



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

A AÇÃO DA MORFINA COMO ANALGÉSICO OPIÓIDE, SUA LIGAÇÃO COM O VÍCIO E COMO SUBSTITUÍ-LA: UMA REVISÃO SISTÊMICA DA LITERATURA

*¹Beatriz Melo de Almeida, ¹Eduardo Edésio Carvalho Panta, ¹Gustavo Henrique de Lima Pereira, ¹Jéssica Soares Couto Barbosa, ¹Hilton Cardoso Arruda Macedo, ¹Lívia Hastenreiter e Melo Batalha, ¹Luísa Ferraz Borbas Torres, ¹Pedro Carvalho Guimarães, ²Brisa Emanuelle Silva Ferreira and ³Lucas Ferreira Alves

¹Discentes da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais; ²Professora Adjunta do Centro Universitário de Belo Horizonte; ³Professor adjunto da faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais e do Centro Universitário UNA

ARTICLE INFO

Article History:

Received 17th September, 2022

Received in revised form

29th September, 2022

Accepted 27th October, 2022

Published online 30th November, 2022

KeyWords:

Morfina, Vício, Opióides, Dor e AT-121.

ABSTRACT

Introdução: Classificamos como analgésico opióide todos aqueles medicamentos derivados do ópio, um extrato do suco da papoula (*Papaver somniferum*) que contém morfina e substâncias alcaloides relacionadas. A morfina, inicialmente descoberta pelo alemão Friedrich Sertürner no século XIX, foi utilizada durante anos como sendo o principal tratamento para dores, uma vez que se apresentava como medicamento mais eficaz perante uma escassa disponibilidade de fármacos. No entanto, a partir de 1839, durante a Guerra do Ópio, foi observado um crescente número de dependentes químicos dessa substância, ressaltando os possíveis efeitos negativos de sua frequente utilização. Embora, na atualidade, tal informação seja indubitável, o vício causado pelo uso desse fármaco ainda é um problema na saúde pública, carecendo de alternativas mais seguras para o ideal desse tratamento. **Objetivo:** Correlacionar o efeito analgésico da morfina e o vício provocado por ela à possibilidade de substituição desse medicamento. **Metodologia:** Essa é uma revisão sistemática da literatura feita por meio das bases de dados digitais Portal Capes, Scielo e PubMed. Foram encontrados 52 artigos pela busca dos seguintes descritores em ciências da saúde (DeCS): “morfina”, “abuso de opióides”, “vício”, “prazer” e “AT-121”. Dentre os artigos, foram selecionados 21 para análise dos resultados e construção da pesquisa de dados, a partir dos seguintes critérios: artigos publicados a partir de 2004 e nos idiomas inglês, português e espanhol. **Discussão:** A morfina é um fármaco composto por dois anéis planares associados a duas estruturas alifáticas em anel. Quando relacionada à função opióide, os grupamentos hidroxila livres no anel benzênico são suas principais estruturas, dado que é a partir de suas substituições que formam-se as variantes deste medicamento. Ela possui seu mecanismo de ação baseado na alteração do funcionamento bioquímico do transporte ativo na membrana neuronal, denominada bomba de sódio e potássio. No transporte, esse fármaco age diretamente abrindo os canais de sódio, além de inibir a abertura dos canais de cálcio, ao ligar os receptores opióides às proteínas G inibitórias. Dessa forma, a morfina promove uma hiperpolarização das membranas relacionadas à diminuição da excitabilidade neuronal, o que, conseqüentemente, influencia na transmissão de impulsos nociceptivos causando analgesia. Porém, apesar dos benefícios explícitos desse medicamento no tratamento inibitório da dor, seu uso pode provocar dependência química nos usuários, dado que, com seu uso, assim como de todos os opióides, ocorre um aumento na quantidade de dopamina no sistema límbico e, principalmente, um aumento na liberação desse neurotransmissor gerando uma síndrome da abstinência na interrupção da sua administração. Para burlar esse aumento na quantidade de dopamina e não causar dependência do medicamento, algumas alternativas já estão em estudo e devem estar disponíveis para uso clínico dentro de alguns anos, como o AT-121 que está sendo estudado nos Estados Unidos e tem efeitos maiores na redução de dor comparando com a morfina, já que além de agirem nos receptores opióides mu (MOP), como faz a morfina, esse medicamento também age nos receptores de peptídeo FQ nociceptina / orfanina (NOP), onde tem se mostrado que a ação em conjunto nesses receptores tem causado aumento dos efeitos analgésicos e diminuição dos efeitos de dependência dos opióides; além disso, outro medicamento que está sendo desenvolvido no Brasil pelo instituto Butantã é a Crotalfina, que além de agir nos receptores mu, kappa e delta como os opióides, também age nos receptores canabinoide CB1 e CB2 e diminui a liberação de interleucina-6 aumentando ainda mais a eficácia analgésica em comparação com os opióides. **Conclusão:** A morfina, apesar de ser um ótimo analgésico em diversas ocasiões, possui um grande poder de sedução, pode causar dependência e ser responsável pelo desenvolvimento de doenças graves passíveis de evoluir para óbito. Nesse sentido, conclui-se que são necessários estudos e pesquisas científicas que associam o efeito terapêutico à dependência causada pelo uso da morfina, com objetivo de alcançar uma alternativa menos arriscada para tratamentos imprescindíveis ao uso deste opióide. Portanto, como plausível alternativa de permanecer com o benefício da morfina para pacientes que a necessitam, sem que haja o possível risco de vício por tal, cabe a análise de medicamentos alternativos que, por meio da atuação associada de receptores, acarreta o mesmo efeito analgésico de tão maléfica, porém eficiente, droga.

