DIREÇÃO CONCURSOS

Aula 00

Depressores do SNC I - Opioides

Prof. Davi Almeida

2019

Sumário

SUMÁRIO 2
APRESENTAÇÃO DO PROFESSOR E DO CURSO 4
Contato 4
Cronograma 5
APRESENTAÇÃO 6
FÁRMACOS/DROGAS OPIOIDES 7
Introdução 7
Ópio e Papoula 7
Principais Definições 8
Morfina 10
Heroína 12
RELAÇÃO ESTRUTURA/ATIVIDADE 15
APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS E SITUAÇÃO LEGAL DOS FÁRMACOS 16
Codeína A2 17
Metadona A1 17
Buprenorfina A1 19
Oxicodona A1 20
Petidina ou Meperidina A1 20
Propoxifeno A2 21
Difenoxilato A1 e Loperamida A1 22
Tramadol (Tramal®) A2 23
Fentanil A1, Sulfentanil A1, Alfentanil A1, Carfentanil A1 23
Pentazocina B1 23
ANTAGONISTAS DE RECEPTORES OPIOIDES 24
Naloxona C1 24
Naltrexona C1 25
Principais Opioides 27
TOXICOCINÉTICA 29
Absorção 29
Distribuição 29
Eliminação (Metabolização + Excreção) 29
TOXICODINÂMICA 33
Receptores Opioides 33
Mecanismo de ação 35
Principais efeitos e Toxicidade 37
Síndrome de Abstinência 42
TRATAMENTO - OPIOIDES 43
Tratamento Intoxicação 43
Tratamento Dependência 44
QUESTÕES DE PROVA COMENTADAS 46
LISTA DE QUESTÕES 85
GABARITO 108

RESUMO DIRECIONADO 109
REFERÊNCIAS 112
LEITURA RECOMENDADA 113

Apresentação do Professor e do Curso

Olá alunos (as) tudo bem?

Em primeiro gostaria de me apresentar. Meu nome é Davi Pereira de Almeida, tenho 27 anos e sou formado em Farmácia e Bioquímica pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – USP. Atualmente sou professor das principais disciplinas de farmácia cobradas nos concursos para perito criminal.

Ao longo de três anos de muito estudo consegui alguns bons resultados! Fui aprovado em 4º lugar para o cargo de perito do Instituto Geral de Perícias do Rio Grande do Sul – IGP-RS, em 5º lugar nas provas objetiva e discursiva para Perito da Polícia Federal - PF e como excedente, em 6º lugar, para perito da Polícia Civil do Distrito Federal – PCDF.

Resolvi compartilhar tudo que aprendi e atualmente integro a equipe do **DIREÇÃO CONCURSOS**, sendo que nosso papel é fazer com que vocês sejam aprovados! Vamos lá!

Contato

Qualquer DÚVIDA, SUGESTÃO, CRÍTICA, eventuais CORREÇÕES podem me contatar!

@farmaforense

davi.almeida@usp.br

Cronograma

Abaixo estou colocando o cronograma simplificado do Curso Regular de Farmácia para Concursos. Sim, ele é longo, mas garanto que vai valer a pena! Qualquer dúvida nos procure!

Aula	Previsão de Lançamento
00 - Drogas SNC - Depressores SNC I	11/04/2019
01 - Drogas SNC - Depressores SNC II	28/04/2019
Teste de Direção	05/05/2019
02 - Drogas SNC – Antidepressivos e Antipsicóticos	02/06/2019
03 - Drogas SNC – Anestésicos Gerais	16/06/2019
Teste de Direção	30/06/2019
04 - Toxicologia – Introdução	07/07/2019
05 - Toxicologia Ambiental I	21/07/2019
06 - Toxicologia Ambiental II	11/07/2019
Teste de Direção	18/08/2019
07 - Toxicologia Ocupacional	01/09/2019
08 - Dependência	08/09/2019
Teste de Direção	15/09/2019
09 - Toxicologia Social I – Estimulantes do SNC	22/09/2019
10 - Toxicologia Social II – Perturbadores do SNC/Alucinógenos	06/10/2019
11 - Toxicologia Social III – Depressores do SNC	13/10/2019
Teste de Direção	13/10/2019
12 - Farmacocinética	10/11/2019
13 - Farmacodinâmica	08/12/2019
Teste de Direção	08/12/2019

Os **TESTES DE DIREÇÃO** são PDF's com uma série de questões inéditas em formato de Certo/Errado que são elaboradas pelos professores do **DIREÇÃO CONCURSOS** a cada duas ou três aulas. A finalidade é a fixação dos principais conteúdos cobrados em prova. No nosso curso teremos **6 TESTES DE DIREÇÃO.**

É importante que o aluno resolva essas questões para verificar se os conceitos passados durante a aula estão bem claros!

Apresentação

Antes de começar é bom saber alguns pontos importantes:

- Caso haja necessidade de conhecimentos prévios ou complementares à aula, isso será indicado no decorrer do texto. Por exemplo, "para melhor entendimento, favor estudar a Aula XX Bases Farmacológicas da Transmissão".
- A multidisciplinaridade é importante nas ciências biológicas, será frequente no texto a presença de pontos relacionados a outras disciplinas.
- Essa aula tem caráter didático com fins de preparação de alunos (as) para concursos públicos, as referências serão colocadas no fim do texto apenas.

O estudo dessa aula será sobre os **DEPRESSORES DO SNC**, mais especificamente os **opioides**. Teremos duas aulas sobre os depressores do SNC, a próxima será sobre os barbitúricos e benzodiazepínicos. Ela será focada em concursos de Perito Criminal na área de Farmácia e similares, como Biologia, Biomedicina, Medicina, Biotecnologia das Polícias Civis e do Departamento de Polícia Federal.

Primeiramente, na parte teórica teremos uma visão geral dos opioides, citando os principais fármacos/drogas, suas aplicações, a situação legal dos medicamentos no país. Depois partiremos para uma breve discussão sobre a relação estrutura/atividade do composto, seguindo para toxicocinética, toxicodinâmica, efeitos da droga e tratamento.

Logo após resolveremos as questões cobradas anteriormente em concursos, todas com comentários. Importante ressaltar que questões bem relevantes para o conhecimento da aula de outras áreas/concursos foram inseridas, como medicina, enfermagem, psicologia e outras.

Obs.: muitas questões cobram outros assuntos que não se encaixam no escopo dessa aula, elas são editadas e estará escrito ao lado "ADAPTADA".

Após os exercícios teremos um pequeno resumo com os tópicos mais importantes.

Atenção!!

IMPORTANTE! Gosto de dizer que existem dois tipos de alunos que estão se preparando para concursos públicos: os **iniciantes** e os **intermediários/avançados.** Se você está começando a sua preparação, recomendo que veja o resumo direcionado ANTES de começar a ler a aula, para saber os pontos mais importantes! Caso já seja um veterano não há necessidade.

Vamos começar a aula! Bons estudos e qualquer dúvida podem entrar em contato comigo por meio do email davialmeida.farma@gmail.com.

Fármacos/Drogas Opioides

Introdução

Inicialmente é válido ressaltar que os opioides e os opiáceos, termos que serão definidos adiante, englobam uma ampla quantidade de variadas substâncias que tem ação nos receptores opioides. Basicamente são alcaloides derivados do ópio, que possuem atividade analgésica e com grande capacidade de causar euforia e sensações de bem-estar.

Essa classe de compostos é utilizada há muito tempo, sendo seu uso relatado há milhares de anos. Pelo importante **EFEITO ANALGÉSICO** e por proporcionar grande **SENSAÇÃO DE BEM-ESTAR**, os opioides foram muitíssimo utilizados ao longo da história da humanidade. Talvez pela tradicionalidade de seu uso e pelos importantes efeitos, o desenvolvimento de fármacos derivados da morfina é bem amplo e existem diversas moléculas que possuem atividade em receptores opioides.

Também se destaca o fato de que existem opioides endógenos, produzidos pelo organismo, que são responsáveis por analgesia e por sensações de prazer, conforme será discutido posteriormente. Esse fato é importante para o estudo dos opioides como um todo, visto que muitas vezes há comparação entre os opioides endógenos e exógenos.

Além do efeito analgésico potente, os opioides também podem ser utilizados como antitussígenos, como a codeína e hidrocodona, e como antidiarreicos, como a loperamida (Imosec®) e o difenoxilato.

Os opioides em geral podem ser introduzidos no organismo por diversas vias de administração como: epidural, intratecal, inalatória, oral, subcutânea, transdérmica, intramuscular, IV, retal e através das mucosas. Essa diversidade contribui para a disseminação no uso desse tipo de classe de substâncias.

Ópio e Papoula

Os termos que definem esses compostos vêm do *ópio*, um extrato produzido a partir da desidratação do suco leitoso (látex) proveniente da incisão realizada nos frutos imaturos (cápsulas) da **papoula**, **Papaver somniferum L.**, uma planta nativa da Ásia. O suco leitoso é secado ao ar livre e forma-se uma massa marrom que posteriormente é pulverizada.

Figura 1 - Cápsula (fruto imaturo) da papoula *Papaver somniferum* com detalhe para o látex que dá contém os alcaloides, como morfina e codeína.

Dentre os opioides utilizados como fármacos, poucos são aqueles de ocorrência natural. Os alcaloides que podem ser encontrados diretamente no ópio são: morfina, codeína, papaverina e noscapina.

Sobre o controle legal dessas substâncias naturais, cita-se que alguns composto são controlados como consta na Portaria 344/98 da Anvisa, vejamos:

- **Morfina, ópio** e **tebaína:** integram a lista **A1** - entorpecentes;
- **Codeína:** integra a lista **A2** – entorpecentes permitidos em concentrações especiais; e
- Espécie vegetal ***Papaver somniferum:*** integra a lista **E** - plantas proscritas que podem originar substâncias entorpecentes ou psicotrópicas.
- **Papaverina** e **noscapina**: não citados na legislação.

Ressalta-se que posteriormente serão discutidos os principais fármacos opioides, além da MORFINA e HEROÍNA, que são os OPIOIDES MAIS IMPORTANTES para provas de concursos públicos.

Principais Definições

Para estudar a classificação dos compostos como opioides e/ou opiáceos, é válido se lembrar da classificação dos fármacos em relação à origem/procedência:

- ***Drogas/Fármacos naturais***: são aquelas encontradas na natureza.
- ***Drogas/Fármacos semissintéticos***: não são encontrados na natureza, mas são sintetizados a partir de um composto (matéria-prima) natural.
- ***Drogas/Fármacos sintéticos***: não são encontrados na natureza e não possuem nenhum precursor encontrado na natureza (precursores são sintéticos ou semissintéticos).

O termo opiáceos *(opiates)* destina-se a designar as substâncias de origem natural presentes no ópio, como a **morfina, codeína, tebaína e noscapina.** Já opioides *(opioids)* define um conjunto de substâncias mais amplo, que engloba os opiáceos e faz referência aos compostos capazes de produzir efeitos relacionados ao ópio ou agir em receptores opioides.

Dentro dos opioides, existem outras duas classificações, semissintéticos e sintéticos, semelhante à classificação dos fármacos. Os opioides semissintéticos são moléculas de ocorrência não natural, porém são produtos de reações em que dentre os precursores se encontra algum opiáceo. Eles derivam dos opiáceos a partir de uma modificação química, como, por exemplo, **a heroína, buprenorfina, oxicodona, nalorfina, naloxona, naltrexona**. Já os opioides sintéticos não derivam dos opiáceos, mas à semelhança das outras classes citadas, conseguem agir nos receptores opioides. Exemplos de opioides sintéticos: **metadona, fentanil, loperamida, meperidina (petidina), tramadol, propoxifeno.**

Já o termo narcótico inicialmente referia-se aos xenobióticos que possuem a capacidade de induzir sono. Atualmente o termo é utilizado para designar qualquer substância ilícita com efeito psicoativo.

Já vi algumas bancas ignorarem essa distinção. Tomem cuidado! Acredito que essa definição não seja objeto de muitas questões. Só se vier uma questão pedindo explicitamente essa definição. Vejamos dois exemplos.

Questão para fixar

2017 - IESES - IGP-SC - Perito Criminal Bioquímico - ADAPTADA

Notícias nos meios de comunicação comentam que "[...] a prescrição descontrolada de analgésicos opiácios comercializados legalmente em farmácia tem "viciado" milhões de pessoas no mundo". Em relação as afirmações abaixo, julgue os itens:

( ) Os opioides são drogas com efeitos semelhantes aos do ópio. O principal composto extraído do ópio é a morfina, sendo por isso um opiácio. Diversos compostos com propriedades farmacológicas semelhantes aos do ópio foram obtidos a partir dos opiácios diferenciando entre si em especial pela potência e duração do efeito.

Comentário: Questão aponta bem as aplicações e efeitos dos opioides. Vale lembrar que os opioides de origem natural, provenientes do ópio extraído da papoula são os chamados opiáceos, como morfina, tebaína, papaverina, noscapina e codeína.

Gabarito: Certo (questão anulada por outros motivos).

2017 - Quadrix - SEDF - Professor - Farmácia

A epidemia de dependência em opiáceos que varre os Estados Unidos levou a uma nova forma de abuso de drogas que poucos especialistas conseguiram antever. Viciados que não conseguem comprar analgésicos estão consumindo Imodium e outros remédios para diarreia. Eles apelidaram essa prática de "a metadona dos pobres". O ingrediente ativo do Imodium, a loperamida, pode dar barato se consumido em grandes quantidades e não custa caro.

Catherine Saint Louis. Viciados em drogas usam remédios de diarreia para controlar abstinência. New York Times. Folha de São Paulo, 2016.

Com relação às informações contidas no fragmento de texto, julgue o seguinte item.

Loperamida é um opiáceo que, se consumido em pequenas doses, não é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e desempenhar ação central.

Comentário: Banca considerou correta e ignorou o fato de estar citando que a loperamida é um opiáceo

Gabarito: Certo

Morfina

A morfina é um dos **alcaloides isoquinolínicos** provenientes da papoula. Quimicamente, trata-se de um derivado do fenantreno que possui dois anéis planares e dois anéis alifáticos, estes últimos que formam um ângulo reto com o restante da molécula. A **estrutura em 'T'** da morfina é importante para a interação dos átomos da molécula com os receptores opioides e será discutida de forma resumida na Relação Estrutura/Atividade.

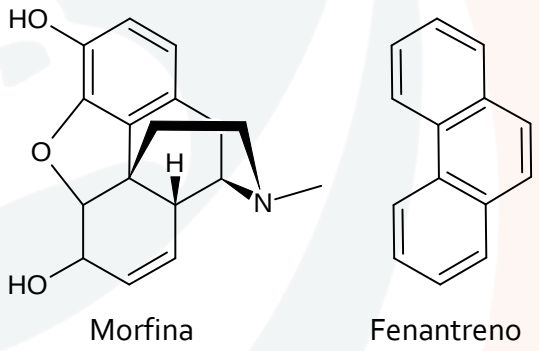
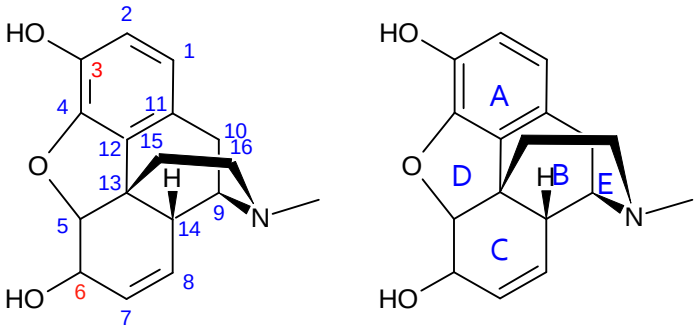


Figura 2 - Molécula da morfina, um alcaloide isoquinolínico que é o principal opiáceo e quimicamente é derivada do fenantreno

Dentre os alcaloides presentes no ópio, a morfina representa a **principal molécula** desse grupo de substâncias, sendo que seu nome deriva do deus grego Morpheus, o deus dos sonhos. Esse alcaloide é o principal constituinte do ópio, sendo que sua concentração varia cerca de 4-21%. A potente **analgesia** e sensação de **prazer** e euforia são as principais propriedades que fazem com que esse composto tenha sido muito utilizado ao longo de milênios, já indicando seu uso como droga de abuso ao longo da história da humanidade.

Sobre a estrutura molecular da morfina é importante saber a numeração dos carbonos 3 e 6, ambos são ligados à hidroxilas. Esse fato é importante quando estudarmos a parte de metabolização, que envolve inserção de um glicuronídeo em uma dessas hidroxilas, gerando dois metabólitos diferentes, um ativo e minoritário, o outro majoritário e inativo.



Morfina

Figura 3 – Representações da molécula de morfina com indicação da numeração dos átomos e dos anéis.

Conforme visto, a morfina pode proporcionar sensações de prazer e bem estar nos indivíduos, pois ativa a Zona de Recompensa. É um composto utilizado como droga de abuso e por isso é controlado pela Vigilância Sanitária, constando na **Lista A1 - lista das substâncias entorpecentes** da Portaria 344/98 da Anvisa.

Além de seu uso extensivo como analgésico, a morfina também pode ser utilizada como sedativo em anestesias e no tratamento de edema pulmonar agudo.

Questão para fixar

2016 - CESPE - POLÍCIA CIENTÍFICA - PE - Perito Criminal - Farmácia

Acerca dos opiáceos morfina e heroína, assinale a opção correta.

a) A heroína é mais potente que a morfina porque é mais apolar e atravessa melhor a membrana neural, além de ser metabolizada em 6-monoacetilmorfina, que tem maior afinidade com os receptores opioides.

b) Tanto a morfina como a heroína se ligam aos receptores opioides no organismo, causando o efeito analgésico.

c) Por ser menos potente que a heroína, a morfina dificilmente causa dependência química.

d) A metadona é um antagonista dos receptores opioides amplamente utilizado no tratamento de dependentes de morfina e seus análogos.

e) A morfina e a heroína são opiáceos extraídos do extrato seco da planta Papaver somniferum.

Comentário: A heroína é um composto semissintético, não sendo possível encontrá-la na natureza diretamente, sendo assim um opioide, não um opiáceo (como a morfina). Acredito que a questão foi anulada porque as alternativas A e B podem ser consideradas como corretas. A morfina é menos potente que a heroína, porém ela pode causar dependência e isso não é nenhum caso raro. Lembrando que a potência não necessariamente guarda relação direta com a capacidade de causar dependência. A metadona é um agonista de receptores opioides, antagonista seria a naloxona.

Inicialmente a banca considerou a alternativa A como correta, porém anulou a questão sob o argumento "Há divergência na literatura que trata do tema abordado na questão."

Gabarito: ANULADA

A morfina será exaustivamente discutida ao longo da aula, sendo sempre usada como base para o estudo dos opioides.

Heroína

A heroína, ou diamorfina, ou 3-6-diacetilmorfina, foi criada na tentativa de desenvolver analgésicos mais potentes que a morfina e com menos efeitos colaterais. Porém, isso não ocorreu e o único uso da heroína atualmente é como droga de abuso, integrando a lista **F1 – "substâncias entorpecentes de uso proscrito no Brasil"** da Portaria 344/98 da Anvisa.

Trata-se de um opioide semissintético, proveniente de reações relativamente simples que envolvem a morfina e anidrido acético. Consiste numa forma diacetilada da morfina, fato que provê **grande lipofilicidade**, inclusive maior que a da morfina. A alta lipossolubilidade da molécula faz com que ela atravesse facilmente as barreiras celulares como a BHE e a barreira placentária.

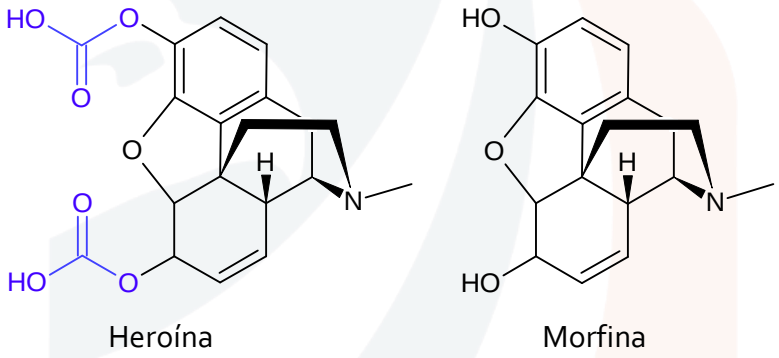


Figura 4 - Estruturas moleculares da heroína e morfina, com destaque para os grupamentos acetila da heroína (em azul) que proporcionam alta lipofilicidade.

