810c8/Panorama-Atual-de-Drogas-e-Dependencias.pdf
20. Duarte D.F. Ópio e opioides: uma breve história. *Revista Brasileira de Anestesiologia* [Internet]. Fevereiro de 2005;55(1). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-70942005000100015&script=sci_arttext&tlng=en
21. Martins RT, Almeida DB, Monteiro FM, Kowacs PA, Ramina R. Receptores opioides até o contexto atual. *Rev Dor*. 2012;13(1):75-9. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/4CvfRBwPvFNJdsFQmdRpqVJ/?format=pdf&lang=pt>
22. Vieira C, Brás M, Fragoso M. [Opioides para dor oncológica e seu uso em condições particulares: uma revisão narrativa]. *Acta Medica Portuguesa* [Internet]. 31 de maio de 2019 [citado em 5 de agosto de 2020];32(5):388–99. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166900/>
23. Sampaio SG dos SM, Motta LB da, Caldas CP. Rodízio de Opioides: uma Análise Descritiva. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2021, 22 de fevereiro;67(2). DOI/Link: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2021v67n2.1179>
24. Gomes K, Bezerra D, Francisca, Da D, Barreto S, Carvalho J, et al. HIPERALGESIA INDUZIDA POR OPIOIDES: UMA REVISÃO [Internet]. Disponível em: https://www.editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2018/TRABALHO_EV108_MD1_S_A3_ID738_11052018180547.pdf
25. Gelbrich T, Braun DE, Griesser UJ. Polimorfo estável da morfina. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* [Internet]. 5 de dezembro de 2012 [citado em 18 de dezembro de 2020];69(Pt 1):o2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3588323/>
26. Gelbrich T, Braun DE, Griesser UJ. Polimorfo estável da morfina. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* [Internet]. 5 de dezembro de 2012 [citado em 18 de dezembro de 2020];69(Pt 1):o2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3588323/>
27. Francisco S. Biologia computacional e bioquímica quântica dos opioides: descrição comparativa das interações intermoleculares do Fentanil e da Morfina ligadas ao receptor μ -

28. opioide. Repositórioufcb [Internet]. 2024 [citado em 14 de novembro de 2025]; Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/78287>
29. Fogaça, Jennifer Rocha Vargas. "Constituição Química e Efeitos da Morfina"; Brasil Escola. Disponível em: <https://brasilecola.uol.com.br/quimica/constituicao-quimica-efeitos-morfina.htm>. Acesso em 01 de novembro de 2025.
30. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA), Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 5288826, Morfina; [citado em 01 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Morphine>
31. de D, CAROLAINE E, CAMILA G, VENTURA S, DE R. A IMPORTANCIA DA ESTRUTURA QUÍMICA DA CODEÍNA PARA SUA ATIVIDADE FARMACOLOGICA. Mostra de Inovação e Tecnologia São Lucas (2763-5953) [Internet]. 2022 [citado em 01 de novembro de 2025];3(2). Disponível em: <https://periodicos.saolucas.edu.br/mit/article/view/2052>
32. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA), Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 5284371, Codeína; [citado em 14 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Codeine>
33. Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. Expert Opin Drug Discov. 2017;12(10):937-52. doi: 10.1080/17460441.2017.1377697. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/17460441.2017.1377697>
34. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA), Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 33741, Tramadol; [citado em 03 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tramadol>
35. Langford RM, Knaggs R, Farquhar-Smith P, Dickenson AH. Is tapentadol different from classical opioids? A review of the evidence. Br J Pain. 2016;10(4):217–21. doi: 10.1177/2049463716657363. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5102094/pdf/10.1177_2049463716657363.pdf
36. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA), Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 33741, Tramadol; [citado em 03 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tramadol>
37. Carvalho RT, Parsons HA, organizadores. Manual de cuidados paliativos ANCP: ampliado e atualizado [Internet]. 2ª ed. Porto Alegre: Sulina; 2012 [citado 2025 nov 14]. Disponível em: https://avaonco.paginas.ufsc.br/files/2016/08/09-09-2013_Manual-de-cuidados-paliativos_ANCP.pdf
38. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA), Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 644073, Buprenorfina; [citado em 15 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Buprenorphine>
39. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA), Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 3345, Fentanil; [citado em 15 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fentanyl>
40. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA), Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 4095, Metadona; [citado em 15 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methadone>
41. Santos L de P, Fontoura LHM, Silva SFA, Santos ALB, Tanajura GLC, Cunha GC, et al. Manejo seguro de opioides usados no cuidado paliativo: revisão narrativa. Revista Eletrônica