*Corresponding author:

Beatriz Melo de Almeida

Copyright©2022, Beatriz Melo de Almeida. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Beatriz Melo de Almeida, Eduardo Edésio Carvalho Panta, Gustavo Henrique de Lima Pereira, Jéssica Soares Couto Barbosa, Hilton Cardoso Arruda Macedo et al, 2022. “A ação da morfina como analgésico opióide, sua ligação com o vício e como substituí-la: uma revisão sistêmica da literatura”, International Journal of Development Research, 12, (11), 60145-60149.

INTRODUCTION

Classificamos como analgésico opióide todos aqueles medicamentos derivados do ópio, um extrato do suco da papoula (*Papaver somniferum*) que contém morfina e substâncias alcalóides relacionadas. A morfina, inicialmente descoberta pelo alemão Friedrich Sertürner no século XIX, foi utilizada durante anos como sendo o principal tratamento para dores, uma vez que se apresentava como medicamento mais eficaz perante uma escassa disponibilidade de fármacos (DUARTE, 2005). Esta substância, através de seu mecanismo de ação, é capaz de proporcionar uma excelente analgesia, além de possuir certa ação sedativa e ansiolítica. Devido a isso, atualmente, ela é utilizada para fins terapêuticos, principalmente no tratamento de dores moderadas a fortes, além de ser uma grande aliada na intervenção farmacológica de pacientes oncológicos e em cuidados paliativos (BRASIL. Ministério da Saúde). No entanto, a partir de 1839, durante a Guerra do Ópio, foi observado um crescente número de dependentes químicos dessa substância, ressaltando os possíveis efeitos negativos de sua frequente utilização, que consiste em seus efeitos adversos, dentre os quais estão a euforia, disforia, alucinações e depressão respiratória. Embora, na atualidade, tal informação seja indubitável, o vício causado pelo uso desse fármaco ainda é um problema na saúde pública, carecendo de alternativas mais seguras para o ideal desse tratamento (DUARTE, 2005). Dessa forma, a partir das análises dos mecanismos de ação desse fármaco e sua importância quanto analgésico para a saúde pública mundial juntamente com a propensão ao vício, se torna imprescindível a necessidade de estudar a possibilidade de substituição desse medicamento com vistas a diminuir ao máximo os efeitos negativos gerados por ele (LISTOS, et al., 2019).

METODOLOGIA

Estudo realizado a partir de uma revisão sistemática da literatura feita por meio das bases de dados digitais Portal Capes, Scielo e PubMed, utilizando para a busca os descritores em ciência da saúde (DeCS): "morfina", "abuso de opióides", "vício", "prazer" e "AT-121". Totalizaram-se 52 artigos encontrados, sendo que, dentre eles, 21 foram selecionados para análise dos resultados e para a construção da pesquisa de dados. O principal critério de exclusão foi a data de publicação, não sendo selecionados aqueles publicados antes de 2004. E por fim, aproveitamos do idioma como critério de inclusão, em que foram selecionados apenas os que apresentavam-se em inglês, português ou espanhol.

DISCUSSÃO

Definição, mecanismo e administração: A morfina (C₁₇H₁₉NO₃) é um composto alcalino originário do ópio, que é um látex da cápsula imatura da planta *Papaver somniferum* nativa da região mediterrânea. Sua descoberta aconteceu pelo farmacêutico alemão Friedrich Sertürner em 1816, que ao estudar os princípios ativos do ópio, descobriu uma substância farmacologicamente ativa com características cristalinas, alcalinas e insolúvel em água. Inicialmente essa substância foi chamada de morphium, em homenagem ao Morfeu, Deus grego do sono, afinal um típico efeito de seu uso era a de causar sonolência (DUARTE, 2005). A ação farmacológica da morfina ocorre no SNC como agonistas parciais para os receptores opióides μ que estão localizados em áreas responsáveis pela transmissão de dor que leva a analgesia e também estão na área responsável pelo sistema de recompensa que pode levar ao vício. Por outro lado, caso não usado em doses terapêuticas, pode levar a um quadro de depressão respiratória grave pois diminui a sensibilidade do centro respiratório devido ao aumento da PACO₂ (LISTOS et al., 2019). Sua administração acontece principalmente pela via oral que é absorvida e metabolizada de forma mais rápida, mas também pode ser aplicada pela via intramuscular. Além disso, sua metabolização acontece por meio da conjugação com o ácido glicurônico que é um