Um fato relevante é que a heroína possui baixa afinidade pelos receptores opioides. Com o exposto, há uma indagação natural de como essa molécula age de maneira tão potente no organismo. A resposta vem do fato de que ela funciona como um pró-fármaco, em que é necessária a metabolização da droga, que, conforme será discutido na Farmacocinética, resultará em morfina. A heroína por si só não possui ação significativa, porém, ela consegue atravessar facilmente as barreiras celulares e lá são desacetiladas, produzindo intensos efeitos.

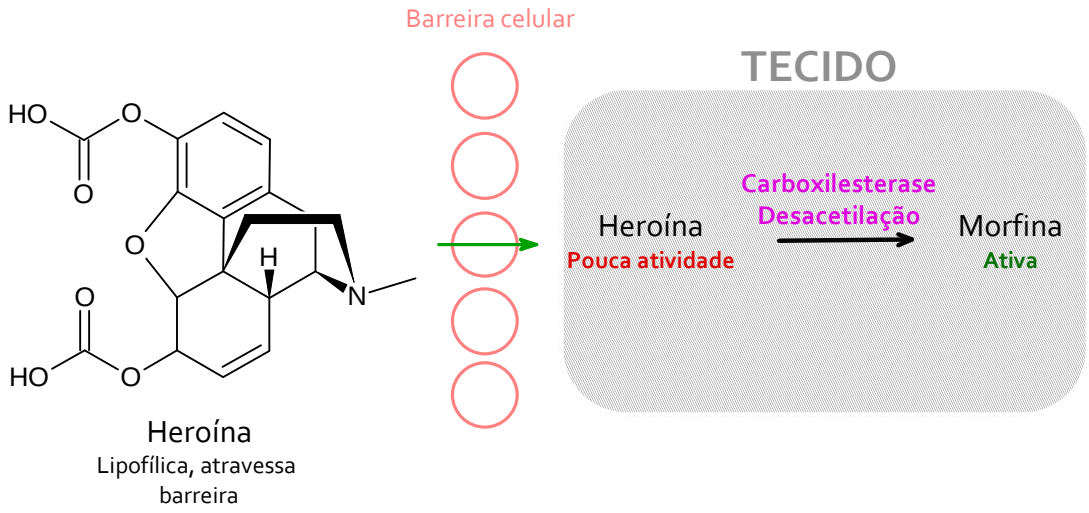


Figura 5 - A heroína, por si só, não possui atividade relevante. O grande ponto aqui é a capacidade de essa molécula atravessar as barreiras e no tecido será metabolizada com a formação de morfina e início da ação.

O caráter lipofílico da droga proporciona alta absorção em diversas vias, sendo as principais a intranasal, inalatória e, evidentemente, a via IV que é a mais utilizada. A diminuição do uso por via IV diminui o risco de contágio por doenças relacionadas ao uso de agulhas não esterilizadas, como AIDS, hepatite.

Assim como a cocaína, é possível encontrar heroína em duas formas:

- **Sal:** pó branco ou bege, hidrossolúvel e muito utilizada dissolvida em água com posterior uso via IV.
- **Base:** marrom, lipofílica e utilizada via intranasal, também é aquecida até liquefação e posteriormente injetada ou também dissolvida com algum ácido e também usada pela via IV.

Questão para fixar

2013 - FUNCAB - PC-ES - Perito Criminal Especial

A heroína é uma substância de ação entorpecente e se encontra listada na Portaria ANVISA nº 344, de 12/05/1998. Com relação a essa droga, aponte a alternativa correta.

a) Droga semissintética que tem como antagonistas a cafeína e a efedrina.

b) Droga semissintética derivada da codeína por sulfonação.

c) Seu uso leva à dependência física e psíquica, somente quando consumida em doses elevadas.

d) Tem como antagonista químico a endorfina, seu análogo fisiológico.

e) Encerra em sua estrutura química grupo tropano.

Comentário: A heroína é uma droga que consta na lista F da Portaria 344/98, que descreve os compostos entorpecentes que tem uso proscrito no Brasil. É um alcaloide isoquinolínico (não tropânico, como a cocaína) que tem procedência semissintética e é derivada da morfina, não da codeína. Efedrina e cafeína são estimulantes do SNC e não têm relação com a heroína, a primeira age em receptores adrenérgicos e a última age como antagonista de receptores de adenosina. As endorfinas são opioides endógenos, na verdade são análogos da morfina, heroína.

Não é necessário o consumo de grandes doses de heroína para que haja o desenvolvimento de dependência, esta que depende: da droga; do indivíduo (predisposição); e do ambiente. Porém, essa é a alternativa "menos errada". Inclusive é uma droga com altíssimo potencial de reforço, leva à dependência rapidamente.

Gabarito: C

Por proporcionar efeitos intensos por um período de tempo não muito longo, trata-se de uma droga com **ALTÍSSIMO POTENCIAL DE REFORÇO**, sendo que seu uso pode levar a dependência de maneira rápida.

Relação Estrutura/Atividade

Apesar de não aparecer com frequência em concursos públicos, citaremos o básico sobre a relação estrutura/atividade para os opioides. Lembrando que não precisa decorar essa parte da matéria, serve apenas como orientação do estudo e ferramenta adicional para resolver questões.

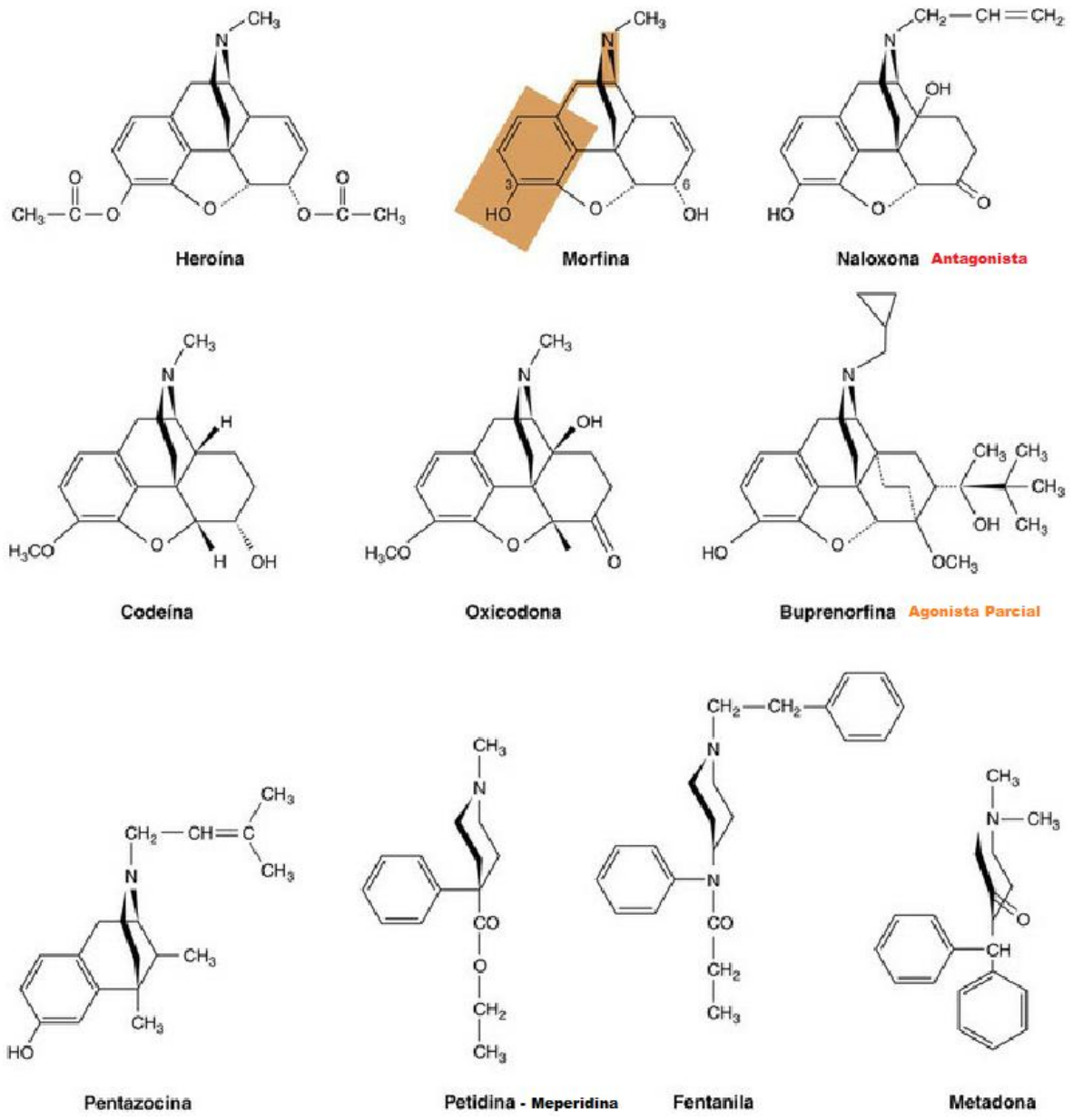


Figura 6 – Representação dos principais opioides com destaque para as regiões de interação com o receptor da morfina. Fonte: adaptado de: Dale et al., 2015.

Inicialmente é importante considerar que as moléculas são tridimensionais e, em alguns casos, moléculas que aparentam ser muito diferentes quando representadas num modelo bidimensional, apresentam conformação espacial semelhante. A Figura 6 representa bem os principais opioides e mostra a semelhança estrutural dos compostos com a morfina.

Atente-se para a pentazocina, petidina, fentanila e metadona, que aparentemente não possuem semelhança com a morfina, mas quando suas estruturas são observadas distribuídas no espaço, em 3 dimensões, a similaridade fica clara.

Existem 3 tipos de interação da molécula com o receptor, sendo:

- **Anel aromático**: que é essencial para a atividade e interage por forças de Van der Waals
- **Nitrogênio:** também é crucial para atividade e interage no receptor na forma ionizada, é importante para determinar se a atividade será agonista ou antagonista. Substituições de cadeias mais longas e lipofílicas proporcionam atividade agonista, já substituintes lipofílicos com cadeia intermediária (naloxona) podem agir como antagonistas.
- **Hidroxila fenólica (OH):** livre para interagir com receptor por ligações de hidrogênio.

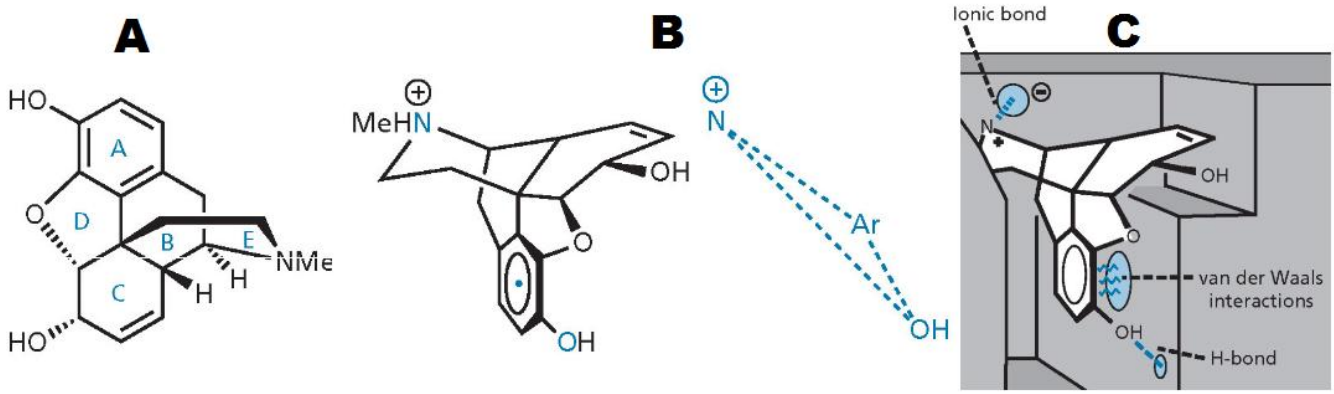


Figura 7 – A - estrutura molecular da morfina com designação dos anéis presentes na molécula; B – Estrutura tridimensional da morfina em formato de T, com destaque para as três regiões importantes para a interação com o receptor (nitrogênio, anel aromático e hidroxila fenólica); C – interação da molécula de morfina com o receptor. Fonte: adaptado de PUPO, Mônica T.

Aplicações Terapêuticas e Situação Legal dos Fármacos

Os receptores opioides estão amplamente distribuídos pelo organismo, produzindo diversos efeitos quando ativados ou bloqueados, isso faz com que exista uma grande variedade de aplicações para os fármacos opioides.

Além de suas aplicações terapêuticas, esses fármacos muitas vezes podem ser utilizados **como drogas de abuso**, quando administrados com o intuito de promover efeitos prazerosos decorrentes do uso da substância. Por esse motivo muitos deles são controlados pela Portaria 344/98 da Anvisa, que regulamenta o controle de substâncias que podem causar dependência. Obs.: ao lado de cada fármaco será destacado a lista que ele consta na Portaria 344.

Algumas listas de compostos sujeitos a controle segundo a Portaria 344/98 da Anvisa, as quais constam opioides:

A1 - lista das substâncias entorpecentes

A2 - lista das substâncias entorpecentes de uso permitido somente em concentrações especiais

A3 - lista das substâncias psicotrópicas

B1 - lista das substâncias psicotrópicas

B2 - lista das substâncias psicotrópicas anorexígenas

C1 - lista das outras substâncias sujeitas a controle especial

E - lista de plantas proscritas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas

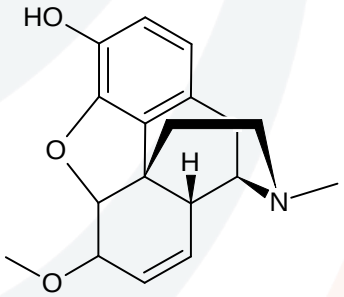
F1 - substâncias entorpecentes de uso proscrito no Brasil

F2 - substâncias psicotrópicas de uso proscrito no Brasil

Principais opioides: Morfina → Lista A1 / Heroína → Lista F1

Codeína A2

A 3-metoximorfina, ou codeína, é um composto natural que necessita de metabolização para que produza efeitos, sendo assim um pró-fármaco. Por envolver a metabolização e enzimas polimórficas, a codeína pode não ter efeito analgésico em indivíduos que possuam uma variante que tem menor atividade catalítica, correspondendo a cerca de 10% da população.



Codeína

Figura 8 – Estrutura molecular da codeína.

É utilizada principalmente como analgésico para tipos leves de dor, como cefaleia, lombalgia e é associada usualmente a AINE's (antiinflamatório não esteroidal). Apenas uma parte é convertida na forma ativa do composto (morfina) e possui cerca de 20% da potência analgésica da morfina. Também pode ser utilizada como antitussígeno e antidiarreico e não causa euforia, quando comparada à morfina.

A norcodeína, além de ser um metabólito da codeína, também é um derivado N-desmetilado do fármaco. Integra a lista A2 da Portaria 344/98 da Anvisa.

Metadona A1

A metadona é um opioide sintético que, apesar de apresentar diferença estrutural com a morfina, possui grande semelhança a esta no que diz respeito aos efeitos farmacológicos. Quando comparada com a morfina, a duração da ação da metadona é mais longa, possuindo meia-vida de cerca de 24h (meia-vida da morfina é

de aproximadamente 3h). É utilizada como analgésico em dores crônicas e principalmente no tratamento de indivíduos dependentes de opioides.

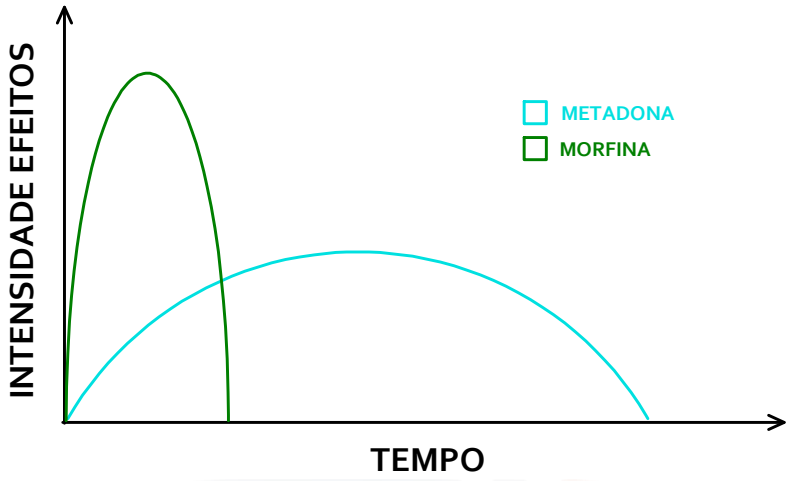
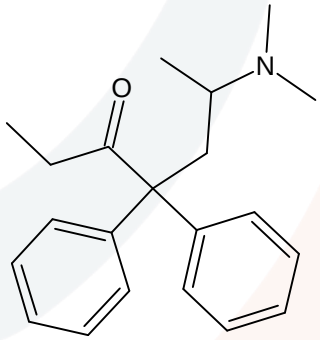


Figura 9 – Gráfico meramente ilustrativo que traduz a intensidade dos efeitos produzidos pela morfina e metadona em relação ao tempo.

Para fins didáticos, pode-se dizer que a metadona produz efeitos menos intensos e com maior duração que a morfina. Essa característica do composto é muito interessante para substituição da droga na terapia da dependência de heroína/morfina, que não pode ser realizada de forma abrupta. Sua síndrome de abstinência é semelhante à dos outros opioides, porém menos intensa, outro motivo que justifica seu uso nessas situações.



Metadona

Figura 10 - Estrutura molecular da metadona.

A droga pode ser administrada pela via oral e é prontamente absorvida no TGI, que alcança concentrações consideráveis no sangue após 30 min. Além de menos invasivo, essa via de administração constitui fato relevante, pois afasta o indivíduo dependente das memórias associadas ao uso da droga relacionada com agulhas. Distribui-se amplamente pelo organismo (em maiores concentrações nos pulmões, rins, baço e fígado; em menores concentrações no cérebro, músculos e coração) e 85% do fármaco encontra-se ligado às proteínas plasmáticas. Evidentemente, a metadona possui uma via de administração que não tem como metabólito principal a morfina, sendo um produto pirrolidínico o ocupante desse posto, o qual é excretado conjugado com glicuronídeos.

Assim como outros opioides a metadona pode causar depressão respiratória. Em casos de intoxicação é indicada a administração de naloxona nesses casos.

Buprenorfina A1

A buprenorfina é um composto semissintético derivado da tebaína e também utilizada no tratamento de dependência de opioides. É um agonista parcial de receptores opioides um com ação duradoura, extremamente lipofílico e possui potência analgésica superior a morfina.

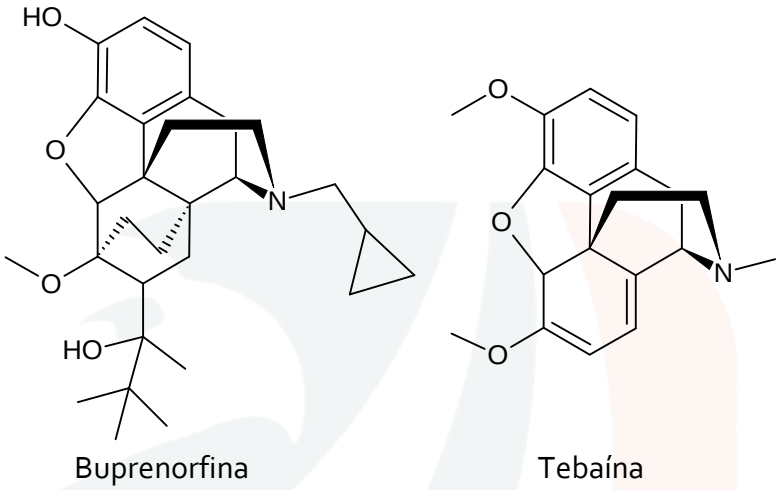


Figura 11 - Estruturas moleculares da buprenorfina e da tebaína.

A buprenorfina apresenta menor depressão respiratória quando comparada com a metadona, fato que constitui uma vantagem considerável do fármaco no tratamento. A afinidade do composto pelo receptor aliada ao agonismo parcial podem constituir uma alternativa terapêutica em casos de depressão respiratória causada por opioides.

Tebaína A1

A tebaína é um alcaloide isoquinolínico de origem natural que é quimicamente muito semelhante à morfina, codeína e outros alcaloides naturais. É um composto que possui baixa atividade analgésica e curiosamente a tebaína é um alcaloide opioide estimulante do SNC, podendo causar convulsões semelhantes às causadas pela estricnina.