42. Acervo Saúde. 10 de junho de 2021;13(6):e7665. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/7665>
43. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA), Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 5284603, Oxidodona; [citado em 03 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxycodone>
44. Brasileira Para O Estudo Da Dor S. ARTIGO DE REVISÃO. Reverendo Dor [Internet]. 2010 [citado em 03 de novembro de 2025];11(1):68–73. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/upload/S/1806-0013/2010/v11n1/a1502.pdf>
45. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA), Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 5284570, Hidromorфона; [citado em 03 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydromorphone>
46. Hennemann-Krause L. Aspectos práticos da prescrição de analgésicos na dor do câncer. **Rev Hosp Univ Pedro Ernesto**. 2012;11(Abr/Jun):p. 12-32. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/revistahupe/article/view/8928/6833>
47. Piovezan, Marcelo, et al. "Uso e prescrição de opioides no Brasil: revisão integrativa." *BrJP* 5 (2022): 395-400. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/Jm6K9zDwJtH64GFkX5BNbhg/?format=pdf&lang=pt>
48. Calônego, Marco Antônio Marchetti. "Dificuldades sociais, legais e burocráticas para prescrição de opioides." (2020). <https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/aa274cc2-3470-4f72-9e9c-3c23e69c19b5/content>
49. Santos RA. Estratégias terapêuticas no tratamento da dor crônica: uma genealogia da Clínica da Dor [Dissertação na Internet]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2009 [citado 2025 nov 04]. Disponível em: <https://www.bdt.uerj.br:8443/handle/1/4189>
50. Silva C, Pires B, Vianna L, Hildebrand N, Junior L, Marquez T. AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS NA MUSCULATURA DE RATOS ESCOLIÓTICOS SUBMETIDOS A ALONGAMENTO. *Medicina Personalizada: Genética e Inovações no Tratamento de Doenças* [Internet]. 2025 [citado em 05 de novembro de 2025];60–71. Disponível em: <https://downloads.editoracientifica.com.br/articles/241118270.pdf>
51. Dalton R. Creatinina sérica e taxa de filtração glomerular: percepção e realidade. **J Bras Patol Med Lab** [Internet]. 2011 [citado 2025 nov 10];47(6):613-6. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/KXTcCK5cT3BJMsdMyBVnLdR/?format=pdf&lang=pt>
52. Sodré FL, Costa JCB, Lima JCC. Avalia o da fun o e da lesão renal: um desafio laboratorial. **J Bras Patol Med Lab** [Internet]. 2007 out;43(5):329-37 [citado 2025 nov 14]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/r8wxfrYpxXrpbKdGwSqNBC/?format=pdf&lang=pt>
53. Jesus GDC, Sousa HHBA, Barcelos RDS. Principais patologias e biomarcadores das altera es hepáticas. **Estudos** [Internet]. 2014 jul/set;41(3):525-37 [citado 2025 nov 14]. Disponível em: <https://seer.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/view/3597>
54. Vieira C, Brás M, Fragoso M. Opióides na dor oncológica e o seu uso em circunstâncias particulares: uma revisão narrativa. **Acta Med Port** [Internet]. 2019 Mai;32(5):388-399 [citado 2025 nov 14]. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.10500>

Referências utilizadas nas figuras:

Figura 1 – Sinais cardeais da inflamação: Universidade Federal de Minas Gerais. Módulo II - Fundamentos de Biomedicina: Inflamação – Reação dos tecidos às agressões. Sinais Locais, Gerais e Especiais [Material Didático Online]. Belo Horizonte: UFMG; [Ano da publicação] [citado 2025 nov 1]. Disponível em: <https://www.biomaterial.com.br/inflama/sinais.html>

Figura 2 – Estrutura química da Morfina: PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA), Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 5288826, Morfina; [citado em 15 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Morphine>

Figura 3 – Estrutura química da codeína - PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA), Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 5288826, Morfina; [citado em 15 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Morphine>

Figura 4 – Estrutura química do tramadol : PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA), Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 33741, Tramadol; [citado em 15 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tramadol>

Figura 5 - estruturas químicas comparativas dos opioides sintéticos tapentadol e buprenorfina, respectivamente: PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA), Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 33741, Tramadol; [citado em 15 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tramadol> PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA), Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 644073, Buprenorfina; [citado em 15 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Buprenorphine>

Figura 6 - estruturas químicas comparativas dos opioides sintéticos o fentanilo e a metadona: PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA), Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 3345, Fentanil; [citado em 15 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fentanyl> PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA), Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 4095, Metadona; [citado em 15 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methadone>

Figura 7 - estrutura química da oxycodona: PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA), Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 5284603, Oxycodona; [citado em 15 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxycodone>

Figura 8 - estrutura química da hidromorfona: PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EUA), Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 5284570, Hidromorfona; [citado em 15 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydromorphone>

Referências utilizadas nas tabelas

Tabela 1 – Diferenças entre células saudáveis e tumorais: Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9

Tabela 2 - Características e receptores do ópio: Duarte D.F. Ópio e opioides: uma breve história. *Revista Brasileira de Anestesiologia* [Internet]. Fevereiro de 2005;55(1). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-70942005000100015&script=sci_arttext&lng=en

Tabela 3 - Biodisponibilidade dos opioides administrado por via oral: HENNEMANN-KRAUSE, L.; SPIEGEL, P. Utilização racional de opioides em dor. In: ALVES NETO, O. et al. *Dor: princípios e prática*. Porto Alegre: Artmed, 2009. p.1086-1100. (Disponível em: *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v.11, n.2, 2012.)

Tabela 4 - Principais características dos biomarcadores da dor e inflamação: 1. Silva C, Pires B, Vianna L, Hildebrand N, Junior L, Marquez T. AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS NA MUSCULATURA DE RATOS ESCOLIÓTICOS SUBMETIDOS A A LONGAMENTO. *Medicina Personalizada: Genética e Inovações no Tratamento de Doenças* [Internet]. 2025;60–71. Disponível em: <https://downloads.editoracientifica.com.br/articles/241118270.pdf>

Tabela 5 - valores de referência (aproximados) da creatinina: Barreto ML, Aquino EML, Barreto SM, Machado ÍE, de Magalhães FMS, Lima-Costa MF. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. **Rev Bras Epidemiol** [Internet]. 2019;22(Supl 2):e190010.SUPL.2 [citado 2025 nov 14]. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rbepid/2019.v22suppl2/E190010.SUPL.2/>