derivado da glicose. Por fim, outro fator importante da morfina é seu tempo de meia vida de aproximadamente 3 a 4 horas sem sofrer influência da idade. (Sverrisdóttir, 2020). Seu mecanismo de ação consiste na alteração do funcionamento da bomba de sódio e potássio, por meio da ligação dos receptores opióides às proteínas G inibitórias (Gi). Portanto, após a ligação da molécula de morfina ao receptor, acontecerá inibição do adenilato ciclase e por consequência redução da concentração de AMPc, causando assim inibição da proteína quinase A dentro da célula que é responsável pela fosforilação dos canais de cálcio (LISTOS et al., 2019). Assim, ocorre a inibição da abertura dos canais de cálcio e a ativação da abertura dos canais de potássio. Por consequência, causam uma hiperpolarização dos neurônios e diminuem sua excitabilidade, consequentemente fazendo analgesia caso seja em dose terapêutica (LISTOS et al., 2019).

Farmacocinética da morfina: A analgesia é caracterizada como o alívio da dor, sem alterar o nível da consciência do paciente, sendo essa a mais comum finalidade do uso dos opióides nos dias de hoje. Alguns autores defendem a ideia de que tais fármacos são mais eficientes nos casos de dores prolongadas em peso e contínuas do que em casos de dores agudas. A morfina é um dos opióides de referência, podendo ser administrada de diversas maneiras: via sublingual, intravenosa, oral, retal, intramuscular, tópica, transdérmica, intrapleural, epidural, intraperitoneal, subaracnoidea, entre outras. Dentre todas as vias citadas anteriormente, as mais comuns são a oral e a intravenosa (FERNANDES, 2018). A via mais segura e prática é a oral, dado que quando administrado por ela o fármaco é exposto a ambientes ácidos, como o estômago, e básicos, como o duodeno, sendo conveniente para a auto-administração uma vez que limita sua absorção. A morfina, ao atingir a circulação porta-hepática, após atravessar o epitélio gastrointestinal, é levada ao fígado e sofre metabolismo de primeira passagem (GOLAN et al., 2009). A metabolização da morfina se dá, principalmente, graças a sua conjugação com o ácido glicurônico. A conjugação é feita a partir de enzimas que interferem na transferência de uma molécula desse ácido para um grupo de álcool aromático catalisando. Os produtos gerados por tal processo são a morfina-3-glicuronídeo e a morfina-6-glicuronídeo, além de outros, produzidos em menores quantidades (FERNANDES, 2018). Por sofrer um intenso metabolismo de primeira passagem a morfina possui biodisponibilidade, quando administrada por via oral, ao atingir a circulação sistêmica de 25%, de acordo com estudos. Sendo assim, apesar de ser a forma mais segura para administração, a via intravenosa é mais vantajosa, uma vez que permite ao medicamento uma maior biodisponibilidade visto que o fármaco não é submetido ao metabolismo de primeira passagem, indo diretamente para a circulação sistêmica, apresentando um início de ação rápida. No entanto, apesar de sua velocidade de ação ser maior, o seu risco de toxicidade também aumenta quando falamos dessa via de administração, necessitando maior cuidado (GOLAN et al., 2009).

Ao atingir a circulação sistêmica, a morfina procura ultrapassar a barreira hematoencefálica para que atinja o Sistema Nervoso Central (SNC). Geralmente, a velocidade com que medicamentos ultrapassam essa barreira está ligada ao peso molecular, ligação a proteínas plasmáticas e a solubilidade lipídica. Por ser uma molécula pequena, a morfina deveria conseguir ultrapassar a barreira mais facilmente, porém devido a sua solubilidade lipídica e sua ligação a proteínas plasmáticas serem relativamente baixas, a sua penetração se torna lenta, consequentemente, seu início de ação é mais demorado (FERNANDES, 2018). Além das informações citadas anteriormente, podemos utilizar o volume de distribuição (Vd) como parâmetro para a distribuição do fármaco, que consiste basicamente na correlação da quantidade do medicamento no organismo com a sua concentração nos compartimentos do corpo que têm líquido. O Vd da morfina é de 3,4 L/Kg, sendo um baixo índice para um fármaco que terá um pico de concentração, assim como o alto Vd é um índice para um fármaco que terá uma liberação lenta e uma ação longa (FERNANDES, 2018). A depuração plasmática é um parâmetro utilizado para determinar o tempo de ação do medicamento em seus alvos, geralmente mensurado pela taxa de eliminação em relação à sua concentração plasmática. No caso da morfina, a depuração é de aproximadamente 24 ml.min⁻¹.kg⁻¹. Esse número é importante para

termos referência quanto à eliminação dela quando formos administrá-la (GOLAN et al., 2009). A eliminação da morfina se dá, basicamente, de forma renal. Pesquisas apontam que cerca de 90% de toda a morfina administrada é totalmente excretada após as primeiras 24 horas, podendo haver a presença dela na urina ou fezes vários dias após administração causada pela circulação entero-hepática de sua metabolização (FERNANDES, 2018).