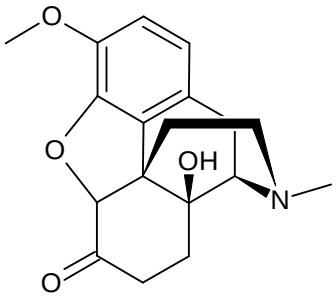
Apesar de não ser utilizada terapeuticamente de maneira direta, a tebaína é um precursor de fármacos opioides semissintéticos importantes como a oxicodona, buprenorfina, naltrexona, naloxona

Fique atento(a)

Apesar de serem fármacos utilizados no tratamento de dependência de opioides, existe abuso relacionado ao uso de metadona e buprenorfina. Lembrem-se de que estamos tratando de fármacos com ação agonista em receptores opioides também.

Oxicodona A1

Com nome comercial Oxycontin®, a oxicodona é um opioide semissintético derivado da tebaína utilizado como analgésico para tratar dor aguda ou crônica. É um agonista com alta seletividade para receptores opioides mu, com potência superior a da morfina.



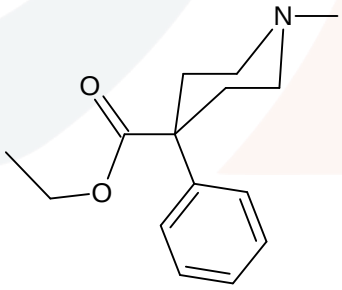
Oxicodona

Figura 12 - Estrutura molecular da oxicodona.

É utilizado de maneira não médica com o intuito de produzir efeitos prazerosos, inclusive pode ser administrada via IV e pulmonar.

Petidina ou Meperidina A1

A petidina, ou meperidina, é um opioide sintético que possui efeitos farmacológicos semelhantes à morfina, porém com menor duração, possuindo meia-vida de cerca de 3 horas. A meperidina promove um estado de agitação acentuado, não causa sedação e a miose promovida pelo uso da droga é discreta.



Meperidina -
Demerol®
Petidina

Figura 13 - Estrutura molecular da petidina, ou meperidina.

Ressalta-se a metabolização do composto, que ocorre por mecanismos diferentes da morfina. A normeperidina é formada por N-desmetilação constituindo o principal metabólito formado e possuindo meia vida longa, 15-20 horas. O produto da biotransformação pode agir como estimulante do SNC, causando midríase, convulsões, tremores e alucinações no indivíduo. Por esse motivo é recomendado o seu uso para dores agudas, visto que a administração crônica do fármaco pode levar ao acúmulo do metabólito.

O opioide age como agonista de receptores opioides mu, porém é capaz de agir em outros alvos farmacológicos. O bloqueio de receptores muscarínicos pode causar boca seca e embaçamento visual. As vias serotoninérgicas também são afetadas, pois o composto é capaz de promover o bloqueio da recaptação de setoronina, podendo causar rigidez muscular, hipertermia e estado mental alterado, principalmente em pacientes que fazem uso de IMAO (inibidores da enzima monoamino-oxidase).

O uso da droga que vale ser destacado é administração do fármaco como analgésico em partos, visto que promove analgesia sem reduzir a força de contração uterina.

O fármaco está sendo menos utilizado recentemente, visto que o risco dos seus efeitos adversos é elevado frente aos benefícios.

Questão para fixar

2013 - FUNCAB - PC-ES - Perito Criminal Especial

Com relação aos hipnoanalgésicos, é correto afirmar:

a) São usados na terapêutica para induzir o paciente ao sono, em substituição aos diazepínicos.

b) A meperidina é um hipnoanalgésico opiáceo sintético.

c) A petidina é um hipnoanalgésico natural.

d) A meperidina é um derivado da morfina.

e) A petidina, por ter ação semelhante aos opiáceos, é também utilizada com eficácia no tratamento da tosse.

Comentário: Inicialmente é importante saber que meperidina e petidina são a mesma molécula! Trata-se de um derivado opioide sintético que tem ação semelhante à morfina. Apesar de causar sedação em doses elevadas é um exagero considerar a ideia de substituição dos benzodiazepínicos por medicamentos opioides para induzir sono nos pacientes. A petidina é muito utilizada como analgésica em partos, por não reduzir a força de contração uterina. Acredito que a letra E está incorreta, pois a meperidina não é utilizada de maneira crônica, visto que seu metabólito é tóxico.

Questão deveria ter sido anulada, pois a meperidina é um opioide, não um opiáceo.

Gabarito: B

Propoxifeno A2

Trata-se de um opioide sintético, derivado da metadona, e é um agonista de receptores opioides. Tem potência inferior à codeína, que por sua vez é menor que a da morfina. Possui atividade analgésica fraca e efeitos adversos perigosos, como convulsões e efeito cardiotóxico.

Apesar de ter absorção lenta pela via oral, o composto é absorvido completamente. Sofre um metabolismo de primeira passagem bem acentuado, produzindo seu principal metabólito, o norpropoxifeno, sendo que apenas uma pequena parcela inalterada da dose alcança a circulação após passar pelo fígado. O composto distribui-se amplamente em órgãos como o fígado, rins, pulmão e cérebro. O tempo de meia-vida do fármaco é de 14,6 horas e o seu metabólito apresenta aproximadamente 23 horas para o mesmo

parâmetro. Acredita-se que o norpropoxifeno possa bloquear os canais de sódio no miocárdio e causar arritmias cardíacas.

Difenoxilato A1 e Loperamida A1

Uma das aplicações mais importantes dos fármacos opioides consiste na capacidade de controlar diarreias. A loperamida (Imosec®) e o difenoxilato são opioides sintéticos, análogos insolúveis meperidina que têm aplicação como antidiarreicos.

A insolubilidade dos fármacos diminui a absorção no TGI, fato que é favorável para fármacos utilizados no controle de diarreias. Caso haja absorção para a corrente sanguínea, ambos não atravessam facilmente a BHE, possuindo baixa ação no SNC. Atenção! Isso não quer dizer que os fármacos não agem no SNC. Inclusive dentre os efeitos adversos encontra-se a solonência, provavelmente causada pela ação dos opioides no SNC.

A ação de fármacos opioides no TGI é complexa e será discutida posteriormente. De maneira resumida, a ação local promovida pelos compostos consiste na ativação de receptores mu, que leva à diminuição do peristaltismo, causando ressecamento das fezes pelo retardo da progressão do bolo fecal pelo intestino e aumento da reabsorção de água.

Questão para fixar

2017 - Quadrix - SEDF - Professor - Farmácia

A epidemia de dependência em opiáceos que varre os Estados Unidos levou a uma nova forma de abuso de drogas que poucos especialistas conseguiram antever. Viciados que não conseguem comprar analgésicos estão consumindo Imodium e outros remédios para diarreia. Eles apelidaram essa prática de "a metadona dos pobres". O ingrediente ativo do Imodium, a loperamida, pode dar barato se consumido em grandes quantidades e não custa caro.

Catherine Saint Louis. Viciados em drogas usam remédios de diarreia para controlar abstinência. New York Times. Folha de São Paulo, 2016.

Com relação às informações contidas no fragmento de texto, julgue o seguinte item.

Loperamida é um opiáceo que, se consumido em pequenas doses, não é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e desempenhar ação central.

Comentário: Questão correta! A principal aplicação da loperamida é sua ação em receptores opioides que causa um efeito antidiarreico. Sua baixa solubilidade faz com que ela não seja absorvida no TGI e se concentre no intestino, local onde fará sua principal ação, diminuindo a motilidade e proporcionando o ressecamento das fezes. Na verdade a loperamida é um opioide, não um opiáceo.

Gabarito: Certo

Tramadol (Tramal®) A2

É um opioide sintético derivado da codeína e atuam como agonista de receptores opioides, porém sua ação em receptores do subtipo mu é menor do que a morfina. É muito conhecido pelo seu nome comercial Tramal® e tem grande aplicação no controle da dor leve e moderada, sendo pouco efeito na dor severa.

Dentre os efeitos adversos da droga pode-se encontrar tontura, boca seca, vômitos, sedação. É possível que o tramadol cause convulsões, especialmente em pacientes que tenham predisposição.

Fentanil A1, Sulfentanil A1, Alfentanil A1, Carfentanil A1

São medicamentos muito mais potentes que a morfina, os quais são utilizados como pré-anestésicos e também como droga de abuso.

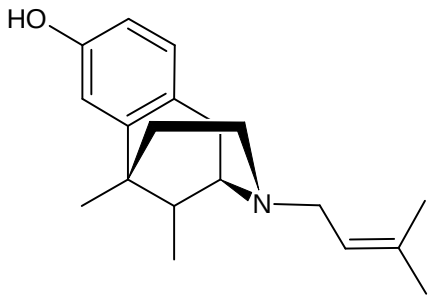
Não serão discutidos nessa aula, pois a discussão aprofundada é realizada no capítulo exclusivo para os Anestésicos.

Pentazocina B1

A pentazocina é um opioide semissintético derivado do benzomorfano que tem ação curiosa, visto que age como agonista e também como antagonista de receptores opioides. Assim como outros compostos que possuem ação semelhante, a pentazocina é um agonista de receptores kappa e antagonista de receptores mu.

É pouco absorvida pelo TGI sendo que pode ser administrada por via IV e IM. O composto consegue atravessar barreiras celulares como a BHE e a barreira placentária, além disso, se distribui amplamente pelo organismo, concentrando-se muito rapidamente no cérebro. Apresenta reações de glicuronidação como uma das principais vias de metabolização e o tempo de meia-vida da substância é cerca de 2 horas, sendo eliminada em aproximadamente 12 horas.

O composto é amplamente utilizado como analgésico no controle de dores agudas e crônicas. Além de sedação e analgesia, o composto pode causar hipertensão, taquicardia e possui ação psicomimética.



Pentazocina

Figura 14 - Estrutura molecular da pentazocina.

Antagonistas de Receptores Opioides

Os antagonistas de receptores opioides atuam interagindo com os trêa principais subtipos de receptores: mu, kappa e delta. Esses fármacos possuem pouco ou nenhum potencial para ser utilizados como droga de abuso, pois antagonizam não só os efeitos proporcionados pelos opioides exógenos, mas também pelos endógenos. Numa primeira análise, devemos nos focar nas propriedades farmacocinéticas dos compostos (absorção, distribuição, metabolização e excreção), visto que apresentam mecanismos de ação semelhantes.

Conforme citado, pequenas alterações estruturais podem alterar completamente a ação do fármaco no organismo. No caso dos opioides, a substituição da metila ligada ao nitrogênio por grupos mais volumosos proporciona atividade antagonista da molécula.

Dentro desse grupo, destacam-se a naltrexona e a naloxona, exaustivamente cobrados em provas de concursos. Numa análise superficial, a naltrexona é utilizada para o tratamento da dependência de etanol e a naloxona é usada em casos de intoxicações por opioides.

Em questões de concursos, muitas vezes é cobrada a principal aplicação terapêutica da naloxona e naltrexona, então lembrem-se:

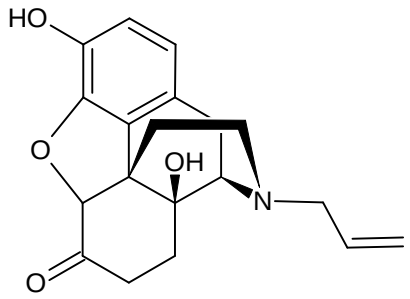
NALOXONA: usada em intoxicações

NALTREXONA: usada no tratamento da dependência de etanol principalmente

Naloxona C1

A naloxona, fármaco derivado da hidromorfona, é um opioide semissintético que atua como um antagonista de receptores opioides e possui afinidade pelos três subtipos principais(mu, kappa e delta). Não é utilizada como droga de abuso, pois antagoniza os receptores opioides de maneira geral, atingindo opioides exógenos ou endógenos.

Sua principal aplicação reside na **capacidade de reverter a depressão respiratória** causada por uma superdosagem de opioides, ou seja, é utilizada quando existe depressão do centro respiratório por uma intoxicação opioide. Além de promover os efeitos citados pode ocorrer vasodilatação periférica, sonolência e também aumento do débito cardíaco.



Naloxona

Figura 15 - Estrutura molecular da naloxona.

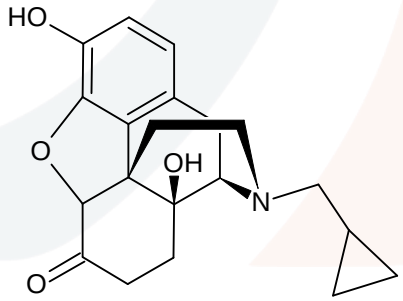
A naloxona não apenas pode ser usada em intoxicações como também é usada como ferramenta no diagnóstico de síndrome de abstinência por meio da precipitação da mesma. Adicionalmente, por ter baixa biodisponibilidade por via oral, a naltrexona pode ser utilizada para tratar a constipação resultante do tratamento de dores com opioides (efeito colateral).

A molécula possui uma alta lipofilicidade e é bem absorvida por todas as vias de administração, sendo que a principal utilizada é a IV, porém pode ser utilizada por outras vias parenterais como SC, IM, inalatória entre outras. A distribuição do fármaco é extensa atingindo diversos órgãos em pouco tempo. Cérebro, rim, baço, pulmão e músculo esquelético representam órgãos/tecidos atingidos pela distribuição. Adicionalmente, apresenta relação cérebro/plasma de 12-15x quando comparada com a morfina.

A baixa biodisponibilidade pela via oral é resultado do intenso metabolismo de primeira passagem. A metabolização se dá principalmente no fígado, onde ocorrerá N-desalquilação e redução do grupo 6-ceto, resultando no metabólito 6-beta-naloxol, que mantém a propriedade antagonista. Ressalta-se o fato de que também ocorrem reações de fase II, mais especificamente glicuronidação. A meia-vida da naloxona é baixa, cerca de 60-90 minutos, e seus efeitos duram entre 2-4 horas apenas, sendo necessárias múltiplas administrações ao longo do dia.

Naltrexona C1

A naltrexona é outro fármaco que possui atividade antagonista de receptores opioides. Trata-se de um composto semissintético derivado da oximorfona que é estruturalmente muito semelhante à naloxona, diferindo apenas no grupo ligado ao nitrogênio. Conforme veremos, o diferencial da naltrexona em relação à naloxona é o seu tempo de ação no organismo.



Naltrexona

Figura 16 - Estrutura molecular da naltrexona.

O fármaco apresenta uma excelente absorção, sendo que a via oral apresenta uma boa biodisponibilidade, podendo chegar a 60%, e pico da concentração plasmática acontece em aproximadamente 1 hora. Outras vias utilizadas são a via IM e também a SC, a partir de implantes de liberação controlada. O composto distribui-se amplamente pelo organismo e possui baixa ligação ás proteínas plasmáticas.

A substância apresenta metabolismo hepático, sendo o beta-naltrexol o principal metabólito, o qual apresenta baixa atividade e possui circulação entero-hepática. A meia-vida da beta-naltrexona é de 10 horas e do beta-naltrexol 13horas, sendo que a primeira é eliminada em 96 horas e o último em 18 horas.

Como resultado da ação do etanol no organismo, a liberação de peptídeos endógenos está intimamente ligada às sensações de prazer, bem estar e euforia proporcionadas pela droga. Como a naltrexona é antagonista opioide, consegue deslocar os peptídeos endógenos do receptor e inibir esse efeito provocado pelo etanol, diminuindo o reforço positivo proveniente do uso da droga. Com isso, ela é muito utilizada no **tratamento da dependência de etanol,** esse fato é muito cobrado em provas de concurso!

Outra aplicação interessante é o relacionado à manutenção do tratamento de dependência por opioides. Após a desintoxicação e tratamento da abstinência, que pode ser feito com metadona ou buprenorfina, é possível a administração de um antagonista opioide para evitar recaídas dos usuários. Caso o indivíduo administre a droga novamente, na presença da naltrexona os efeitos dela serão bloqueados ou amenizados. A naltrexona é um fármaco interessante para essa aplicação pela boa disponibilidade pela via oral e longo tempo de ação no organismo. O tratamento de prurido (coceira) também pode ser realizado com naltrexona.

Outro medicamento semelhante que também é utilizado com o mesmo intuito da naloxona é o **NALMEFENE**, ainda sem registro no Brasil.

Questão para fixar

2011 - VUNESP - SAP-SP - Médico – Psiquiatria

Dos medicamentos usados no tratamento da dependência de álcool, aquele que atua como antagonista opioide nas vias mesolímbicas é

a) a naltrexona.

b) o dissulfiram.

c) o acamprosato.

d) o topiramato.

e) a naloxona.

Comentário: Caso a questão fale de dependência de álcool e cite opioides, provavelmente estará se referindo à naltrexona.

A naltrexona é um composto que age como antagonista de receptores opioides. Um dos mecanismos de recompensa propostos relacionados ao etanol é a liberação de peptídeos endógenos na via mesolímbica dopaminérgica. Com a administração de um antagonista, os receptores ficam bloqueados e a sensação de bem estar, prazer é diminuída, diminuindo o reforço positivo proporcionado pela droga.

Aqui é possível confundir naloxona e naltrexona, cuidado! A naloxona é utilizada principalmente para reverter a depressão respiratória causada por opioides, possui um tempo de meia vida baixa, o que limita sua aplicação na dependência de etanol.

O topiramato é um anticonvulsivante utilizado no tratamento da dependência de álcool, sua ação acontece nos receptores glutamatérgicos AMPA, bloqueando-os. Acredita-se que possa atuar reduzindo o reforço produzido gerado pelo etanol. O dissulfiram inibe a enzima aldeído desidrogenase, levando ao acúmulo de acetaldeído e aumentando os efeitos negativos do etanol. O acamprosato é um fármaco muito semelhante ao neurotransmissor GABA e age de maneira parecida, ele suprime o desejo do usuário beber e balanceia os efeitos excitatórios promovidos pela adaptação do indivíduo à presença constante da droga no SNC. Além disso, também é antagonista de receptores NMDA glutamatérgicos excitatórios.

Gabarito: A

Principais Opioides

A tabela abaixo traz um pequeno resumo dos principais opioides, bem como suas ações, procedência, lista que constam na Portaria 344/98 e as aplicações terapêuticas.

PRINCIPAIS OPIOIDES					
Opioide	**Ação**	**Procedência**	**Controle 344/98**	**Principais Aplicações Terapêuticas**	**Outras Aplicações Terapêuticas**
Buprenorfina	Agonista parcial	Semissintético	A1	Dependência opioides	
Butorfanol	Agonista Antagonista	Semissintético	A1	Analgésico	
Codeína	Agonista	Natural	A2	Analgésico Antitussígeno	Antidiarreico
Dextrometorfano	Agonista	Semissintético	-	Antitussígeno	
Difenoxilato	Agonista	Sintético	A1	Antidiarreico	
Fentanil	Agonista	Sintético	A1	Pré-anestésico	
Heroína	Agonista	Semissintético	F1	-	
Hidrocodona - Vicodin®	Agonista	Semissintético	A1	Analgésico	Antitussígeno
Hidromorfona	Agonista	Semissintético	A1	Analgésico	
Levorfanol	Agonista	Semissintético	A1	Analgésico	
Loperamida -Imosec®	Agonista	Sintético	C1	Antidiarreico	
Meperidina - petidina Dolantina® Demerol®	Agonista	Sintético	A1	Analgésico (em partos) Obs.: dor aguda	
Metadona	Agonista	Sintético	A1	Dependência opioides	
Morfina	Agonista	Natural	A1	Analgésico	

Nalbufina	Antagonista	Semissintético	A2	Analgésico	
Nalmefene	Antagonista	Semissintético	-	Dependência álcool	
Nalorfina	Agonista Antagonista	Semissintético	A2	Analgésico; anestésico	
Naloxona	Antagonista	Semissintético	C1	Intoxicação opioides	
Naltrexona	Antagonista	Semissintético	C1	Dependência álcool; trat. prurido	
Noscapina	Agonista	Natural	-	Antitussígeno	
Oxicodona - Oxycontin®	Agonista	Semissintético	A1	Analgésico	
Papaverina	Agonista	Natural	-	Impotência masculina Antiespasmódico	
Pentazocina	Agonista Antagonista	Semissintético	B1	Analgésico	
Propoxifeno	Agonista	Sintético	A2	Analgésico	Antitussígeno
Tebaína	Agonista	Natural	A1	-	-
Tramadol - Tramal®	Agonista	Sintético	A2	Analgésico	

Toxicocinética

Como o assunto da aula é extenso e engloba diversas substâncias, será dado o devido destaque à morfina e à heroína. Os outros compostos serão citados apenas quando for relevante ou terão uma discussão superficial englobando todos os fatores (absorção, distribuição, metabolização e excreção).