Efeitos terapêuticos, adversos e colaterais: A principal fonte de uso da morfina é em indivíduos que realizam procedimentos mais intensos e invasivos que, por sua vez, exacerbam a via ascendente excitatória da dor, uma vez que, como explicado anteriormente, esse fármaco é considerado um opioide forte, com elevado poder de analgesia (BRASIL. Ministério da saúde). É, portanto, extremamente aplicada em pacientes oncológicos, principalmente em fases terminais da doença, ou na recuperação inicial após cirurgias. É importante salientar que o mecanismo de ação desse fármaco deprende no agonismo em receptores U, importante analgésico fisiológico das vias nociceptivas (SOARES, 2007; PEREIRA, 2013). O uso da morfina no tratamento de dores crônicas, por sua vez, é um tópico fonte de bastante embate no meio científico. Para que essa faça efeito a longo prazo, torna-se necessário que as doses sejam aumentadas progressivamente, visto que os receptores adquirem tolerância a tal medicamento (SILVEIRA, 1997). No entanto, existem estudos que comparam os benefícios e os malefícios dessa alternativa de tratamento. No estudo “O impacto neuro-endocrinológico do uso prolongado de morfina por vias espinal e oral no tratamento da dor crônica”, publicado em 2010, compara esses efeitos em pacientes. Esse apontou que houveram alterações em níveis, principalmente, hormonais, relacionados a libido, SH, LH, FSH, dentre outros, além da significativa redução dos níveis de algumas vitaminas, por exemplo 25 OH-viTD, no corpo dos pacientes (TEIXEIRA, 2010). Os efeitos colaterais do uso da morfina, caso a utilização seja de acordo com a necessidade do paciente, e respeite as dosagens terapêuticas solicitadas, não são tão significativos. Dentre eles, cabe citar o prurido em pacientes em uso de morfina no pós operatório; náusea, vômito e sonolência; além de possíveis efeitos colaterais causados pelo uso da classe dos opióides, como a depressão respiratória, caso haja interação dessa classe com benzodiazepínicos ou álcool; e possível constipação intestinal. Tal sintoma respiratório supracitado é, principalmente, encontrado em idosos, pela questão da polifarmácia, muito recorrente nessa faixa etária (GANEM, 2003; GARKSE, 2016; LEMONICA, 2000). Dentre os efeitos adversos, o mais importante é a elevada capacidade da morfina em gerar vício e dependência entre os indivíduos. Nessas situações, enfatiza-se a importância de realizar o desmame da forma correta e de amenizar a dor que esses indivíduos sentirão com a remoção da morfina (SILVEIRA, 1997).

Vias dopaminérgicas: A dopamina é um neurotransmissor da família das catecolaminas, muito importante para a neurofarmacologia, uma vez que está envolvida em alterações na função cerebral, como na dependência de fármacos. Muitos dos fármacos, usados clinicamente, atuam influenciando a transmissão da dopamina (MONTEJO ÁL, 2016). Este neurotransmissor é abundante principalmente no corpo estriado, que é um núcleo da base que não possui conexões diretas com a medula, sendo suas funções, coordenação e motricidade, exercidas por circuitos e em partes do córtex frontal, do sistema límbico, envolvido com emoções e memória e do hipotálamo (LAMMEL S, 2014). A síntese da dopamina se dá através de neurônios dopaminérgicos, que realizam a conversão do aminoácido tirosina em L-DOPA, que por sua vez é descarboxilada para formar a o neurotransmissor dopamina. Assim, após produzida, é liberada nos terminais nervosos e finalmente capturada por transportadores que pertencem à grande família dos transportadores de monoaminas (LEWITT PA, 2015). Adiante, é metabolizada pela monoamina-oxidase (MAO) e pela catecol-O-metiltransferase (COMT), sendo os principais metabólitos o ácido di-hidroxiifenilacético (ADHFA) e o ácido homovanílico (AHV), que é derivado metoxi do ADHFA e serve como índice de renovação da dopamina, assim, compreende-se o aumento de AHV por fármacos que causam liberação de dopamina, (LEWITT PA, 2015). Quanto as vias dopaminérgicas, temos no encéfalo, quatro principais. Primeiramente, a via nigroestriada, que

compõe cerca de 75% da dopamina do cérebro, e consiste em grande parte em corpos celulares na substância negra, localizada no mesencéfalo, cujos axônios terminam no corpo estriado. Posteriormente, as via mesolímbica, também conhecida como via de recompensa, é composta por neurônios dopaminérgicos cujos corpos celulares dirigem-se para a área tegmental ventral (TVA), no mesencéfalo, e cujas fibras se projetam para o *nucleus accumbens* e *núcleo amigdalóide*, os quais são partes do sistema límbico (LAMMEL S, 2014). Em terceiro lugar, temos a via mesocortical, que é relacionada com aspectos emocionais e comportamentais, também composta por neurônios dopaminérgicos, os quais seus corpos celulares também se encontram na TVA, entretanto se projetam para o córtex frontal. Por último, temos o sistema tuberoinfundibular ou túbero-hipofisário, que consiste em um grupo de neurônios que se dirigem do hipotálamo para a eminência mediana e para hipófise, modulando suas secreções, atuando a dopamina, nessa via, como inibitória. Além disso, sabemos que há neurônios dopaminérgicos em outras regiões do encéfalo e retina (LAMMEL S, 2014). Os receptores de dopamina se dividem basicamente em duas famílias, D1 (inclui receptores D1 e D5) e D2 (inclui D2, D3 e D4), sendo expressos em áreas distintas do encéfalo. Todos eles são receptores transmembranares acoplados à proteína G. Sendo que a família D1, por meio da Gs, estimulam a adenilato ciclase (levando ao aumento de AMPc) e ativam a proteína quinase (PKA), que tem função de atuar como intermediário da maioria dos efeitos dos receptores mediante fosforilação proteínas como os canais de sódio, potássio e cálcio voltagem dependentes, bem como os receptores GABA e ionotrópicos de glutamato (AZDAD K, 2003). Em contrapartida, a família D2 liga-se por meio da Gi/G0 e ativam os canais de potássio, bem como inibem os canais de cálcio e adenilato ciclase, além de poder alterar cascatas de segundos mensageiros celulares. Quanto aos aspectos funcionais, as vias dopaminérgicas dividem-se em controle motor (sistema nigroestriado), efeitos comportamentais (sistemas mesolímbico e mesocortical) e controle endócrino (sistema túbero-hipofisário). Podemos ter como exemplo, a doença de Parkinson, que é um distúrbio de controle motor associado à deficiência de dopamina na via nigroestriada (BHATTACHARJEE S, 2018). Em tratamentos de disfunções do SNC, geralmente encontramos um impasse, que é a não seletividade dos fármacos. Em geral, deseja-se que determinado tipo de receptor seja inativado ou inibido, porém, devido ao problema citado, podemos ver efeitos adversos, como no uso de fármacos antipsicóticos, que são antagonistas dos receptores D2, exercendo um efeito benéfico ao bloquear a via mesolímbica, mas promovendo também alterações do movimento, ao bloquear simultaneamente receptores D2 na via nigroestriada (MONTEJO ÁL, 2016).

A ação dos opióides nas vias dopaminérgicas: A morfina é um fármaco agonista, isto é, dá sua ação por meio da ligação fármaco-receptor, desencadeando uma resposta bioquímica, levando a sua ação biológica. De forma geral, eles reduzem a excitabilidade neuronal, dificultando a propagação de estímulos da dor. O principal receptor opioide responsável por este papel é o Mi (CUNHA, 2021). Ao se ligar a um receptor opioide, a morfina leva a três principais consequências para a célula: a redução intracelular de cAMP e bloqueio da abertura dos canais de cálcio, dificultando a despolarização daquele neurônio. Dessa forma, ao se ligarem em receptores presentes nas membranas de neurônios dopaminérgicos, os opióides causam o bloqueio da passagem do estímulo dopaminérgico (FERNANDES, 2018). O uso contínuo da morfina, assim como outros opióides, leva a uma tolerância ao medicamento pelo organismo do indivíduo. O desenvolvimento da dependência está relacionado com a interação da morfina nos neurônios dopaminérgicos no mesolímbico, ao causar indiretamente o aumento da quantidade de dopamina, pela inibição do GABA. Ao retirarmos a substância do paciente em situação de dependência, ocorre uma hiperativação de neurônios noradrenérgicos do *locus ceruleus*, provocando os clássicos sintomas de ativação simpática na síndrome de abstinência (NASCIMENTO, 2011).

Alternativas para o uso da morfina: A morfina, cujo, é um dos principais medicamento introduzido sobre caráter analgésico em

pacientes que possuem vulnerabilidade de manifestação de uma intensa dor, seja ela aguda ou crônica, pode apresentar efeitos colaterais implícitos no prognóstico do paciente, que muitas vezes não é explicada ou relatada dentro dos aspectos clínicos e científicos da bioquímica do medicamento. Sob essa perspectiva, após análises clínicas foi comprovado que a morfina promove analgesia intensa de longa duração, sem provocar bloqueios simpático ou motor. No entanto, efeitos adversos como prurido, náusea, vômito e insuficiência respiratória são relatados frequentemente nos casos de uso deste medicamento (SILVA, SAKATA, ISSY, 2004). Nesse contexto, a questão levantada sobre a possibilidade de diminuir ou inibir os efeitos colaterais da morfina em pacientes que dependem do medicamento, impõe questões terapêuticas a serem discutidas atualmente. Sob essa perspectiva, para avaliar os efeitos na contemporaneidade do medicamento, através de uma análise farmacológica, a morfina tem como princípio ativo inibir os receptores MU do corpo humano, que são vias nociceptivas de neurônios sensoriais capazes de enviar sinais de dor, que estendem na direção do sistema nervoso periférico. Diante disso, os efeitos adversos só são amenizados com a diminuição da dose do medicamento ou pelo uso da naloxona, que atua como antagonista do opióide nos receptores MOP, que é o princípio ativo da ação da morfina. No entanto, consequentemente inibe o efeito de analgesia do medicamento (MARTINS, ALMEIDA, MONTEIRO, KOWACS, RAMINA, 2012). Dessa maneira, diante do cenário controverso do uso da morfina, se criou a necessidade dos cientistas pesquisarem um medicamento que possuía o mesmo efeito analgésico da morfina, sem causar abstinência e efeitos adversos incisivos nos pacientes. O AT-121 está sendo estudado como forma de suprir as necessidades farmacêuticas como tratamento de analgesia (HUIPING, DING, 2018).