Absorção

Apesar de ser um fármaco lipofílico e bem absorvido pela via oral, a morfina apresenta baixa biodisponibilidade para essa via, pois há um intenso metabolismo de primeira passagem. Além da via intravenosa, o composto também pode ser administrado pela via intramuscular e cutânea por injeções, que apresentam rápida absorção. A oxicodona é um exemplo de opioide utilizado amplamente pela via oral, assim como a codeína.

Conforme já citado, a heroína é uma droga que possui maior lipofilicidade que a morfina sendo bem absorvida em todas as vias, nasal, pulmonar, retal e através das mucosas. Assim como outros alcaloides, a heroína possui apresentação na forma de sal, mais hidrossolúvel e consumida pela via IV, e na forma de base, mais lipossolúvel e consumida pela via inalatória. O consumo da droga pela via endovenosa está dando lugar às vias nasal e inalatória (pulmonar, fumada), pois há rápida liberação da droga no cérebro sem passar pelo fígado, controle da dose e também minimiza riscos relacionados à utilização de agulhas, como AIDS e hepatite.

Distribuição

A morfina se distribui amplamente pelo organismo, atingindo órgãos como: rins, fígado, pulmão, adrenal, baço e tireoide. Tratando-se de barreiras, pode-se dizer que a morfina atravessa a barreira placentária, constituindo um risco ao feto, já que pode causar depressão respiratória e abstinência em recém-nascidos. A droga ultrapassa a barreira hematoencefálica (BHE), porém de maneira menos eficiente que a heroína, composto mais lipofílico que atravessa a barreira celular com maior facilidade, exercendo seus efeitos no SNC de maneira mais intensa.

Eliminação (Metabolização + Excreção)

Em um primeiro momento, é de suma importância entender que o metabolismo dessa classe de compostos é extenso e complexo, logo estudaremos apenas as principais vias.

De maneira geral os derivados da morfina são apresentam metabolismo hepático como principal via de eliminação, sendo **a glicuronidação a principal rota**. A morfina apresenta meia-vida de 1,9-3,1 horas, sendo eliminada quase totalmente em 24h. O tempo de meia-vida para os derivados da morfina é, em geral, cerca de 3-6 horas.

Ressalta-se que o ponto primordial no que diz respeito à metabolização de opioides reside no fato de que diversos opioides são biotransformados por fim em morfina, a qual seguirá seu caminho normal de metabolização a partir dali. Pode-se afirmar então que diversos opioides possuem metabólitos ativos, sendo

que a morfina pode ser um deles. Alguns compostos podem até mesmo ser considerados como pró-fármacos, exigindo algum tipo de metabolização para agirem no local de ação, como a codeína, por exemplo.

Adicionalmente, é importante citar a metabolização acontece por meio de glicuronidação a partir das hidroxilas presentes nos carbonos 3 e 6 da molécula de morfina, gerando **morfina 3-glicuronídeo (principal metabólito) e morfina 6-glicuronídeo**. É evidente que pela ampla diversidade de compostos, haverá também uma grande variedade de metabólitos, os quais serão citados aqui apenas se forem relevantes para o estudo.

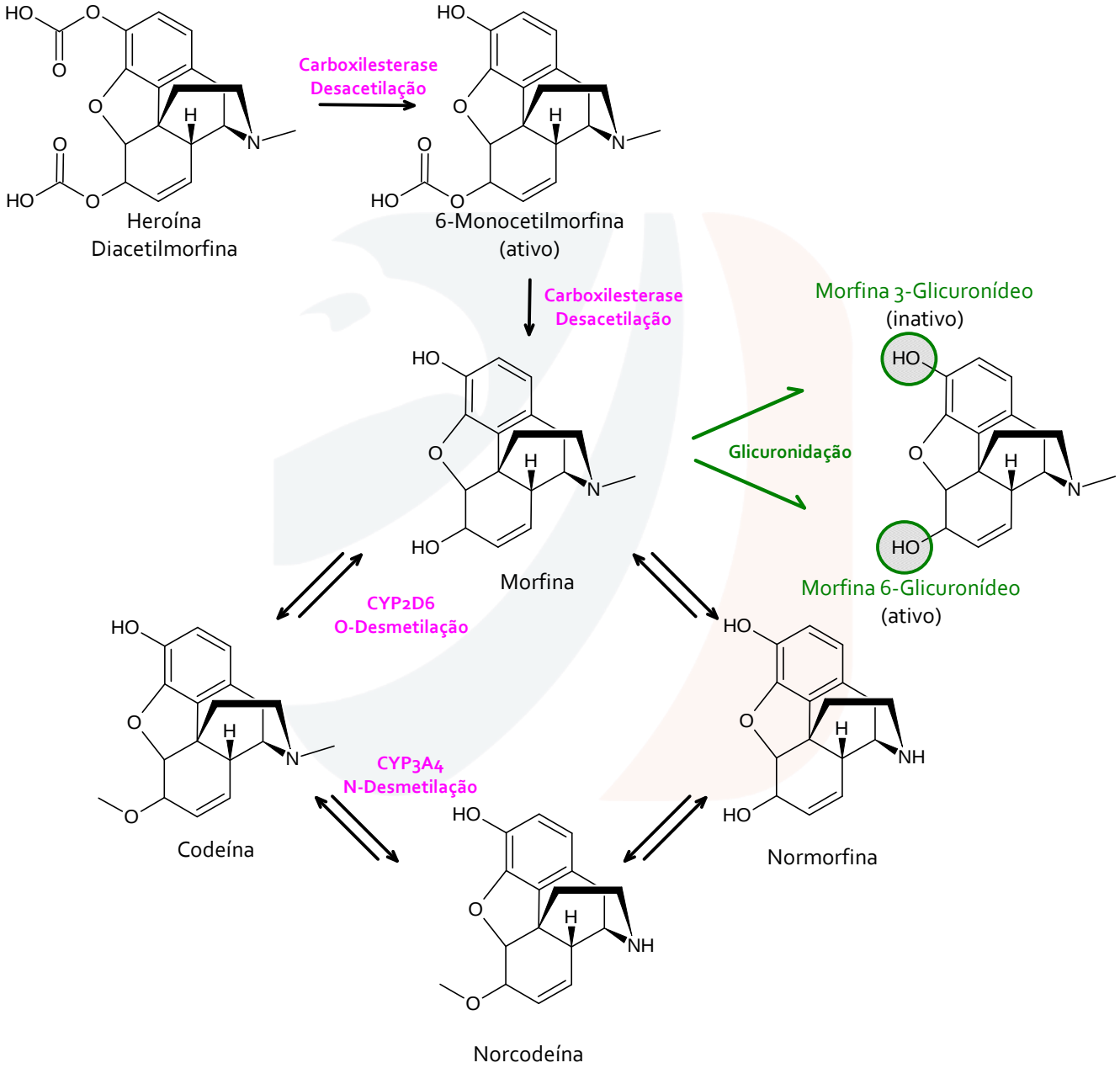


Figura 17 – Via de metabolização dos principais opioides: morfina, heroína e codeína. A heroína é desacetilada pela carboxilesterase formando 6-monoacetilmorfina, um metabólito ativo. Em seguida ocorre novamente uma desacetilação pela ação da mesma enzima resultando em morfina. Já a codeína pode sofrer uma O-desmetilação catalisada pela CYP2D6, tendo como produto a morfina. Também pode sofrer uma N-desmetilação pela CYP3A4, resultando na norcodeína. Percebe-se que tanto a heroína quanto a codeína têm como produto a morfina, a qual seguirá uma via de metabolização comum. A morfina, seja ela administrada dessa forma, ou como metabólito de outros opioides, sofrerá reação de fase II, na qual haverá conjugação com glicuronídeo que pode ser adicionado na posição 3 ou posição 6.

A heroína é um composto que é rapidamente metabolizado e apresenta tempo de meia-vida no sangue muito baixo, cerca de 3 minutos. Apesar de ter menor afinidade pelos receptores opioides, a molécula sofre duas hidrólises sucessivas, sendo o produto da primeira a 6-monoacetilmorfina, um metabólito mais potente do que a morfina. A enzima carboxilesterase também catalisa a segunda hidrólise, esta que finalmente tem como produto a morfina, evidentemente uma molécula ativa.

Um fato curioso é que a heroína e a cocaína possuem metabolização semelhante, competindo pelas colinesterases plasmáticas e pelas carboxilesterases hepáticas (1 e 2). Se consumidas concomitantemente é possível que haja interação farmacocinética entre as drogas, aumentando o tempo de meia-vida. Uma droga chamada *speedball* contém uma mistura de estimulante e depressor do SNC, podendo ser heroína/morfina e cocaína/metanfetamina.

Outra via de metabolização importante é a da codeína, um pró-fármaco que é convertido em morfina por meio da O-desmetilação catalisada pela CYP2D6, que constitui a via minoritária de metabolização do opioide. A conversão do fármaco em norcodeína, por meio de uma N-desmetilação promovida pela CYP3A4, e glicuronidação são vias mais ativas, porém produzem metabólitos inativos.

A morfina administrada ou resultante da metabolização de derivados opioides segue a via de metabolização por meio da conjugação com glicuronídeo. É curioso o fato de que essa reação pode ocorrer no carbono 3 ou no carbono 6, ambos ligados à hidroxila, e o local da modificação pode ser determinante para o efeito.

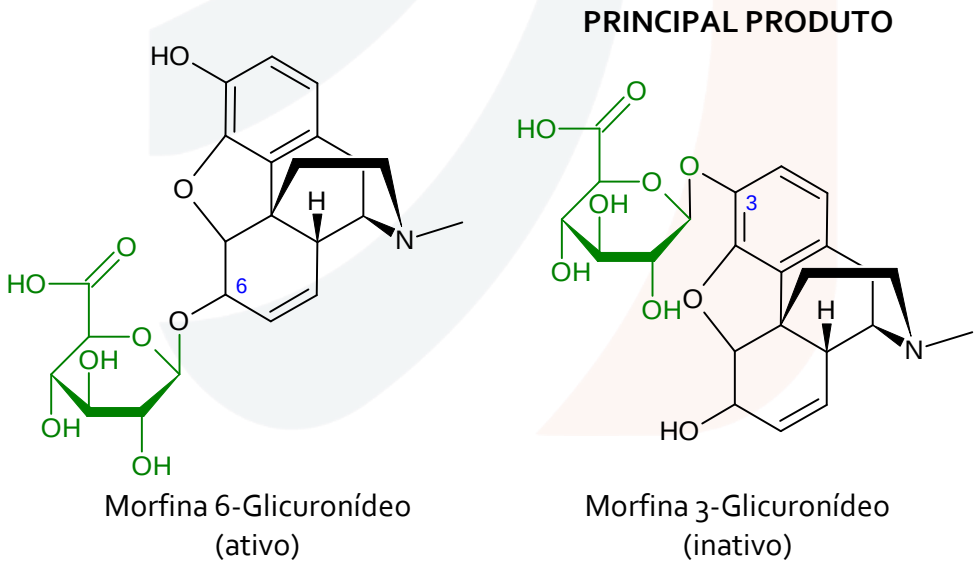


Figura 18 – Estrutura molecular dos principais metabólitos glicuronados da morfina: morfina 6-glicuronídeo, um metabólito ativo; e morfina 3-glicuronídeo, que não possui atividade relevante e é o principal metabólito do fármaco.

A morfina 3-glicuronídeo é o principal produto de metabolização da morfina, sendo um metabólito que não possui atividade significativa. Já a morfina 6-glicuronídeo, é um metabólito ativo, que inclusive é mais potente do que a morfina. Sua alta polaridade e peso molecular dificultam a passagem do composto pela BHE.

A morfina é um fármaco que **apresenta circulação entero-hepática acentuada**. O conjugado fármaco + glicuronídeo, produzido pela metabolização de fase II no fígado, alcança o intestino a partir da secreção biliar e lá pode sofrer hidrólise a partir das enzimas presentes, sendo novamente absorvido para a corrente

sanguínea. Lembrando que a bile é um fluido produzido pelo fígado e secretado no intestino que auxilia na emulsificação de gorduras.

Como se trata de um fármaco com intenso metabolismo, qualquer variação nesses parâmetros pode alterar a meia-vida do composto e promover efeitos tóxicos. Recém-nascidos apresentam baixa capacidade de conjugação de xenobióticos, sendo assim, a taxa de excreção desses compostos é diminuída e o risco de manifestação de efeitos tóxicos, como depressão respiratória é considerável. Por causa desse fato é importante que durante a gravidez seja regulado o consumo de opioides pela mãe, visto que atravessam a barreira placentária e podem causar danos.

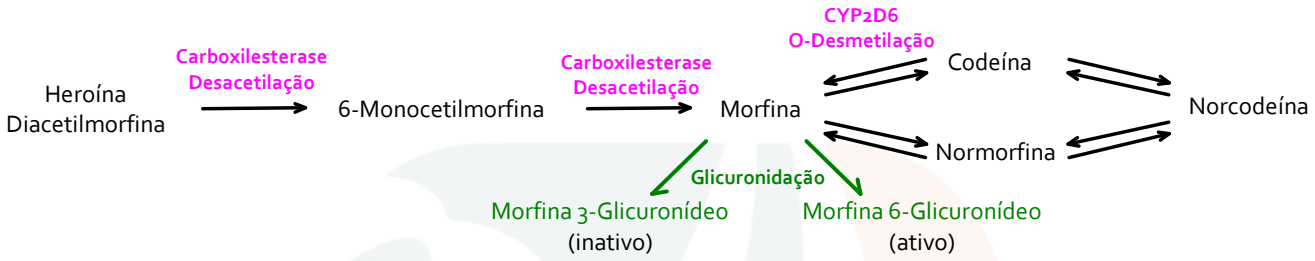


Figura 19 – Via de metabolização resumida dos principais opioides, como a heroína, morfina e codeína e as principais enzimas que participam do processo.

Questão para fixar

2012 - NUCEPE - PC-PI - Perito Criminal - Farmácia

Em estudos de Toxicologia identifica-se que a morfina apresenta o ciclo êntero-hepático. A partir dessa informação, é correto afirmar que:

a) a reabsorção da morfina liberada no trato gastrintestinal pelo sistema porta pode prolongar sua ação no organismo.

b) esse mecanismo contribui para reduzir a ação da morfina, porque a molécula é excretada nas fezes, sem reabsorção.

c) o ciclo êntero-hepático reduz o efeito da morfina por envolver a degradação dessa molécula por citocromos hepáticos.

d) esse mecanismo de excreção é vantajoso para o organismo porque ao mesmo tempo em que a morfina é excretada, o glicuronídeo é reaproveitado.

e) o ciclo êntero-hepático para excreção da morfina assemelha-se ao mecanismo de excreção de vapores inalados, após absorção sanguínea.

Comentário: A circulação entero-hepática, ou ciclo entero-hepático, consiste na movimentação das moléculas de sais biliares do fígado para o intestino e novamente para o fígado. Basicamente, ocorre a secreção de sais biliares no intestino, que são absorvidos novamente para a corrente sanguínea e encaminhados ao fígado pelo sistema porta.

O conjugado fármaco + glicuronídeo, produzido pela metabolização no fígado, alcança o intestino a partir da secreção biliar e lá pode sofrer hidrólise a partir das enzimas presentes, sendo novamente absorvido para a corrente sanguínea. Esse fenômeno aumenta o tempo de ação da droga no organismo.

Gabarito: A

Toxicodinâmica

Receptores Opioides

Antes de citar os mecanismos de ação dos opioides é importante citar os receptores envolvidos nas transmissões sinápticas.

Num primeiro momento é importantíssimo citar a existência de **peptídeos opioides endógenos: endorfinas e encefalinas**, que estão presentes naturalmente no organismo regulando mecanismos importantes para sobrevivência. São peptídeos que atuam como neurotransmissores em determinados neurônios específicos. Tais compostos possuem um resíduo de tirosina no N-terminal, se observarmos a figura podemos notar semelhança entre a molécula de morfina e o aminoácido. Talvez esse fato possa ter relação com a interação entre o fármaco/endorfinas e o receptor opioide correspondente.

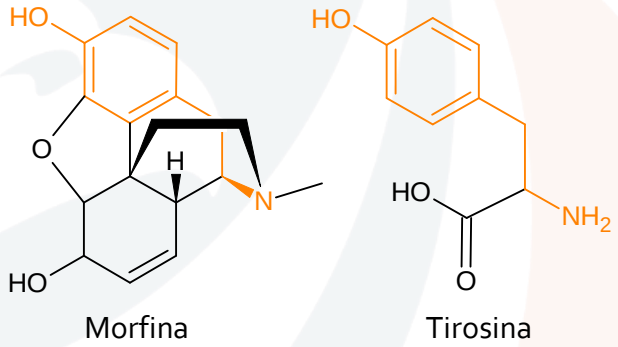


Figura 20 – Semelhança estrutural entre a morfina e o aminoácido tirosina. Muitas vezes as endorfinas apresentam um resíduo de tirosina na região N-terminal, acredita-se que essa região é a responsável pela interação com o receptor.

Os receptores opioides são receptores metabotrópicos que consistem em sete domínios transmembrana acoplados à proteína Gi. Sua ativação em geral leva:

- A - Inibição da adenilato ciclase, com diminuição da quantidade de AMPc produzido
- B - Ativação de canais de potássio K^+, resultando na hiperpolarização da membrana a partir do efluxo de potássio.
- C- Fechamento canais de cálcio, causando inibição da liberação de neurotransmissores

Existem diversos receptores opioides, basicamente nos atentaremos para 3 subtipos deles: mu (MOR), kappa (KOR) e delta (DOR), todos ligados à proteína Gi. Apesar de se encontrarem essencialmente no SNC, é possível encontrar esses receptores na periferia também, e esse achado pode até mesmo ser utilizado terapeuticamente, como é o caso dos antidiarreicos. Também é possível encontrar outra nomenclatura, na qual os receptores estão ordenados por ordem de descoberta, OP (*opioid peptide*): mu (OP3), kappa (OP2) e delta (OP1).

Antes de começar a discutir os subtipos de receptores opioides especificamente, é importante entender que não existe uma relação direta e simples entre ativação do receptor e efeito, como: o receptor X causa miose; o receptor Y causa sudorese.

As relações são complexas e às vezes o mesmo efeito pode ser alcançado por ativação de dois receptores diferentes. Logo, é recomendado que **NÃO DECORAR** os efeitos causados pela ativação de cada receptor. Apenas o entendimento superficial nesse caso é o suficiente.

Receptor mu, OP3 ou MOP

Dentre os subtipos de receptores opioides, o receptor mu é o mais importante e estudado. É amplamente distribuído pelo SNC possuindo ação em vários locais no cérebro, isso lhe proporciona o posto de subtipo de receptor opioide mais importante, já que tem papel em diversas funções.

Quase todos os opioides endógenos conhecidos possuem alguma afinidade pelos receptores mu. Vale ressaltar que os principais efeitos promovidos pela ativação desses receptores são:

- **Analgesia supraespinhal (central):** produzida pela ação no tálamo medial, núcleo magno da rafe e substância cinzenta periaquedutal.
- **Depressão do centro respiratório;** produzida pela ação no bulbo.
- **Euforia, prazer, bem estar, recompensa;** localizado no sistema mesolímbico dopaminérgico (Área Tegmental Ventral com projeções no Núcleo Accumbens).
- **Centro do reflexo da tosse:** aqui, pode-se prever uma atividade antitussígena dos opioides, já citada anteriormente, os receptores atingidos ficam localizados difusamente no bulbo raquidiano. Lembrando que a tosse aqui é a que funciona como um reflexo. Uma pessoa que toma algum medicamento antitussígeno ainda consegue tossir voluntariamente sem complicações.
- **Inibição do peristaltismo:** revela a aplicação terapêutica como antidiarreico. A ativação dos receptores nessa região inibe o peristaltismo.
  No estômago inibe a secreção gástrica diminuindo a motilidade e o tempo de esvaziamento gástrico. Já no intestino delgado ocorre diminuição das secreções biliares, melhorando a reabsorção de água. O intestino grosso sofre diminuição do peristaltismo, aumentando o tempo de permanência do bolo fecal fazendo com que as fezes fiquem com menor quantidade de água, receptores localizados perifericamente no TGI.

Receptor kappa, OP2 ou KOP

Esse subtipo de receptor tem como principal ligante endógeno as dinorfinas, uma classe de peptídeos opioides endógenos. É possível encontrar tais receptores em diversas regiões do SNC, sendo que as principais são: medula espinal, substância negra.

A ativação desse tipo de receptor está ligada a **analgesia espinal**, **miose**, aumento da diurese pela inibição do hormônio antidiurético (ADH), **disforia** e **alucinações**. Moléculas como a pentazocina e salvinorina-A (presente na espécie vegetal *Salvia divinorum*) são capazes de ativar esses receptores de maneira mais seletiva e têm ação psicotomimética, com efeitos diferentes da euforia causada pela ativação de receptores mu.

O receptor kappa parece não estar ligado aos principais efeitos colaterais mais severos como depressão respiratória, euforia, dependência. É um receptor que está sendo mais estudado, visto que sua ativação

específica talvez proporcione analgesia e sedação sem provocar depressão respiratória. A nalorfina e a nalbufina são compostos com atividade agonista nos receptores kappa e antagonista de receptores mu.

Receptor delta, OP1 ou DOP

Não se sabe muito acerca dos receptores do subtipo delta. Sabe-se, porém, que seu ligante natural são as encefalinas e que sua ativação pode estar relacionada com supressão da tosse, analgesia supraespinhal e a nível espinhal. Evidências também indicam que esse subtipo de receptor está envolvido na liberação de dopamina na via nigroestriatal, via dopaminérgica que se inicia na Substancia negra pars compacta e se projeta até o caudado e putâmen. Essa via é responsável pelo controle motor e que desencadeia sintomas extrapiramidais quando ativada acentuadamente.

Receptor de nociceptina/orfanina, ORL, OP4 NOP

É um receptor opioide descoberto recentemente. Seu ligante endógeno é um peptídeo de poucos aminoácidos conhecido como nociceptina. Acredita-se que esse receptor desencadeie respostas ansiolíticas e analgésicas.

Outros receptores: sigma, épsilon, zeta

Outros subtipos de receptores opioides são descritos na literatura, existem divergências se alguns são ou não receptores opioides (como é o caso do receptor sigma), mas isso não é relevante para o estudo de concursos públicos. O receptor zeta parece ser um fator de crescimento, já o receptor sigma parece estar envolvido em ações psicotomiméticas.

Para fins de concursos é importante apenas saber que esses receptores existem. Os principais são: mu, kappa e delta.

Mecanismo de ação

Inicialmente é importante citar que as discussões nesse capítulo serão resumidas, sendo que a disciplina responsável por estudar detalhadamente os mecanismos de ação é a Farmacodinâmica que será estudada na Aula 13. Logo, será feita apenas uma análise superficial de alguns aspectos.

Num primeiro momento é importante entender que os receptores opioides são metabotrópicos, acoplados á proteína Gi (inibitória) e leva à diminuição do AMPc com alterações na fosforilação de fatores de transcrição e proteínas.

A Figura 21 representa bem as diversas consequências decorrentes da ativação de receptores opioides. Importante lembrar que ela está sendo representada como regra. Alguns receptores opioides não tem exatamente essa ativação, porém, usaremos esse modelo como regra.

Ao se ligar com um agonista, o receptor opioide ativa a proteína Gi/Go que resulta em:

- **A:** A adenilato ciclase é uma enzima que converte ATP em AMPc, um importante segundo mensageiro que inicia uma série de fosforilações que ativam diversos fatores. Uma vez ativado, o receptor opioide **reduz a capacidade da adenilato ciclase de produzir AMPc.**
- **B:** **Fechamento de canais de Ca2+** tanto no neurônio pré-sináptico, levando a inibição da liberação de neurotransmissores das vesículas, quanto no pós-sináptico.
- **C:** **Abertura de canais de K+,** que causa **HIPERPOLARIZAÇÃO** da membrana, reduzindo a atividade celular.
- **D:** Exemplo de como outros fármacos podem agir em receptores que possuem os mesmos efeitos, como por exemplo, a clonidina, agonista de receptores adrenérgicos alfa-2, que também levam à diminuição de AMPc.

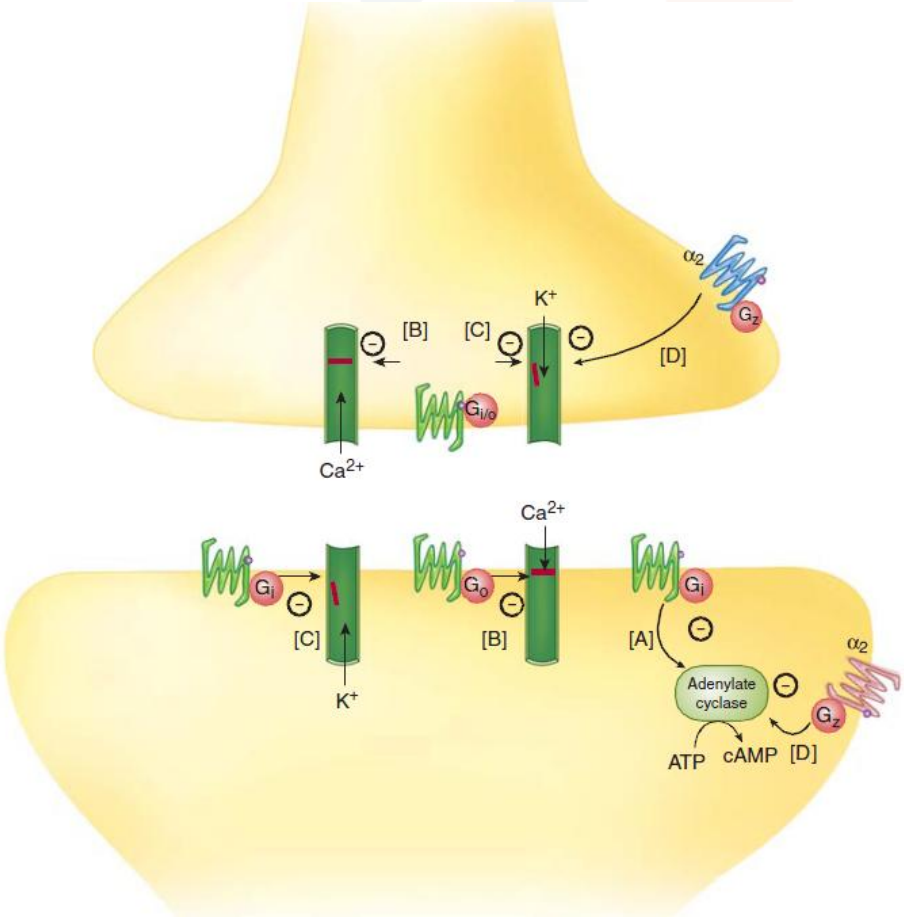


Figura 21 – Mecanismos de transdução de sinal mediado por receptores opioides (acoplados á proteína Gi/Go). A- Diminuição de AMPc; B- bloqueio dos canais de cálcio; C- abertura canais de potássio; D- diminuição de AMPc mediada por receptores alfa-2.

Para melhor entendimento é possível consultar a Figura 24 que trata dos mecanismos de dependência de opioides.

Principais efeitos e Toxicidade

Evidentemente, os opioides atuam como depressores do SNC, diminuindo as funções exercidas pelos neurônios. É importante considerar o fato de que existem diversos subtipos de receptores opioides no organismo e que eles estão distribuídos por todo o SNC, além de outros locais, como no TGI, por exemplo. Aqui citaremos os principais efeitos da morfina, que muitas vezes pode ser extrapolado para outros opioides. Efeitos importantes que são particulares de alguns opioides serão citados se relevantes.

O principal efeito causado pelos opioides é a **analgesia**, que pode ser promovida em diferentes níveis: supra-espinhal, espinhal e nos nervos periféricos. Conforme citado, apesar do receptor mu ser o principal relacionado à analgesia, os receptores kappa e delta também podem atuar para produzir esse efeito, inclusive de maneira independente do primeiro. Esses receptores atuam a nível espinhal, diferentemente dos receptores do subtipo mu, que agem em todos os níveis praticamente.

Os opioides são amplamente utilizados na maioria dos tipos de dor: aguda ou crônica; leve, moderada ou severa. Porém, em geral tem maior efeito em dores neuropáticas do que em dores associadas a lesão tecidual, inflamação e crescimento tumoral.

Outro efeito produzido pela morfina é a **euforia, bem estar, contentamento** que conforme veremos muito em drogas de abuso, resulta da liberação de dopamina na via mesolímbica dopaminérgica, a chamada Zona de Recompensa. Importante citar aqui que os receptores mu são responsáveis pela euforia, já os receptores do subtipo kappa estão relacionados com disforia e alucinações, sendo evidente que a "euforia" proporcionada pode ser completamente diferente dependendo do opioide administrado. Ainda em sintomas comportamentais, a morfina é capaz de causar **sedação e sonolência.**

Uma das principais aplicações dos opioides vem do seu efeito no centro da tosse, sendo que alguns opioides são utilizados como antitussígenos. A **depressão do reflexo da tosse** não está elucidada ainda, mas sabe-se que não guarda íntima relação com os efeitos analgésicos e sedativos da droga. Acredita-se que os receptores envolvidos são o mu1 e o kappa.

O dextrometorfano é um composto muito utilizado como antitussígeno, é o isômero dextro do analgésico levorfano e não apresenta afinidade pelos receptores opioides. Parece que sua ação como agonista não competitivo de receptores glutamatérgicos NDMA pode ter relação com o efeito desejado. Outro opioide utilizado para suprimir a tosse é a codeína.

Dentre os efeitos adversos mais comuns da morfina, **náuseas e vômitos** parecem estar relacionados intimamente com os efeitos analgésicos dos opioides. A zona quimiorreceptora do gatilho (área postrema), é a região afetada e a responsável pelo vômito.

Um dos sinais mais importantes em intoxicações por opioides é a constrição pupila. O mecanismo para miose parece estar relacionado com a estimulação do núcleo do nervo oculomotor, por meio dos receptores mu e kappa. É um sinal clássico de intoxicação por opioides que inclusive pode se apresentar como **miose puntiforme**, uma forma de constrição acentuada da pupila.

Nem todas as intoxicações resultam em miose. Alguns opioides, como é o caso da meperidina (petidina), propoxifeno e pentazocina, não produzem esse efeito quando administrados. Ademais, quando há hipoxia cerebral é possível encontrar midríase, quadro que nem sempre é incomum, visto que os opioides causam depressão respiratória e diminuem o fornecimento de oxigênio.

É importante citar que os receptores opioides não estão presentes exclusivamente no SNC, existem receptores opioides do subtipo mu no músculo liso presente na parede intestinal. A ativação desses receptores contribui para: **diminuição do esvaziamento gástrico**, podendo inclusive prolongar a absorção de fármacos; **diminuição da secreção gástrica**; **diminuição da motilidade intestinal**, promovendo ressecamento das fezes por aumentar o tempo de permanência no intestino.

Vale destacar que esse efeito pode ser tanto considerado benéfico e utilizado terapeuticamente (antidiarreicos), como também pode ser considerado um efeito indesejado. Pacientes internados que estão recebendo opioides podem apresentar quadros de constipação, que podem ser revertidos com administração de antagonistas de receptores opioides, como a naltrexona.

A morfina **libera histamina** dos mastócitos por mecanismos não relacionados com receptores opioides. Dentre os efeitos locais produzidos, encontram-se prurido (coceira) e urticária. No plano sistêmico é possível que ocorra broncoconstrição, pacientes asmáticos podem ter restrição, e, sobretudo, hipotensão.

O efeito adverso mais perigoso ligado ao uso de opioides é a **depressão respiratória**. De início, é importante ressaltar que esse sintoma não está diretamente ligado à paralisia dos músculos responsáveis pela respiração, como por exemplo, a causada por anestésicos gerais. O receptor responsável por esse efeito é o receptor mu.

O aumento da demanda /do metabolismo energético geralmente vem acompanhado de um aumento na produção de CO_2 que fica dissolvido no sangue e precisa ser eliminado. Numa situação comum esse aumento é detectado por neurônios quimiossensíveis no tronco cerebral e no núcleo medular. Como consequência desse aumento de P_{CO_2} (hipercapnia) é esperado que ocorra um aumento na taxa de ventilação com taquipneia. Os opioides agem como depressores dessas regiões quimiossensíveis e não há esse tipo de regulação. Vale mencionar que esse tipo de depressão respiratória ocorre com doses terapêuticas.

Além do citado, é possível que haja **broncoespasmo** devido a liberação de histamina **e lesão aguda do pulmão.**

Os opioides agem também em alguns hormônios importantes, ocorrendo assim, a **diminuição da liberação do hormônio antidiurético (ADH) e das gonadotrofinas**, que são hormônios proteicos como LH e FSH. Outro importante hormônio alterado é a **prolactina,** que tem sua concentração aumentada e é responsável por estimular a produção de leite.

No sistema cardiovascular os principais efeitos produzidos pelos opioides são **hipotensão**, agravada pela liberação de histamina, e **bradicardia**, sendo a primeira mais comum. A vasodilatação periférica contribui para quadros de **hipotermia**, pela grande perda de calor. Vale ressaltar que o metabólito norpropoxifeno parece estar relacionado com **arritmias.**

O uso de alguns opioides específicos como a meperidina (petidina), propoxifeno e tramadol podem causar **convulsões**. No caso da meperidina, esse resultado pode ser atingido pela metabolização da droga, que forma o metabólito normeperidina que é um estimulante do SNC.

Para fins de concursos públicos os efeitos mais importantes dos opioides são: analgesia, prazer, diminuição do reflexo da tosse, constipação.

Indo para o campo da toxicologia é importante saber a tríade clássica de uma intoxicação opioide: **COMA/SEDAÇÃO, DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA e MIOSE;**

Questão para fixar

2017 - IESES - IGP-SC - Perito Criminal Bioquímico - ADAPTADA

Notícias nos meios de comunicação comentam que "[...] a prescrição descontrolada de analgésicos opiácios comercializados legalmente em farmácia tem "viciado" milhões de pessoas no mundo". Em relação as afirmações abaixo, julgue os itens:

( ) Os principais medicamentos utilizados no controle da dor são opioides, analgésicos anti-inflamatórios não esteroide, anestésicos locais e anestésicos gerais.

( ) Além de analgésicos, os opioides inibem a mobilidade intestinal, possuem ação antitussígena, induzem o sono, náusea e vômitos, depressão respiratória, prurido, retenção urinária e causam diversos efeitos psicológicos, principalmente euforia e dependência.

Comentário: Os principais efeitos dos opioide no organismo são: analgesia, euforia, sedação, sonolência, depressão do reflexo da tosse, náuseas e vômitos, miose puntiforme, constipação, liberação de histamina, depressão respiratória, hipotensão, bradicardia e hipotermia.

Gabarito: Certo e Certo (anulada).

Tolerância

O uso crônico de opioides leva a uma tolerância vigorosa e rápida. Para relembrarmos a definição de tolerância: necessidade de se aumentar a dose para que os mesmos efeitos sejam alcançados, ou pode-se dizer também que há diminuição dos efeitos com a administração da mesma dose, ao longo do tempo.

Importante citar aqui que os opioides apresentam um alto grau de **tolerância cruzada**. A tolerância cruzada acontece quando os efeitos de determinada droga/fármaco produzem tolerância que atinge não somente a própria droga, se estendendo também à outra droga/fármaco ou classe destes. Apesar de acontecer com fármacos similares estruturalmente, com os opioides isso não parece se aplicar como regra. Fármacos com diferentes estruturas podem apresentar tolerância cruzada, como a heroína e anestésicos como fentanil.

Apesar de efeitos como analgesia, depressão respiratória, êmese (vômitos), euforia sofrerem com o fenômeno, nem todos os efeitos sofrem com o fenômeno. A miose e o principal efeito no TGI (constipação) não sofrem influência da tolerância. Um paciente que usa morfina cronicamente pode se apresentar tolerante ao composto no que diz respeito à analgesia, porém a contração das pupilas continua acentuada, bem como a constipação proporcionada pela ação da droga no TGI.

Dependência

Os opioides, tanto endógenos, quanto exógenos, **agem ativando a via mesolímbica dopaminérgica**, ou **Zona de Recompensa**. Intimamente relacionada com as drogas de abuso, essa região é ativada quando realizamos alguma atividade que nos proporciona prazer, como comer, praticar esportes, descanso, sexo, entre outras. Esse efeito é alcançado com a liberação de dopamina no Núcleo Accumbens, seja de maneira direta (por meio de estimulantes como a cocaína) ou indireta (desinibindo neurônios da Área Tegmental Ventral – ATV).

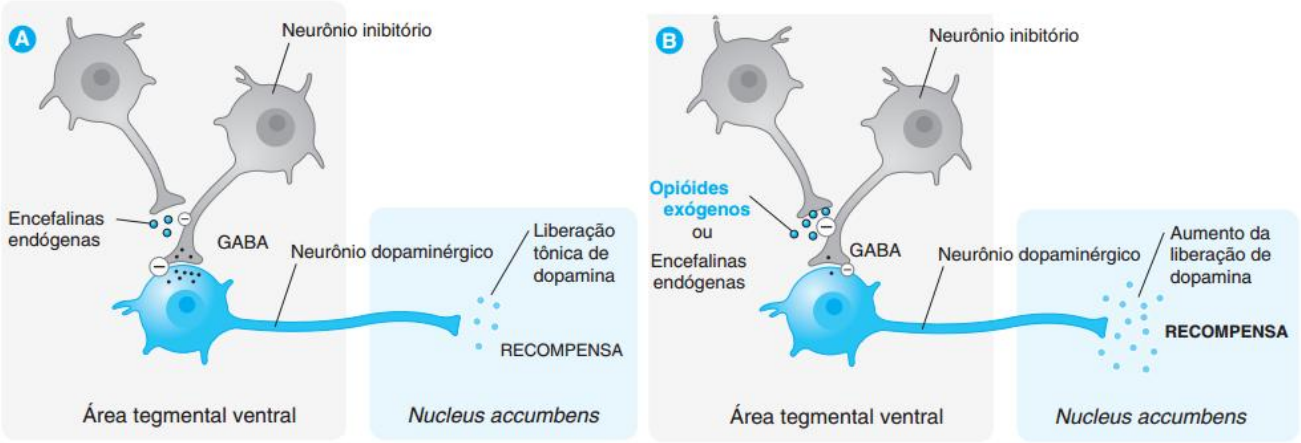


Figura 22 - Sistema mesolímbico dopaminérgico e sua regulação através do encefalinas endógenas, que causam desinibição do neurônio dopaminérgico da ATV levando a um aumento da liberação de dopamina no Núcleo Accumbens. No caso de estimulantes eles agem no transportador de catecolaminas, aumentando diretamente a concentração de dopamina (não mostrado na figura). B – Opioides exógenos como heroína/morfina também podem atuar nesse mecanismo, só que de forma mais intensa, aumentando a liberação de dopamina. Fonte: adaptado de Swift et al., 2009.

Talvez pelo fato de existirem opioides endógenos que agem de maneira semelhante às drogas de abuso, o estudo da dependência, em geral, está profundamente ligado especificamente à dependência por opioides. O mecanismo de dependência de opioides é amplamente citado na literatura e muitas vezes é extrapolado para as demais drogas.

Discutiremos de maneira sucinta sobre tais mecanismos, a discussão principal sobre dependência será feita em aula específica (Aula 08 – Dependência)

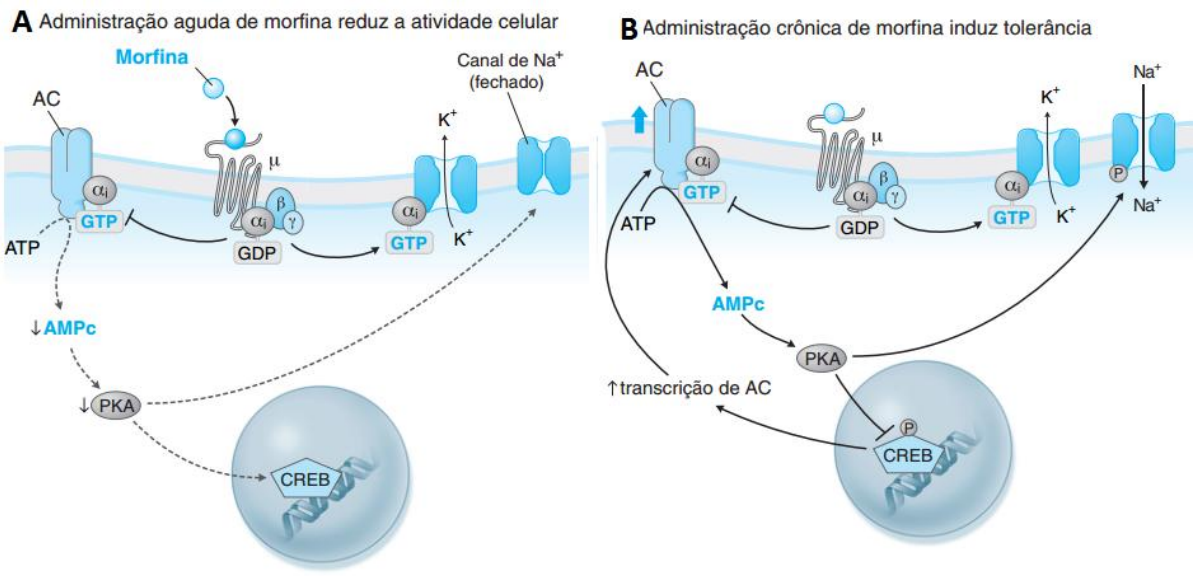


Figura 23 - A – Administração aguda de morfina, onde há diminuição na concentração de AMPc no neurônio gabaérgico e posterior desinibição do neurônio dopaminérgico na ATV, aumentando a atividade no sistema mesolímbico dopaminérgico. B – situação em que há administração crônica de morfina, onde ocorre uma supra-regulação da transcrição da enzima adenilil ciclase, com aumento da concentração de AMPc, que ativa a proteína quinase A (PKA) e leva a posterior ativação de CREB no núcleo. Por fim, há abertura dos canais de sódio e fechamento dos canais de potássio, promovendo a despolarização da membrana. Fonte: adaptado de Swift et al., 2009

A utilização de opioides, como morfina e heroína, causa uma sensação de bem-estar, tranquilidade, prazer, semelhantes a um orgasmo. Em pouco tempo, a partir da plasticidade neuronal, surge uma neuroadaptação decorrente do uso da droga e a retirada dessa causa uma síndrome de abstinência acentuada.