Segundo o “Brasil SFE company” o AT-121 apresenta o mesmo efeito analgésico da morfina com uma dose 100 vezes menor, sem a presença de efeitos colaterais e sem causar dependência do medicamento. Além disso, ele possui ação dupla que suprime efeitos aditivos dos opióides e efeitos analgésicos (HUIPING, DING, 2018). O mecanismo de ação desse medicamento é atuar nos receptores MOP (MU), principal componente da analgesia da ação dos opióides, em conjunto com o receptor NOP (Nociceptina-orfanina), que tem ampla expressão no sistema nervoso e sua ativação induz efeitos inibitórios, causando redução da liberação de neurotransmissores, ou seja, dos efeitos colaterais e de abstinência promovido pelos opióides. Sua ação é produzir antinociceptivos e anti-hipersensibilidade nos níveis espinhais, que em contrapartida não causa depressão respiratória e efeitos de reforço, além de induzir a analgesia por ser agonista de MOP sinergicamente nos níveis espinhais sistêmicos. Portanto, o AT-121 tem como função otimizar os agonistas dos receptores NOP/MOP (HUIPING, DING, 2018; AZEVEDO, NETO, 2017).

Medicamentos sendo estudados e como funcionam: Dentre os novos medicamentos que estão sendo estudados e desenvolvidos para a substituição da morfina alguns são o AT-121, Crotalfina, PZM21. Esses novos medicamentos estão sendo estudados em todo o mundo com a intenção de substituir a morfina, já que apesar de seu grande poder analgésico essa droga tem altíssima capacidade de gerar dependência (DING et al., 2018). O AT-121 é um novo medicamento que está em fase de testes. Esse está sendo estudado com primatas não humanos, onde tem mostrado maior potência se comparado à morfina, produzindo o mesmo efeito analgésico com uma dose 100 vezes menor; além de que não se tem notado os efeitos colaterais mais comuns como dependência, depressão do SNC (Sistema nervoso central) e tolerância para tratamentos mais longos. O AT-121 atua como um agonista de MOP (receptor do peptídeo opióide mu) assim como a morfina, mas também atua como agonista de NOP (receptor peptídeo nociceptina/orfanina FQ) o que demonstrou modular as propriedades analgésicas e viciantes dos inibidores de MOP comuns (DING et al., 2018). A Crotalfina é um medicamento sintético derivado do veneno da serpente *Crotalus durissus terrificus* que está sendo desenvolvido no Brasil pelo instituto Butantã. Está em estudo com camundongos e se tem percebido um ótimo potencial de uso pós

cirúrgico, já que os testes realizados foram de até 14 dias; além do efeito analgésico a Crotalfina tem produzido ação anti-inflamatória; sem as implicações colaterais mais comuns da morfina citados anteriormente. A Crotalfina tem seu mecanismo de ação envolvendo os receptores canabinóides do tipo 2 (CB₂) e por consequência a liberação de dinorfina A, que é um agonista dos receptores κ opióides, sendo esse resultado de longa duração, cerca de 2 a 3 dias após uma aplicação da dose; estudos adicionais mostraram sua eficiência analgésica ligada a resposta opióide endógena. Além disso, a Crotalfina inibe a fagocitose pelos macrófagos e secreção de IL-6, contribuindo para a resposta anti-inflamatória pós cirúrgica (LOPES, 2019). Já a PZM21 é um novo tipo de opióide que já passou por diversas fases de estudo. Últimos testes realizados em camundongos tem percebido que, além do efeito analgésico que já havia sido comprovado anteriormente, a droga induz analgesia a nível espinhal e suprime a recompensa da morfina; tem como porém um efeito de tolerância e alguns sintomas de abstinência. O fármaco, como os opióides comuns, atua no receptor μ tendenciando a proteína G, mas diferente dos outros opióides ele atua de forma fraca nos receptores δ -opióides, não causando efeito de dependência como os outros opióides. Dessa forma, pode-se dizer que a PZM21 é uma droga com grande potencial de tratamento para analgesia aguda de curta duração e tratamento de dependência de morfina; porém não deve ser utilizada em tratamentos crônicos (KUDLA et al., 2019). Por fim, percebemos que temos muitas opções futuras no tratamento analgésico em substituição aos opióides usados atualmente, em especial a morfina. Cada uma das novas opções traz uma alternativa terapêutica em uma área diferente, sendo elas: analgesia pós cirurgia; de forma aguda; de forma crônica (DING et al., 2018).