A partir dos sintomas negativos, provenientes da experiência ruim da síndrome de abstinência, e dos sintomas positivos, que é a busca pelo prazer proporcionado pela droga, o indivíduo entra num quadro de contínua busca e intenso desejo de consumir a droga.

Apesar dos termos dependência física e psicológica estarem caindo em desuso, é possível encontrá-los em provas de concursos. Numa brevíssima discussão pode-se dizer que o uso de opioides causa dependência psicológica (conceito amplo, que está ligado ao desejo de consumir a droga) e, principalmente, **DEPENDÊNCIA FÍSICA** (relacionado com a abstinência resultante da retirada da droga).

Se questionarem em alguma questão sobre qual tipo de dependência é causada pelos opioides, respondam que é a DEPENDÊNCIA FÍSICA.

Os opioides são drogas que, junto com a nicotina e a cocaína, possuem um altíssimo potencial de reforço, sendo os efeitos alcançados por essas drogas muito acentuados. A tabela abaixo serve apenas como ferramenta de comparação entre opioides e outras drogas de abuso.

Principais Drogas/Fármacos e Potencial de Reforço	
Potencial de Reforço	**Substância**
Muito alto	Opioides Nicotina Cocaína
Alto	Anfetaminas Etanol Barbitúricos Solventes
Moderado	Anestésicos Gerais (propofol, N2O) Benzodiazepínicos Cetamina Metaqualona GHB
Fraco	Cannabis
Aversivos	MDMA LSD Catinonas Mescalina

Síndrome de Abstinência

A síndrome de abstinência de opioides pode aparecer não só com a retirada da droga, mas também com a administração de algum antagonista opioide como a naloxona.

Muitas vezes pode ser confundida com síndrome proveniente da retirada de hipnóticos sedativos. Esse tipo de associação faz sentido, visto que ambos são depressores do SNC e provavelmente e sua síndrome de abstinência está relacionada a sintomas de excitação do SNC.

É válido citar que projeções adrenérgicas do lócus coeruleus e amígdala parecem estar relacionadas com os sintomas da retirada da droga. Inclusive fármacos com ação agonista alfa-2, como a clonidina, parecem melhorar esses sintomas (lembrem-se de que o receptor alfa-2 fica no neurônio pré-sináptico e age na regulação da liberação do neurotransmissor na fenda sináptica, ou seja, sua ativação diminui a liberação de NT).

Como é de se esperar, a síndrome apresenta sinais presentes várias síndromes de abstinência de drogas, como irritabilidade, inquietude, fissura. Dentre os sintomas específicos, pode-se encontrar: **midríase**, **diarreia**, **hipertensão**, **taquicardia**, **insônia**, **diminuição do limiar da dor**, ansiedade, bocejos, **rinorreia (coriza)**, **lacrimejamento**, **piloereção**, náuseas, vômitos, **sudorese excessiva**.

A presença de sintomas específicos na abstinência de opioides, como rinorreia, lacrimejamento e midríase ajudam a diferenciá-la da síndrome hipnóticos/sedativos. A crise costuma durar entre 5-10 dias, sendo que o pico dos sintomas aparece por volta de 48-72 horas.

Ressalta-se que o tratamento da dependência de opioide não é resumido à retirada da droga. A síndrome de abstinência é um quadro de grande relevância clínica e deve ser tratado, pois a simples retirada da droga pode inclusive levar o paciente à morte por complicações cardíacas.

Questão para fixar

2013 - IBFC - PC-RJ - Perito Criminal - Farmácia

Dentre os sinais da síndrome de abstinência da heroína destaca-se:

a) Sudorese e sonolência

b) Taquicardia e hipotermia

c) Piloereção e aumento do limiar doloroso.

d) Dilatação das pupilas e diarreia.

e) Aumento da pressão arterial e miose.

Comentário: Em geral, questões que cobram conhecimentos relacionados à síndrome de abstinência são resolvidas se invertermos os efeitos promovidos pela droga. Os opioides causam miose puntiforme e constipação, logo, espera-se que sua abstinência apresente midríase (dilatação das pupilas) e diarreia. Além disso, também apresenta taquicardia, hipertensão, sudorese, agitação, insônia, diminuição do limiar da dor, Lacrimejamento, piloereção e rinorreia (coriza), podem aparecer também, sendo importantes para diferir a crise da abstinência de hipnóticos/sedativos (benzodiazepínicos e barbitúricos).

Gabarito: D

Tratamento - Opioides

Para fins de concursos públicos, podemos dividir o tratamento relacionado aos opioides em duas frentes: tratamento da intoxicação promovida pela droga; e tratamento da dependência.

Como os fármacos específicos já foram discutidos não haverá repetição aqui. Basta apertar **CTRL + botão esquerdo** no hiperlink para ser redirecionado para o respectivo fármaco.

Recomenda-se que o aluno clique a veja o fármaco especificamente.

Tratamento Intoxicação

Inicialmente pode ser difícil distinguir a intoxicação provocada por opioides de outras semelhantes, como benzodiazepínicos, PCP - fenciclidina, fenotiazinas (clorpromazina) e clonidina.

A principal complicação decorrente de altas doses de opioides reside no fato de que esses compostos podem causar **depressão respiratória**, mesmo em doses terapêuticas. Como altera funções vitais básicas, o uso terapêutico de opioides deve ser bem regulado a fim de evitar complicações como a citada que pode

causar morte. As mortes causadas por depressão respiratória são mais comuns em casos de uso abusivo dos compostos.

A conduta a ser realizada no caso de intoxicações com opioides é iniciar o tratamento sintomático e, principalmente, realizar a administração de um fármaco antagonista de receptores opioides, que vão deslocar a molécula do sítio de ação.

A naloxona é o fármaco mais utilizado nesse sentido. Apesar de ser uma droga segura para essa aplicação, algumas complicações podem aparecer. A síndrome de abstinência de opioides pode ser precipitada com a administração do composto e sintomas como taquicardia e hipertensão podem aparecer. Caso a depressão respiratória não seja revertida é recomendada a entubação do paciente.

Questão para fixar

2012 - VUNESP - SEJUS-ES - Médico - Psiquiatria

Rapaz de 28 anos vem trazido ao pronto-socorro por policiais. Apresenta-se sonolento, irritado e não colabora na avaliação. Amigos relatam que paciente teve acidente de moto há 2 meses e está em uso de forte analgésico. Ao exame físico, rubor facial, miose, pressão arterial 100x70 mmHg, temperatura 37,2 o C, frequência cardíaca 102 bpm. Diante da anamnese e exame clínico, foi feita a hipótese diagnóstica de intoxicação por opioide. No serviço de emergência psiquiátrica, deve-se iniciar

a) naloxona 0,8 mg via intravenosa.

b) metadona 5 mg via oral.

c) naltrexona 50 mg via oral.

d) haloperidol 5 mg via intramuscular.

e) clonidina 0,3 mg via oral.

Comentário: A naloxona é um opioide semissintético e age como antagonista de receptores opioides. É utilizada principalmente para reverter a depressão respiratória causada numa intoxicação por opioides. Metadona é opioide sintético um agonista de receptores opioides usada no tratamento da dependência de opioides, naltrexona também é um antagonista de receptores opioides, porém é mais utilizada na dependência de etanol. Haloperidol é um antipsicótico típico muitíssimo utilizado. A clonidina é um anti-hipertensivo e é um agonista adrenérgico alfa-2, receptor pré-sináptico acoplado à proteína Gi, que proporciona transdução de sinal parecida com os receptores opioides, mas é usada regulando a ação da adrenalina nos vasos sanguíneos. Também é utilizada no tratamento da dependência por drogas de abuso.

Gabarito: A

Tratamento Dependência

Conforme visto, a dependência causada por opioides é muito acentuada visto que o composto apresenta alto potencial de reforço. Quando se trata de dependência, devemos citar a síndrome de abstinência causada pela droga que é extremamente importante para o manejo do tratamento.

Conforme mencionado anteriormente, o tratamento da síndrome de abstinência de opioides é muito importante clinicamente, visto que a retirada abrupta da droga e sem o devido tratamento pode resultar em morte do paciente.

No tratamento é importante que ocorra a substituição da droga utilizada por alguma substância que proporcione ação semelhante, porém com efeito menor e mais duradouro. Dessa forma a síndrome de abstinência não será tão intensa e a retirada da droga aos poucos será mais efetiva.

Em outras palavras... no tratamento da dependência por opioides, substitui-se a droga utilizada por outra de ação semelhante, porém com efeitos menos intensos e mais duradouros. É como se estivesse fazendo um desmame da droga, retirando-a aos poucos.

A **metadona** é um fármaco muito utilizado no tratamento e faz esse papel de substituir o opioide utilizado. Outro fármaco usado com essas finalidades é a **buprenorfina** que é relativamente mais segura que a metadona. Ambos foram discutidos anteriormente.

A clonidina é um medicamento que também pode ser utilizado para controlar a síndrome de abstinência de opioides. Trata-se de um composto com ação agonista nos receptores pré-sinápticos alfa-2, que em altas doses pode interagir com receptores mu. Apesar dos efeitos autonômicos serem aliviados, os sintomas psicológicos não sofrem mudanças, como a busca incessante pela droga e desejo intenso de consumi-la.

Questão para fixar

2017 - IBFC - POLÍCIA CIENTÍFICA-PR - Médico Legista Área A - ADAPTADA

A respeito dos usos de fármacos na dependência de substâncias psicoativas, julgue os itens:

IV. Os agonistas ou agonistas parciais dos opioides (por exemplo, metadona e buprenorfna) administrados por via oral ou sublingual, podem ser usados como substitutos dos narcóticos injetáveis, muitos dos quais têm efeitos prejudiciais atribuíveis à via de administração.

V. A naltrexona, um antagonista dos opioides de ação curta, é usada como adjunto para ajudar a impedir a recidiva em dependentes desintoxicados.

Comentário: A primeira afirmativa está correta, a buprenorfina é um agonista parcial, já a metadona é um agonista de receptores opioides. Ambos têm apresentações farmacêuticas que são administradas pelas vias oral e sublingual. Essas vias demoram mais tempo para produzir os efeitos, sendo assim pouco exploradas como drogas de abuso. Também afastam o usuário da experiência com agulhas, fator que influencia negativamente o tratamento.

A naltrexona é um antagonista de ação longa, a naloxona é antagonista de ação curta.

Gabarito: Certo e Errado

Terminamos a parte teórica da aula. Agora vamos resolver algumas questões prova!

Questões de prova comentadas

1. **2016 - IADES - PC-DF - Perito Criminal - Farmácia-Bioquímica**

Os opioides são amplamente empregados como fármacos analgésicos, mas a respectiva utilização pode levar à tolerância e à dependência. A esse respeito, é correto afirmar que a

a) naloxona é um antagonista de receptores opioides.

b) morfina é o único alcaloide extraído do ópio.

c) codeína tem ação analgésica superior à da morfina.

d) heroína não provoca analgesia.

e) metadona destaca-se por ter curta duração de ação.

Comentário: A naloxona realmente é um antagonista de receptores opioides, usualmente é utilizada para reverter quadros de depressão respiratória causado por algum opioide. O ópio não possui apenas a morfina, é possível encontrar também tebaína, papaverina, noscapina e outros alcaloides, um composto de ocorrência natural dificilmente terá apenas uma substância. A ação analgésica da codeína é inferior à da morfina. A heroína provoca sim analgesia, inclusive um metabólito da heroína é a morfina. A metadona possui tempo de ação longo, sua meia-vida é de cerca de 24 horas.

Gabarito: A

2. **2016 - CESPE - POLÍCIA CIENTÍFICA - PE - Perito Criminal - Farmácia**

Acerca dos opiáceos morfina e heroína, assinale a opção correta.

a) A heroína é mais potente que a morfina porque é mais apolar e atravessa melhor a membrana neural, além de ser metabolizada em 6-monoacetilmorfina, que tem maior afinidade com os receptores opioides.

b) Tanto a morfina como a heroína se ligam aos receptores opioides no organismo, causando o efeito analgésico.

c) Por ser menos potente que a heroína, a morfina dificilmente causa dependência química.

d) A metadona é um antagonista dos receptores opioides amplamente utilizado no tratamento de dependentes de morfina e seus análogos.

e) A morfina e a heroína são opiáceos extraídos do extrato seco da planta Papaver somniferum.

Comentário: Comentário: A heroína é um composto semissintético, não sendo possível encontrá-la na natureza diretamente, sendo assim um opioide, não um opiáceo (como a morfina).. Acredito que a questão foi anulada porque as alternativas A e B podem ser consideradas como corretas. A morfina é menos potente que a heroína, porém ela pode causar dependência e isso não é nenhum caso raro. Lembrando que a potência não necessariamente guarda relação direta com a capacidade de causar dependência. A metadona é um agonista de receptores opioides, antagonista seria a naloxona.

Inicialmente a banca considerou a alternativa A como correta, porém anulou a questão sob o argumento "Há divergência na literatura que trata do tema abordado na questão."

Gabarito: ANULADA

---

3. 2015 - VUNESP - HCFMUSP - Odontologia Hospitalar

São analgésicos opioides:

a) fentanil, clozapina e lamotrigina.

b) tramadol, transamin e morfina.

c) napsilato de propoxifeno, morfina e codeína.

d) fentanil, amitriptilina e tramadol.

e) ibuprofeno, morfina e propoxifeno.

Comentário: Clozapina é um anti-psicótico, lamotrigina é um anticolinérgico, napsilato de propoxifeno é um analgésico e antitussígeno (também é um opioide). Transamin é o nome comercial do ácido tranexâmico que funciona como antifibrinolítico, ibuprofeno é um AINE (antiinflamatório não esteroidal).

Gabarito: C

---

4. 2018 - COMPERVE - UFRN - Técnico em Enfermagem

A equipe do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência foi acionada para atender um jovem de 38 anos de idade com suspeita de overdose por opioide. Diante da confirmação do diagnóstico e da prescrição médica que seguiu os Destaques da American Heart Association 2015 (AHA, 2015),o técnico de enfermagem preparou para esse paciente o medicamento

a) codeína.

b) fentanil

c) morfina.

d) naloxona.

Comentário: O medicamento que deve ser usado é um antagonista de receptores opioides, como a naloxona. Tal fármaco consegue reverter a depressão respiratória que o opioide pode causar. Todos os outros citados são agonistas de receptores opioides

Gabarito: D

---

5. 2016 - FCC - TRT - 20ª REGIÃO (SE) - FCC - 2016 - TRT - 20ª REGIÃO (SE) - Analista Judiciário - Enfermagem

Uma das etapas do tratamento de overdose a opioides, a American Heart Association, 2015, recomenda a aplicação do medicamento denominado

A) xylocaína.

B) ancoron.

C) hidantal.

D) atropina.

E) naloxona.

Comentário: A naloxona é um opioide semissintético e age como antagonista de receptores opioides. É utilizada principalmente para reverter a depressão respiratória causada numa intoxicação por opioides.

Gabarito: E

---

6. 2018 - PR-4 UFRJ - UFRJ - Farmacêutico

No contexto hospitalar, os analgésicos opioides são componentes essenciais do arsenal terapêutico. Particularmente nas unidades de terapia intensiva, é comum a utilização de fentanil em infusão contínua e controlada, devido à curta duração do efeito, à alta potência e à sedação. O uso prolongado de fentanil expõe o paciente ao risco de efeitos adversos, como a síndrome de abstinência, quando ocorre uma interrupção abrupta do uso. Considerando as características farmacocinéticas dos opioides, assinale a alternativa que apresenta a melhor escolha de analgésico opioide para auxiliar na supressão dos sintomas de abstinência de fentanil durante o desmame de analgesia, devido ao seu prolongado tempo de meia-vida.

a) Morfina.

b) Petidina.

c) Naloxona.

d) Metadona.

e) Dipirona.

Comentário: A metadona é um agonista de receptores opioides que é muito utilizado terapeuticamente no tratamento da síndrome de abstinência de opioides. Pode-se dizer que a metadona produz efeitos menos intensos por mais tempo que a morfina, além disso, possui meia vida elevada.

Gabarito: D

---

7. 2018 - INSTITUTO AOCP - ITEP - RN - Perito Criminal - Farmácia Bioquímica

Os analgésicos opioides são drogas que atuam no sistema nervoso para aliviar a dor. O uso indevido e contínuo pode levar à dependência física e a sintomas de abstinência, assinale a alternativa que apresenta apenas analgésicos opioides.

a) Morfina, codeína, bupropiona, oxicodona e tramadol.

---

b) Morfina, codeína, oxicodona, metotrexato e tramadol.

c) Morfina, oxicodona, bupropiona, metotrexato e tramadol.

d) Morfina, codeína, oxicodona, fentanil e tramadol.

e) Morfina, oxicodona, bupropiona, melatonina e tramadol.

Comentário: A tabela abaixo traz os principais opioides, sendo que o fentanil é um opioide anestésico e será visto em outra aula. O metotrexato é um composto utilizado no tratamento de câncer, a bupropiona é um antidepressivo atípico e a melatonina é um hormônio que é responsável pela regulação do sono/vigília.

Principais Opioides		
Opioide	**Ação**	**Procedência**
Buprenorfina	Agonista parcial	Semissintético
Butorfanol	Agonista/Antagonista	Semissintético
Codeína	Agonista	Natural
Heroína	Agonista	Semissintético
Loperamida -Imosec®	Agonista	Sintético
Meperidina - petidina Dolantina® Demerol®	Agonista	Sintético
Metadona	Agonista	Sintético
Morfina	Agonirta	Natural
Naloxona	Antagonista	Semissintético
Naltrexona	Antagonista	Semissintético
Oxicodona - Oxycontin®	Agonista	Semissintético

Gabarito: D

8. 2015 - INSTITUTO AOCP - EBSERH - Médico - Anestesiologia

Qual opioide é usado para tratamento de tóxico dependentes?

a) Morfina.

b) Nalbufina.

c) Metadona.

d) Dolantina.

e) Hidromorfona.

Comentário: O fármaco usado para tratar dependentes químicos de opioide é a metadona, um agonista de receptores opioides que possui tempo de ação mais prolongado que a morfina. A buprenorfina também pode ser usada para a mesma finalidade.

Gabarito: C

9. 2012 - UFPB - UFPB - Médico - Medicina Intensiva

Quanto à sedação e à analgesia de pacientes em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, julgue as assertivas abaixo:

Opioides ligam-se aos mesmos receptores das endorfinas e encefalinas através de uma ligação reversível.

Comentário: A ligação dos opioides aos respectivos receptores é uma ligação reversível, sendo que os compostos podem ser deslocados do local de ação pela administração de outros fármacos, como a naloxona. Esses compostos interagem com os mesmos receptores dos opioides endógenos, encefalinas e endorfinas.

Gabarito: Certo

---

10. 2011 - VUNESP - SAP-SP - Médico – Psiquiatria

Dos medicamentos usados no tratamento da dependência de álcool, aquele que atua como antagonista opioide nas vias mesolímbicas é

a) a naltrexona.

b) o dissulfiram.

c) o acamprosato.

d) o topiramato.

e) a naloxona.

Comentário: Caso a questão fale de dependência de álcool e cite opioides, provavelmente estará se referindo à naltrexona.

A naltrexona é um composto que age como antagonista de receptores opioides. Um dos mecanismos de recompensa propostos relacionados ao etanol é a liberação de peptídeos endógenos na via mesolímbica dopaminérgica. Com a administração de um antagonista, os receptores ficam bloqueados e a sensação de bem estar, prazer é diminuída, diminuindo o reforço positivo proporcionado pela droga.

Aqui é possível confundir naloxona e naltrexona, cuidado! A naloxona é utilizada principalmente para reverter a depressão respiratória causada por opioides, possui um tempo de meia vida baixa, o que limita sua aplicação na dependência de etanol.

O topiramato é um anticonvulsivante utilizado no tratamento da dependência de álcool, sua ação acontece nos receptores glutamatérgicos AMPA, bloqueando-os. Acredita-se que possa atuar reduzindo o reforço produzido gerado pelo etanol. O dissulfiram inibe a enzima aldeído desidrogenase, levando ao acúmulo de acetaldeído e aumentando os efeitos negativos do etanol. O acamprosato é um fármaco muito semelhante ao neurotransmissor GABA e age de maneira parecida, ele suprime o desejo do usuário beber e balanceia os efeitos excitatórios promovidos pela adaptação do indivíduo à presença constante da droga no SNC. Além disso, também é antagonista de receptores NMDA glutamatérgicos excitatórios.

Gabarito: A

---

11. 2016 - INSTITUTO AOCP - EBSERH - Enfermeiro - Urgência e Emergência (Nacional)

No Setor de Emergência, quando chega paciente em Parada respiratória ou apneia, com suspeita de exposição a opiáceos, entre as drogas de escolha para reverter o quadro está a

a) anfetamina.

b) carbamazepina.

c) codeína.

d) naloxona.

e) morfina.

Comentário: A naloxona é um opioide semissintético e age como antagonista de receptores opioides. É utilizada principalmente para reverter a depressão respiratória causada numa intoxicação por opioides. Codeína e morfina são agonistas de receptores opioides, sendo a primeira bem menos potente. A carbamazepina é um anticonvulsivante e a anfetamina é um estimulante do SNC que tem diversas aplicações, inclusive pode ser utilizada como droga de abuso.

Gabarito: D

---

12. 2016 - Prefeitura de Fortaleza - CE - Prefeitura de Fortaleza - CE - Médico Psiquiatra

Sobre os opioides, é INCORRETO afirmar que:

a) a metadona é um opioide de meia-vida longa.

b) a intoxicação aguda por opioides pode se manifestar por miose, rubor facial e arreflexia.

c) a codeína é um opioide sintético que pode ser administrado por via oral.

d) a clonidina é uma alternativa farmacológica para o tratamento da dependência de opioides.

Comentário: A metadona realmente é um opioide de meia-vida longa, inclusive esse é um dos motivos que ela é utilizada no tratamento da dependência de opioides. A intoxicação aguda por opioides pode apresentar os sintomas descritos. Os efeitos produzidos pelos opioides são: analgesia, euforia, sedação, sonolência, depressão do reflexo da tosse, náuseas e vômitos, miose puntiforme, constipação, liberação de histamina, depressão respiratória, hipotensão, bradicardia e hipotermia.

A clonidina, conforme visto, é um fármaco antihipertensivo o qual age como agonista de receptores alfa-2, que proporcionam o mesmo tipo de atividade que os receptores opioides e seu uso no tratamento de dependência de opioides é válido.

Gabarito: C

13.2015 - IBFC - EBSERH - Médico-Cancerologia Cirúrgica adicionar em anestésicos

Dentre os analgésicos opioides utilizados no tratamento da dor no paciente oncológico, são considerados fortes, EXCETO:

a) Fentanil.

---

b) Nalbufina.

c) Oxidocona.

d) Morfina.

e) Tramadol.

Comentário: Dentre os opioides citados, o tramadol é um medicamento que não é considerado como analgésico "forte", inclusive é um medicamento que pode ser utilizado com mais frequência, é comum conhecermos pessoas que usam Tramal®, mas não é comum sabermos de pessoas que utilizam fentanil ou morfina! Conhecimentos pessoais também são úteis para resolver questões. A nalbufina é um antagonista de receptores do subtipo mu e agonista de receptores kappa.

Gabarito: E

---

14. 2017 - Quadrix - SEDF - Professor - Farmácia

A epidemia de dependência em opiáceos que varre os Estados Unidos levou a uma nova forma de abuso de drogas que poucos especialistas conseguiram antever. Viciados que não conseguem comprar analgésicos estão consumindo Imodium e outros remédios para diarreia. Eles apelidaram essa prática de "a metadona dos pobres". O ingrediente ativo do Imodium, a loperamida, pode dar barato se consumido em grandes quantidades e não custa caro.

Catherine Saint Louis. Viciados em drogas usam remédios de diarreia para controlar abstinência. New York Times. Folha de São Paulo, 2016.

Com relação às informações contidas no fragmento de texto, julgue o seguinte item.

Assim como a loperamida, a codeína é um opiáceo com efeito antimotilidade.

Comentário: A loperamida é um dos principais fármacos utilizados para tratar diarreia, o composto diminui a motilidade do TGI a auxilia no ressecamento das fezes. A codeína, apesar de ter amplo uso como analgésico, também possui esse efeito. Porém a loperamida é um opioide e não um opiáceo, pois não tem ocorrência natural

Gabarito: Errado

---

15. 2012 - VUNESP - SEJUS-ES - Médico - Psiquiatria

Rapaz de 28 anos vem trazido ao pronto-socorro por policiais. Apresenta-se sonolento, irritado e não colabora na avaliação. Amigos relatam que paciente teve acidente de moto há 2 meses e está em uso de forte analgésico. Ao exame físico, rubor facial, miose, pressão arterial 100x70 mmHg, temperatura 37,2 o C, frequência cardíaca 102 bpm. Diante da anamnese e exame clínico, foi feita a hipótese diagnóstica de intoxicação por opioide. No serviço de emergência psiquiátrica, deve-se iniciar

a) naloxona 0,8 mg via intravenosa.

b) metadona 5 mg via oral.

---

c) naltrexona 50 mg via oral.

d) haloperidol 5 mg via intramuscular.

e) clonidina 0,3 mg via oral.

Comentário: A naloxona é um opioide semissintético e age como antagonista de receptores opioides. É utilizada principalmente para reverter a depressão respiratória causada numa intoxicação por opioides. Metadona é opioide sintético um agonista de receptores opioides usada no tratamento da dependência de opioides, naltrexona também é um antagonista de receptores opioides, porém é mais utilizada na dependência de etanol. Haloperidol é um antipsicótico típico muitíssimo utilizado. A clonidina é um anti-hipertensivo e é um agonista adrenérgico alfa-2, receptor pré-sináptico acoplado à proteína Gi, que proporciona transdução de sinal parecida com os receptores opioides, mas é usada regulando a ação da adrenalina nos vasos sanguíneos. Também é utilizada no tratamento da dependência por drogas de abuso.

Gabarito: A

---

16. 2017 - PUC-PR - TJ-MS - Técnico de Nível Superior – Psiquiatra

Um paciente usuário de substâncias entra na emergência com o seguinte quadro clínico: dor abdominal, rinorreia, bocejos, piloereção, cãibras e náuseas. A melhor conduta farmacológica a ser tomada é

a) Naltrexona.

b) Naloxona.

c) Benzodiazepínico.

d) Metadona.

e) Beta-bloqueador.

Comentário: O paciente está apresentando um quadro de síndrome de abstinência de opioides, pode ter usado morfina, heroína ou outro opioide. A conduta adequada é tratar o paciente com metadona, que é um agonista de receptores opioides muito utilizada terapeuticamente no tratamento da síndrome de abstinência de opioides. Pode-se dizer que a metadona produz efeitos menos intensos por mais tempo que a morfina, além disso, possui meia vida elevada. A naloxona é indicada em casos de intoxicações por opioides, a naltrexona é usada bastante no tratamento de dependência de etanol e também na manutenção do tratamento de dependência de opioides, evitando recaídas. Benzodiazepínicos são amplamente utilizados em síndrome de abstinência que envolva risco de convulsões, como a do etanol.

Gabarito: D

---

17. 2017 - CESPE - SEDF - Professor de Educação Básica - Farmácia

Acerca da farmacologia dos opioides empregados no tratamento de dores agudas e crônicas, julgue o item subsecutivo.

Como alternativa à via oral, podem-se administrar opioides como morfina e codeína por via intramuscular, empregando-se doses similares.

Comentário: A biodisponibilidade da morfina por via oral é baixa. Apesar de ser bem absorvido no TGI, o fármaco sofre metabolismo de primeira passagem de maneira bem intensa. Logo, a dose deverá ser ajustada, pois provavelmente a dose pela VO é bem maior.

Gabarito: Errado

---

18. 2012 - OBJETIVA - EPTC - Médico do Trabalho

No tratamento das intoxicações causadas por opioides e benzodiazepínicos, deve-se usar, respectivamente:

a) Flumazenil e naloxone.

b) Flumazenil e atropina.

c) Naloxone e adrenalina.

d) Naloxone e flumazenil.

Comentário: Naloxona é um antagonista de receptores opioides utilizado no caso de intoxicação por opioides, pois consegue reverter a depressão respiratória. Já o flumazenil é um composto que age como antagonista de receptores benzodiazepínicos.

Gabarito: D

---

19. 2012 - FCC - TRT - 11ª Região (AM e RR) - Analista Judiciário - Enfermagem

A substância química produzida pelo corpo humano que reduz ou inibe a transmissão ou a percepção da dor é:

a) catecolamina.

b) amina biogênica.

c) opioide.

d) endorfina.

e) epinefrina.

Comentário: As endorfinas são compostos que possuem ação semelhante à da morfina, são peptídeos endógenos que agem nos receptores opioides regulando a sensação de dor. Também são liberados quando executamos alguma atividade que proporciona prazer, como esportes, comida, sexo, etc. Catecolaminas, em geral, são os neurotransmissores epinefrina, norepinefrina e dopamina. Aminas biogênicas é um grupo mais amplo de substâncias que também inclui a serotonina por exemplo. Opioide não necessariamente são endógenos, representam qualquer substância que age em receptores opioides.

Gabarito: D

---

20. 2015 - BIO-RIO - IF-RJ - Médico

Em relação ao uso da naltrexona, NÃO é correto afirmar que:

a) é usada no tratamento de alcoolismo e como antagonista no tratamento da dependência de opioides administrados exogenamente.

b) mecanismo de ação: bloqueio dos receptores de opioides.

c) a posologia inicial é de 25 mg/dia durante dois dias; a dose de manutenção é de 50 mg/dia.

d) está contraindicada em casos de: cirrose, insuficiência hepática, dependência de opioides, gravidez.

e) os efeitos adversos incluem rash cutâneo, disfunção sexual, acne, fadiga, gosto metálico na boca.

Comentário: A alternativa A descreve muito bem as principais aplicações terapêuticas da naltrexona que são atingidos devido ao bloqueio dos receptores opioides, descrito na alternativa "B". Os efeitos adversos descritos na alternativa E são do uso do dissulfiram e não da naltrexona. Acredito que a questão tenha se focado no tratamento da dependência de etanol. Um ponto polêmico da questão encontra-se na sua contra indicação no caso de dependência de opioides, acredito que isso se deve ao fato de que tal síndrome deve ser tratada com metadona ou buprenorfina, caso haja administração de algum antagonista a crise de abstinência será acentuada.

Gabarito: E

---

21. 2013 - CESPE - SEGESP-AL - Perito Médico Legal

De acordo com os princípios farmacológicos das substâncias com ação no sistema venoso central, julgue os itens subsecutivos.

Os opioides, como a morfina e a codeína, podem ser encontrados na urina ocasional por um período de um a três dias após o uso.

Comentário: Questão interessante para concursos de perícia na área de farmácia! A morfina e codeína apresentam metabolismo hepático e excreção renal, sobretudo na forma de glicuronato, podendo ser detectadas na urina.

Gabarito: Certo

---

22. 2014 - VUNESP - TJ-PA - Analista Judiciário - Medicina Psiquiátrica

No tratamento farmacológico da dependência ao álcool, a substância que age como antagonista do receptor opioide e atua como atenuante dos efeitos prazeirosos do álcool é

a) Dissulfiram.

b) Acamprosato.

c) Naltrexona.

d) Topiramato.

---

e) Ondansetron.

Comentário: O dissulfiram inibe a enzima aldeído desidrogenase, levando ao acúmulo de acetaldeído e aumentando os efeitos negativos do etanol. O acamprosato é um fármaco muito semelhante ao neurotransmissor GABA e age de maneira parecida, ele suprime o desejo do usuário beber e balanceia os efeitos excitatórios promovidos pela adaptação do indivíduo à presença constante da droga no SNC. Além disso, também é antagonista de receptores NMDA glutamatérgicos excitatórios. A naltrexona é um antagonista opioide que tem maior seletividade pelos receptores mu. O composto de certa forma "bloqueia" os efeitos prazerosos provenientes do uso do álcool. Acredita-se que o etanol seja um dos responsáveis pela liberação de peptídeos opioides endógenos na via mesolímbica dopaminérgica, ativando a sistema de recompensa. O topiramato é um anticonvulsivante utilizado no tratamento da dependência de álcool, sua ação acontece nos receptores glutamatérgicos AMPA, bloqueando-os. Acredita-se que possa atuar reduzindo o reforço produzido gerado pelo etanol. Ondansetron é um antagonista de receptores serotoninérgicos 5-HT3 e é utilizado em casos de dependência precoce de etanol.

Gabarito: C

23.2009 - CESPE - FUB - Farmacêutico

A respeito das interações medicamentosas, julgue os itens que se seguem.

A naloxona é um agonista da morfina, enquanto a codeína é um antagonista.

Comentário: Questão inverteu os fármacos, naloxona é um antagonista de receptores opioides e tem como principal aplicação a reversão do quadro de depressão respiratória causada por opioides no geral. Já a codeína é um analgésico considerado como pró-fármaco que tem ação agonista de receptores opioides, também pode ser utilizada como antitussígeno e antidiarreico.

Gabarito: Errado

---

24. 2013 - FUMARC - PC-MG - Médico Legista - ADAPTADA

É correto o que se afirma, julgue o item:

c) O ópio é extraído da papoula papaver somniferum e é consumido sob a forma de cigarros; trata-se de produto muito usado no Brasil

Comentário: Apesar de poder se consumido sob a forma de cigarros, o ópio não é uma droga muito consumida no Brasil. As principais drogas utilizadas no país são: cocaína, maconha e crack, além, evidentemente, do álcool

Gabarito: Errado

25.2009 - CESPE - FUB - Farmacêutico

Acerca da farmacologia da dor, julgue os itens seguintes.

A loperamida é um agente com ação opioide possuindo alta atividade analgésica.

Comentário: A loperamida possui baixa atividade analgésica. O composto possui baixa lipofilicidade e não passa de maneira efetiva a BHE (barreira hematoencefálica) sendo que a principal aplicação do mesmo é como antidiarreico. O fármaco age diminuindo a motilidade intestinal e o peristaltismo, além de diminuir a secreção biliar e aumentar a reabsorção de água, contribuindo para o ressecamento das fezes.

Gabarito: Errado

26. 2013 - FUNCAB - PC-ES - Perito Criminal Especial

Relacione a espécie vegetal, apresentada na Coluna I, com o constituinte químico com efeito psicotrópico que dela pode ser extraído, conforme o exposto na Coluna II.

Coluna I

1. Erytroxylum coca

2. Cannabis sativa

3. Papaver somniferum

4. Lofhofhora williensii

5. Banisteríopsis caapi

Coluna II

X. Escapolamina

V. Muscarina

Z. Papaverina

T. Tetra-hidrocanabinol (THC)

K. Morfina

W. Cocaína

R. Harmalina

A correspondência correta é

a) 1-W; 2-T; 3-K; 4-Y; 5-R.

b) 1-R; 2-W; 3-Z; 4-X; 5-T.

c) 1-W; 2-T; 3-Z; 4-R; 5-Y.

d) 1-W; 2-T; 3-R; 4-Y; 5-R.

e) 1-K; 2-T; 3-Z; 4-X ; 5-Y.

Comentário: É importante citar aqui que a Papaver somniferum possui alcaloides como, morfina, papaverina, noscapina, tebaína e codeína.

Gabarito: A

27.2017 - IBFC - POLÍCIA CIENTÍFICA-PR - Toxicologista

Drogas depressoras são substâncias capazes de diminuir as atividades do sistema nervoso central. Assinale a alternativa em que todas as substâncias são depressoras do sistema nervoso central.

a) Álcool etílico; barbitúrico; opioide

b) Etanol; opiáceo; maconha

c) Opiáceo; maconha; barbitúrico

d) Álcool etílico; cocaína; benzodiazepínico

e) Opiáceo; LSD (Dietilamina do Ácido Lisérgico); barbitúrico

Comentário:

Psicolépticas: depressores SNC, como morfina, álcool, heroína, barbitúricos, benzodiazepínicos.

Psicoanalépticas: estimulantes do SNC, como cocaína e anfetaminas.

Psicodislépticas: alucinógenas - perturbadores do SNC, como LSD, maconha

Gabarito: A

28. 2013 - IBFC - PC-RJ - Perito Criminal - Farmácia

Dois fármacos são aprovados pelo FDA para o tratamento do alcoolismo: o dissulfiram e a naltrexona. Os mecanismos pelos quais eles atuam é, respectivamente:

a) Indução da monoamino oxidase e antagonista do receptor NMDA.

b) Inibição da álcool-desidrogenase e agonista parcial dos receptores opioides.

c) Indução da metilcarboxi oxidase e agonista pleno dos receptores gabaérgicos

d) Inibição da aldeído-desidrogenase e antagonista dos receptores opioides.

e) Indução da catalase oxidase e anagonista do receptor AMPA.

Comentário: O dissulfiram inibe a enzima aldeído desidrogenase, levando ao acúmulo de acetaldeído e aumentando os efeitos negativos do etanol. A naltrexona é um antagonista de receptores opioides.

Gabarito: D

29. 2017 - IESES - IGP-SC - Perito Criminal Bioquímico - ADAPTADA

Notícias nos meios de comunicação comentam que "[...] a prescrição descontrolada de analgésicos opiácios comercializados legalmente em farmácia tem "viciado" milhões de pessoas no mundo". Em relação as afirmações abaixo, julgue os itens:

( ) Os principais medicamentos utilizados no controle da dor são opioides, analgésicos anti-inflamatórios não esteroide, anestésicos locais e anestésicos gerais.

( ) Os opioides são drogas com efeitos semelhantes aos do ópio. O principal composto extraído do ópio é a morfina, sendo por isso um opiácio. Diversos compostos com propriedades farmacológicas semelhantes aos do ópio foram obtidos a partir dos opiácios diferenciando entre si em especial pela potência e duração do efeito.

( ) Além de analgésicos, os opioides inibem a mobilidade intestinal, possuem ação antitussígena, induzem o sono, náusea e vômitos, depressão respiratória, prurido, retenção urinária e causam diversos efeitos psicológicos, principalmente euforia e dependência.

Comentário: Questão aponta bem as aplicações e efeitos dos opioides. Vale lembrar que os opioides de origem natural, provenientes do ópio extraído da papoula são os chamados opiáceos, como morfina, tebaína, papaverina, noscapina e codeína.

Os principais efeitos dos opioide no organismo são: analgesia, euforia, sedação, sonolência, depressão do reflexo da tosse, náuseas e vômitos, miose puntiforme, constipação, liberação de histamina, depressão respiratória, hipotensão, bradicardia e hipotermia.

Gabarito: Certo, Certo e Certo (questão foi anulada)

---

30. 2018 - INSTITUTO AOCP - ITEP - RN - Perito Criminal - Farmácia Bioquímica

A heroína é uma droga que desenvolve forte dependência física e psíquica em seus consumidores, que facilmente se tornam dependentes, com consequências individuais e sociais. Considerada um opiáceo, é extraída da papoila-branca (Papaver sonniferum). Essa droga é classificada farmacologicamente como

a) estimulante da atividade mental.

b) restauradora da atividade mental.

c) perturbadora da atividade mental.

d) desequilibrante da atividade mental.

e) depressora da atividade mental.

Comentário: A heroína, ou diacetilmorfina, derivado semissintético da morfina, é um composto depressor do SNC.

Gabarito: E

---

31. 2013 - FUNCAB - PC-ES - Perito Criminal Especial

Com relação aos hipnoanalgésicos, é correto afirmar:

a) São usados na terapêutica para induzir o paciente ao sono, em substituição aos diazepínicos.

b) A meperidina é um hipnoanalgésico opiáceo sintético.

---

c) A petidina é um hipnoanalgésico natural.

d) A meperidina é um derivado da morfina.

e) A petidina, por ter ação semelhante aos opiáceos, é também utilizada com eficácia no tratamento da tosse.