CONCLUSÃO

Embora os opióides sejam usados principalmente para a analgesia, eles possuem efeitos sistêmicos que podem, em grandes quantidades, ser prejudiciais ao bom funcionamento do organismo. No hipotálamo, a administração de altas doses de opióides por um longo período de tempo pode causar aumento da temperatura corporal basal. No sistema endócrino, essa dosagem torna-se responsável por diminuir a concentração dos hormônios tróficos hipofisários – gonadotropinas (GnRH), corticotropina (CRH), hormônio luteinizante (LH), foliculoestimulante (FSH) e adenocorticotrófico (ACTH) – e, consequentemente, por reduzir a circulação de esteróides sexuais e do cortisol. Para além das funções supracitadas, a morfina ainda é responsável por causar efeitos colaterais consideráveis no sistema nervoso central do paciente, dentre os quais destacam-se: quadros de delírios, confusão mental, hiperlocomoção, mioclonia, sedação e prurido. Ademais, pode-se citar efeitos sistema gastrointestinal, como a toxicidade hepática e renal, náuseas e constipação. (LE MOS & JÚNIOR, 2022). Além das alterações funcionais, o uso prolongado de opióides é responsável por causar alterações celulares que culminam no desenvolvimento de três fenômenos clínicos: tolerância (aumento da dose necessária para obter os mesmos efeitos anteriores), síndrome da abstinência (conjunto de fenômenos fisiológicos, comportamentais e cognitivos, de intensidade variável, em que o uso de psicoativos assume uma prioridade) e dependência química (adaptação à presença contínua do fármaco no organismo, manifestando a síndrome de abstinência com a sua retirada abrupta, diminuição da dose ou utilização de antagonista) (NASCIMENTO & SAKATA, 2011). Dessa forma, pode-se concluir que é extremamente necessária a existência de demais medicamentos, alternativos à morfina, capazes de conseguir os mesmos efeitos terapêuticos analgésicos, com um menor risco ao organismo. Tornam-se imprescindíveis maiores estudos que associam o efeito terapêutico à dependência causada pelo uso da morfina, com objetivo de alcançar uma alternativa menos arriscada para tratamentos imprescindíveis ao uso deste opióide, por meio da análise desses medicamentos alternativos.

REFERÊNCIAS

Azad K, Piet R, Poulain DA, Oliet SH. Dopamine D4 receptor-mediated presynaptic inhibition of GABAergic transmission in

- the rat supraoptic nucleus. *J Neurophysiol.* 2003 Aug;90(2):559-65. doi: 10.1152/jn.00226.2003. Epub 2003 Apr 23. PMID: 12711714.
- Azevedo Neto, J. G. (27 de Abril de 2017). *RDTD*. Fonte: Efeito do agonista do receptor da nociceptina/orfanina FQ, Ro65-6570, no comportamento do tipo ansioso de camundongos desamparados: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/24443>
- Bhattacharjee S. Impulse control disorders in Parkinson's disease: Review of pathophysiology, epidemiology, clinical features, management, and future challenges. *Neurol India.* 2018 Jul-Aug; 66(4):967-975. doi: 10.4103/0028-3886.237019. PMID: 30038082.
- BRASIL. Ministério da saúde. Instituto Nacional de Câncer. Cuidados Paliativos Oncológicos - Controle da dor. Rio de Janeiro, 2001
- Ding H, Kiguchi N, Yasuda D, Daga PR, Polgar WE, Lu JJ, Czoty PW, Kishioka S, Zaveri NT, Ko MC. A bifunctional nociceptin and mu opioid receptor agonist is analgesic without opioid side effects in nonhuman primates. *Sci Transl Med.* 2018 Aug 29;10(456):eaar3483. doi: 10.1126/scitranslmed.aar3483. PMID: 30158150; PMCID: PMC6295194.
- Duarte, Danilo Freire Uma breve história do ópio e dos opióides. *Revista Brasileira de Anestesiologia* [online]. 2005, v. 55, n. 1, pp. 135-146. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-70942005000100015>. Acesso em: 16 de Junho de 2022.
- FERNANDES, Bárbara da Silva. *Farmacologia e Toxicologia da morfina. Iniciação Científica na Educação Profissional em Saúde: articulando trabalho, ciência e cultura*, v. 9, p. 129-151, 2018. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/iciict/25878/2/Livro%20EP_SJV%20014000.pdf#page=129. Acesso em 25 mai. 2022.
- GANEM, Eliana Marisa, et. al. Efeitos da Associação entre Pequenas Doses Subaracnóideas de Morfina e Cetoprofeno Venoso e Oral em Pacientes Submetidas à Cesariana. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 431 Vol. 53, Nº 4, Julho - Agosto, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/pMZtGVsvfvzdJxv9gL8ndZj/?format=pdf&lang=pt>
- GARKSE, Cristiane Carla Dressler, et. al. AVALIAÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS EM PRESCRIÇÕES DE PACIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA. *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 9, n. 3, p. 483-490, set./dez. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.177651/1983-1870.2016v9n3p483-490>
- GOLAN, David E. et al. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- HUIPING, DING, N. K. (29 de Agosto de 2018). *Brazil SFE Company*. Fonte: AT-121 Analgésico mais potente que a morfina e não viciante: <https://brazilsfecompany.blogspot.com/2018/09/AT-121-Materiais-e-Metodos.html>
- Lammel S, Lim BK, Malenka RC. Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology.* 2014 Jan; 76 Pt B(0 0):351-9. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.03.019. Epub 2013 Apr 8. PMID: 23578393; PMCID: PMC3778102.
- LEMONICA, Lino, et. al. Morfina Nasal: Avaliação da Analgesia e dos Efeitos Colaterais no Tratamento da Dor Pós-Operatória em Crianças. *Revista Brasileira de Anestesiologia* Vol. 50, Nº 2, Março - Abril, 2000. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/66074/2-s2.0-0034066994.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- LEMONICA, L. B.; JÚNIOR, H. S. F. EFEITOS COLATERAIS DOS MEDICAMENTOS OPIOIDES NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: REVISÃO DE LITERATURA. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. São Paulo, v.8.n.01. jan. 2022. DOI: doi.org/10.51891/rease.v8i4.4990.
- LeWitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord.* 2015 Jan;30(1):64-72. doi: 10.1002/mds.26082. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25449210.
- Listos, J.; Lupina, M.; Talarek, S.; Mazur, A.; Orzelska-Górka, J.; Kotlińska, J. Os mecanismos envolvidos no vício em morfina: uma visão geral. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4302. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms20174302>. Acesso em: 27 de Setembro de 2022.
- Lopes, Flavia Souza Ribeiro. Pícolo, Gisele. Avaliação do efeito central da Crotalina na neuropatia periférica induzida em camundongos. 2019. Disponível em: <https://repositorio.butantan.gov.br/bitstream/butantan/3602/1/Dissertação%20Flavia%20Souza%20Ribeiro%20Lopes%20%281%29.pdf> > Acesso em 09 de março de 2022
- LUCJA, KUDLA, R. B. (08 de Dezembro de 2019). Caracterização funcional de um novo opióide, PZM21, e seus efeitos nas respostas comportamentais à morfina. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6932942/>.
- Martins RT, Almeida DB de, Monteiro FM do R, Kowacs PA, Ramina R. (29 de março de 2012) Receptores opióides até o contexto atual. *Revista Dor*. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/4CvfrBwPvFNjdsFQmdRqVJ/?lang=pt>
- Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, Del Pino J, García Escudero MA, García Rizo C, González-Pinto A, Hernández AI, Martín Carrasco M, Mayoral Cleries F, Mayoral van Son J, Mories MT, Pachiarotti I, Ros S, Vieta E. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2016 Jul-Sep;9(3):158-73. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rpsm.2015.11.003. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26927534.
- NASCIMENTO, D; SAKATA, R. Dependência de opióide em pacientes com dor crônica. *Revista Dor: Sociedade Brasileira para estudo da dor*. São Paulo, 2011.
- PEREIRA, Rodney Junqueira. Tratamento da dor após procedimento cirúrgico ambulatorial. *Rev Dor*. São Paulo, 2013 jan-mar;14(1):61-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/WcZFr4D89NMXdwk86m6P6zg/?format=pdf&lang=pt>.
- SANTOS CUNHA, Paloma. Morfina: aspectos biofarmacêuticos e de farmacovigilância. [s.l.: s.n., s.d.]. Disponível em: https://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/60157/TC_C_Paloma%20Santos%20Cunha_Vers%20%20Corrigida%20Ap%20c3%20b3s%20Defesa_22Fev2021.pdf?sequence=6&isAllowed=y. Acesso em 25 mai. 2022.
- Silva N de SF, Sakata RK, Issy AM. Efeitos observados com diferentes doses de morfina subaracnóidea em ratos. *Revista Brasileira de Anestesiologia.* 2004;54(1):60-67. DOI:10.1590/s0034-70942004000100008
- SILVEIRA, Raquel; Antônio Bandeira Ferraz, Alvaro. Efeito da morfina epidural na atividade eletromiográfica do cólon esquerdo durante a recuperação do íleo paralítico pós-operatório. 1997. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 1997.
- Sverrisdóttir, Eva et al. A review of morphine and morphine-6-glucuronide's pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in experimental and clinical pain. *Eur. J. Pharmaceut. Sci.* (2015). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.03.020>. Acesso em: 27 de Setembro de 2022.
- TEIXEIRA, Manoel Jacobsen, et. al. O impacto neuroendocrinológico do uso prolongado de morfina por vias espinal e oral no tratamento da dor crônica. *Doctoral Thesis, USP*. São Paulo, 2010. DOI: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-22092010-112609/en.php>