Comentário: Inicialmente é importante saber que *meperidina* e petidina são a mesma molécula! Trata-se de um derivado opioide sintético que tem ação semelhante à morfina. Apesar de causar sedação em doses elevadas é um exagero considerar a ideia de substituição dos benzodiazepínicos por medicamentos opioides para induzir sono nos pacientes. A petidina é muito utilizada como analgésica em partos, por não reduzir a força de contração uterina. Acredito que a letra E está incorreta, pois a meperidina não é utilizada de maneira crônica, visto que seu metabólito é tóxico.

Questão deveria ter sido anulada, pois a meperidina é um opioide, não um opiáceo.

Gabarito: B

32.2016 - FUNDEP (Gestão de Concursos) - IFN-MG - Médico Veterinário - ADAPTADA

A dor é conceituada como "uma experiência sensorial e emocional desagradável que é associada a lesões reais ou potenciais". Julgue os itens:

( ) Os analgésico opioides são agentes com alta eficácia, porém baixa segurança, e seus efeitos dependem da afinidade que ele possui com o receptor específico.

( ) Os opioides são classificados em agonistas, como a meperidina; agonistas / antagonistas, como o butorfanol; e antagonistas, como a naloxona.

Comentário: Acredito que a primeira afirmativa esteja errada, pois não é a afinidade que vai definir o efeito, afinidade descreve a capacidade de se ligar com o receptor, a partir da ligação o fármaco pode ativar o receptor (agonista) ou bloqueá-lo (antagonista), isso em termos bem genéricos.

A segunda afirmativa está correta e traz exemplos de opioides naturais, sintéticos e semissintéticos.

Principais Opioides		
Opioide	**Ação**	**Procedência**
Buprenorfina	Agonista parcial	Semissintético
Butorfanol	Agonista/Antagonista	Semissintético
Codeína	Agonista	Natural
Heroína	Agonista	Semissintético
Loperamida -Imosec®	Agonista	Sintético
Meperidina - petidina Dolantina® Demerol®	Agonista	Sintético
Metadona	Agonista	Sintético
Morfina	Agonirta	Natural
Naloxona	Antagonista	Semissintético
Naltrexona	Antagonista	Semissintético
Oxicodona - Oxycontin®	Agonista	Semissintético

Gabarito: Errado e Certo

33.2017Banca: FCC - TRT - 11ª Região (AM e RR) - Técnico Judiciário - Enfermagem

O uso da naloxona está indicado em caso de pacientes não responsivos, com respiração anormal, com presença de pulso e com dependência conhecida ou suspeita de

a) opioides.

b) bebidas alcoólicas.

c) anticoagulantes.

d) agentes hipoglicêmicos.

e) sulfonamidas.

Comentário: A naloxona é o antídoto em casos de intoxicações promovidas por opioides, visto que age como antagonista de receptores opioides, impedindo que o xenobiótico faça efeito.

Gabarito: A

34. 2017 - IBFC - POLÍCIA CIENTÍFICA-PR - Médico Legista Área A - ADAPTADA

A respeito dos usos de fármacos na dependência de substâncias psicoativas, julgue os itens:

IV. Os agonistas ou agonistas parciais dos opioides (por exemplo, metadona e buprenorfna) administrados por via oral ou sublingual, podem ser usados como substitutos dos narcóticos injetáveis, muitos dos quais têm efeitos prejudiciais atribuíveis à via de administração.

V. A naltrexona, um antagonista dos opioides de ação curta, é usada como adjunto para ajudar a impedir a recidiva em dependentes desintoxicados.

Comentário: A primeira afirmativa está correta, a buprenorfina é um agonista parcial, já a metadona é um agonista de receptores opioides. Ambos têm apresentações farmacêuticas que são administradas pelas vias oral e sublingual. Essas vias demoram mais tempo para produzir os efeitos, sendo assim pouco exploradas como drogas de abuso. Também afastam o usuário da experiência com agulhas, fator que influencia negativamente o tratamento.

A naltrexona é um antagonista de ação longa, a naloxona é antagonista de ação curta.

Gabarito: Certo e Errado

35.2013 - CESPE - SEGESP-AL - Perito Criminal - Farmácia

As crises dolorosas são as complicações mais frequentes da doença falciforme e devem ser tratadas inicialmente com analgésicos comuns. Caso a resposta terapêutica seja insatisfatória, devem-se associar anti-

inflamatórios não esteroides (AINES) ou opioides, de forma escalonada. Acerca dos medicamentos utilizados no controle da dor na doença falciforme, julgue o item que se segue.

Durante o tratamento com uso de opioides, devem ser monitorados seus efeitos adversos, como depressão respiratória. Em caso de intoxicação, deve-se administrar metadona, um antagonista opioide de curta duração de ação, capaz de reverter a depressão respiratória.

Comentário: A questão está quase correta, o examinador só trocou a droga que deve ser administrada, que é a naloxona. A metadona é um opioide sintético com efeitos semelhantes aos da morfina, porém com maior duração e menor intensidade, ótima para ser usada no tratamento da dependência de opioides como agente que substitui o opioide.

Gabarito: Errado

---

36. 2017 - FCC - DPE-RS - Analista - Farmácia

Dentre os fármacos que afetam a função gastrointestinal estão

a) atropina e loperamida, que aumentam a velocidade de esvaziamento gástrico.

b) metoclopramida e cisaprida, que aumentam a velocidade de esvaziamento gástrico.

c) codeína e morfina, que aumentam a velocidade de esvaziamento gástrico.

d) atropina e loperamida, que aumentam a motilidade intestinal.

e) bisacodil e docusato, que aumentam a velocidade de esvaziamento gástrico.

Comentário: Dos fármacos que fazem parte do nosso estudo citaremos apenas os opioides e a atropina (que é muito usada em associações com opioides). Os opioides e a atropina em geral são utilizados como antidiarreicos, diminuem a motilidade intestinal e o tempo de esvaziamento gástrico.

Gabarito: B

---

37. 2013 - FUNCAB - PC-ES - Perito Criminal Especial

A heroína é uma substância de ação entorpecente e se encontra listada na Portaria ANVISA n° 344, de 12/05/1998. Com relação a essa droga, aponte a alternativa correta.

a) Droga semissintética que tem como antagonistas a cafeína e a efedrina.

b) Droga semissintética derivada da codeína por sulfonação.

c) Seu uso leva à dependência física e psíquica, somente quando consumida em doses elevadas.

d) Tem como antagonista químico a endorfina, seu análogo fisiológico.

e) Encerra em sua estrutura química grupo tropano.

Comentário: A heroína é uma droga que consta na lista F da Portaria 344/98, que descreve os compostos entorpecentes que tem uso proscrito no Brasil. É um alcaloide isoquinolínico (não tropânico, como a cocaína) que tem procedência semissintética e é derivada da morfina, não da codeína. Efedrina e cafeína são

estimulantes do SNC e não têm relação com a heroína, a primeira age em receptores adrenérgicos e a última age como antagonista de receptores de adenosina. As endorfinas são opioides endógenos, na verdade são análogos da morfina, heroína.

Não é necessário o consumo de grandes doses de heroína para que haja o desenvolvimento de dependência, esta que depende: da droga; do indivíduo (predisposição); e do ambiente. Porém, essa é a alternativa "menos errada". Inclusive é uma droga com altíssimo potencial de reforço, leva à dependência rapidamente.

Principais Drogas/Fármacos e Potencial de Reforço	
Potencial de Reforço	**Substância**
Muito alto	Opioides Nicotina Cocaína
Alto	Anfetaminas Etanol Barbitúricos Solventes
Moderado	Anestésicos Gerais (propofol, N2O) Benzodiazepínicos Cetamina Metaqualona GHB
Fraco	Cannabis
Aversivos	MDMA LSD Catinonas Mescalina

Gabarito: C

38. 2014 - VUNESP - PC-SP - Delegado de Polícia

Substância tóxica de dependência química e psíquica; é um produto sintético (diacetilmorfina), tem a forma de pó branco e cristalino que, após a diluição, é injetado no usuário, que apresenta de início euforia, disposição, alegria, mas que, ao longo do uso, passa a apresentar náuseas, vômitos, delírios, convulsões, bloqueio do sistema respiratório e morte de forma fugaz. Essa substância corresponde à(ao)

a) maconha.

b) morfina.

c) LSD.

d) cocaína.

e) heroína.

Comentário: A questão está se referindo ao opioide heroína. O enunciado peca ao citar que a heroína é um composto sintético, quando na verdade é semissintético.

Gabarito: E

---

39. 2012 - FCC - TRF - 2ª REGIÃO - Analista Judiciário

Lacrimejamento, náuseas e vômitos, rinorreia, bocejar constante, piloereção e dor muscular generalizada, midríase. Os sintomas descritos são sugestivos de síndrome de abstinência de

a) benzodiazepínicos.

b) maconha.

c) solventes.

d) opioides.

e) anfetaminas.

Comentário: O paciente está apresentando um quadro bem característico de síndrome de abstinência de opioides que é caracterizada por: midríase, diarreia, hipertensão, taquicardia, insônia, diminuição do limiar da dor, ansiedade, bocejos, rinorreia (coriza), lacrimejamento, piloereção, náuseas, vômitos, sudorese excessiva. Essa síndrome pode ser confundida com a de outros fármacos como benzodiazepínicos e barbitúricos, porém sintomas como rinorreia, lacrimejamento e midríase ajudam a distinguí-la.

Gabarito: D

---

40. 2016 - IBFC - EBSERH - Médico - Toxicologia Médica

Em pacientes intoxicados, as manifestações oculares são importantes para o acompanhamento do quadro, sendo que algumas manifestações clínicas muitas vezes estão relacionadas a agentes tóxicos específicos. Dentre os agentes tóxicos que estão frequentemente associados ao quadro de miose estão, EXCETO:

a) Opioides

b) Clonidina

c) Anticolinérgicos

d) Fenotiazinas

e) Anticolinesterásicos

Comentário: Os compostos com ação anticolinérgica causam midríase, que é a dilatação da pupila. A atropina é um bom exemplo, um composto que age como antagonista de receptores muscarínicos. Todos os outros citados realmente causam miose.

Gabarito: C

---

41. 2017 - Quadrix - SEDF - Professor - Farmácia

A epidemia de dependência em opiáceos que varre os Estados Unidos levou a uma nova forma de abuso de drogas que poucos especialistas conseguiram antever. Viciados que não conseguem comprar analgésicos estão consumindo Imodium e outros remédios para diarreia. Eles apelidaram essa prática de "a metadona dos pobres". O ingrediente ativo do Imodium, a loperamida, pode dar barato se consumido em grandes quantidades e não custa caro.

Catherine Saint Louis. Viciados em drogas usam remédios de diarreia para controlar abstinência. New York Times. Folha de São Paulo, 2016.

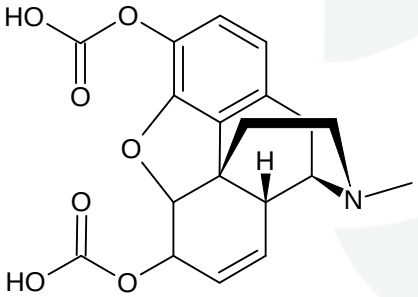
Com relação às informações contidas no fragmento de texto, julgue o seguinte item.

Loperamida é um opiáceo que, se consumido em pequenas doses, não é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e desempenhar ação central.

Comentário: Questão correta! A principal aplicação da loperamida é sua ação em receptores opioides que causa um efeito antidiarreico. Sua baixa solubilidade faz com que ela não seja absorvida no TGI e se concentre no intestino, local onde fará sua principal ação, diminuindo a motilidade e proporcionando o ressecamento das fezes. Na verdade a loperamida é um opioide, não um opiáceo.

Gabarito: Certo

42. 2018 - INSTITUTO AOCP - ITEP - RN - Perito Criminal - Farmácia Bioquímica – ADAPTADA



O consumo de drogas ilícitas no país vem sendo tratado como problema de saúde pública. Avalie a estrutura química apresentada a seguir e assinale a alternativa que corresponde à droga ilícita a qual ela pertence.

a) Cocaína.

b) Maconha.

c) Heroína.

d) Ácido lisérgico.

e) Morfina.

Comentário: A molécula claramente é um alcaloide isoquinolínico, pertencente ao grupo dos opioides. Resta saber se é a morfina ou heroína. A heroína é uma molécula mais lipofílica que a morfina, na verdade é a molécula de morfina com 2 substituições de grupos acetatos nas hidroxilas, diacetilmorfina.

Gabarito: C

43. 2019 Instituto AOCP – PCES - Perito Criminal - QUÍMICA, FARMÁCIA, CIÊNCIAS BIOLÓGICAS OU BIOMEDICINA

O uso abusivo de drogas tem um poder devastador sobre a saúde individual e coletiva. Assim, medidas são tomadas frequentemente para coibir tal situação. Sobre o uso abusivo de substâncias psicoativas e a dependência que essas substâncias podem gerar, assinale a alternativa correta.

(A) A dependência psicológica é uma condição que se caracteriza por uma síndrome de retirada ou abstinência.

(B) A maconha e a morfina exercem seus principais efeitos sobre os mesmos receptores.

(C) A cocaína atua ao bloquear o transportador que retira, principalmente, a dopamina da sinapse em áreas cerebrais críticas.

(D) A heroína é um opioide que pode ser desacetilado em metabólitos ativos como a cocaína.

(E) Embora o álcool cause dependência, não se observa a ocorrência de tolerância em seus usuários.

Comentário: A codeína é um fármaco opioide de ocorrência natural que causa os efeitos citados. É menos potente que a morfina e é utilizada como analgésico e antitussígeno.

Gabarito: E

---

44. 2019 FADESP - Centro de Perícias Científicas Renato Chaves- Perito Criminal - Farmácia

Fármaco depressor do sistema nervoso central que atua por interação com receptores opiáceos e hiperpolarização neuronal com inibição do disparo nervoso e inibição pré-sináptica da liberação do neurotransmissor é o/a

(A) lorazepam.

(B) codeína.

(C) buspirona.

(D) fluoxetina.

(E) amitriptilina.

Comentário: A codeína é um fármaco opioide de ocorrência natural que causa os efeitos citados. É menos potente que a morfina e é utilizada como analgésico e antitussígeno.

Gabarito: B

---

45. 2013 - CESPE - SEGESP-AL - Perito Criminal - Farmácia

As crises dolorosas são as complicações mais frequentes da doença falciforme e devem ser tratadas inicialmente com analgésicos comuns. Caso a resposta terapêutica seja insatisfatória, devem-se associar anti-

inflamatórios não esteroides (AINES) ou opioides, de forma escalonada. Acerca dos medicamentos utilizados no controle da dor na doença falciforme, julgue o item que se segue.

Normeperidina é um metabólito tóxico da meperidina e muito tóxico para o SNC.

Comentário: Essa é uma das razões pelas quais a meperidina só é utilizada em casos de dores agudas, não em dores crônicas, para evitar que forme esse metabólito tóxico. A normeperidina é um metabólito da meperidina, ou petidina, que age como estimulante do SNC, podendo causar taquicardia, midríase e convulsões. Além disso, o composto apresenta tempo de meia-vida elevado, outro fator que é responsável pelo acúmulo.

Gabarito: Certo

---

46. 2014 - VUNESP - TJ-PA - Analista Judiciário - Medicina Psiquiátrica

Utilize o quadro clínico a seguir para responder a questão.

Um paciente chega ao pronto-socorro com midríase, aumento da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca, sudorese, calafrios, dores no corpo, rinorreia, lacrimejamento e diarreia. O colega de trabalho que o trouxe relata que ele tem problemas com uso de substâncias de abuso, mas não sabe detalhes sobre o tipo de substância.

O diagnóstico provável é

a) intoxicação por opioide.

b) síndrome de abstinência a benzodiazepínicos.

c) intoxicação por cocaína.

d) síndrome de abstinência a opioide.

e) síndrome de abstinência a cocaína.

Comentário: O paciente está apresentando um quadro bem característico de síndrome de abstinência de opioides que é caracterizada por: midríase, diarreia, hipertensão, taquicardia, insônia, diminuição do limiar da dor, ansiedade, bocejos, rinorreia (coriza), lacrimejamento, piloereção, náuseas, vômitos, sudorese excessiva. Essa síndrome pode ser confundida com a de outros fármacos como benzodiazepínicos e barbitúricos, porém sintomas como rinorreia, lacrimejamento e midríase ajudam a distinguí-la.

Gabarito: D

---

47. 2015 - FCC - TRT - 3ª Região (MG) - Analista Judiciário - Medicina

Considere dois pacientes que fazem uso de substância psicoativas e apresentam as seguintes síndromes tóxicas:

Paciente I: hipertensão arterial, taquicardia, transpiração intensa, agitação, ressecamento de mucosas, convulsão e hipertermia.

Paciente II: alteração do estado mental, respiração superficial, miose, bradicardia e hipotensão.

As substâncias mais prováveis que ocasionam tais síndromes são, respectivamente,

a) anfetamina e crack.

b) cocaína e barbitúrico.

c) opioide e canabinoide.

d) Ecstasy e ácido lisérgico.

e) Ecstasy e opioide.

Comentário: O paciente I apresenta um quadro de intoxicação com algum composto que age como estimulante do SNC, como cocaína, anfetamina ou ecstasy. Já o paciente II deve ter utilizado alguma droga que tem ação depressora do SNC. Podemos perceber isso pelos sintomas como hipotensão, bradicardia, miose e respiração superficial. Essa droga poderia ser um opioide por exemplo.

Gabarito: E

---

48. 2010 - IF-RJ - IF-RJ - Médico

A síndrome típica, que ocorre imediatamente após a administração venosa de uma overdose de opioide, caracteriza-se por

a) miose, respiração curta e rápida, hipertermia e taquicardia.

b) hipotermia, bradicardia, midríase e respiração curta e rápida.

c) respiração superficial e lenta, miose, bradicardia e hipotermia.

d) taquicardia, midríase, respiração superficial e lenta e hipertemia.

e) hipotermia, respiração superficial e lenta, taquicardia e miose.

Comentário: A síndrome característica de uma intoxicação causada por opioide traz sintomas como: respiração superficial, miose, bradicardia, hipotensão e hipotermia (decorrente da vasodilatação periférica).

Gabarito: C

---

49. 2016 - Prefeitura de Fortaleza - CE - Prefeitura de Fortaleza - CE - Farmacêutico Hospitalar (Edital nº 97)

Das alternativas abaixo, qual delas NÃO corresponde a um receptor no qual os opioides exercem sua ação para a inibição de dor?

a) δ (delta).

b) μ (mu/mi).

c) π (pi).

d) ƙ (kapa).

Comentário: Existem diversos subtipos de receptores opioides, sendo os principais: mu, kappa e delta. Existem outros receptores como épsilon, sigma nociceptina/orfanina (ORL), zeta, porém, pessoalmente nunca ouvi falar de nenhum receptor que chamasse pi.

Gabarito: C

50. 2017 - IBFC - POLÍCIA CIENTÍFICA-PR - Médico Legista Área A

A intensidade da síndrome da abstinência também varia entre drogas do mesmo tipo (por exemplo a abstinência da metadona é _____ intensa _____ duradoura que a abstinência da heroína), essa é uma das razões por trás da _____do tratamento com metadona em usuários viciados em heroína.

Diversos tipos de drogas terapêuticas, incluindo agentes antidepressivos e antipsicóticos, também geram sintomas de abstinência quando o tratamento é interrompido, porém é importante distinguir este tipo de fenômeno de rebote comumente observado da dependência _____ associada ao abuso de drogas.

Assinale a alternativa que completa correta e respectivamente as lacunas.

a) menos - porém mais - manutenção - física

b) mais - porém menos - não utilização - psicológica

c) menos - porém mais - não utilização - física

d) mais - e também mais - não utilização - psicológica

e) menos - e também menos - manutenção - psicológica

Comentário: A síndrome de abstinência da metadona é menos intensa do que a da morfina, esse é um dos motivos pelos quais esse fármaco é utilizado no tratamento da dependência como um substituto da droga na manutenção do tratamento da dependência. Além disso, a abstinência é mais longa que a causada pela heroína, a qual é intensa e mais curta. A dependência física causada por opioides é severa, sendo que a retirada da droga dá início à abstinência em algumas horas. Apesar de ultrapassados, esses conceitos ainda caem bastante em prova, lembre-se:

Dependência física → abstinência

Dependência psicológica → "apenas" desejo de usar a droga.

Gabarito: A

51. 2016 - Prefeitura de Fortaleza - CE - Prefeitura de Fortaleza - CE - Farmacêutico Hospitalar (Edital nº 97)

Em traumatologia, área médica na qual o Instituto Dr. José Frota é referência, é frequente a utilização de fármacos do grupo dos opioides, pois eles são indicados para dores agudas e intensas. Sobre esses fármacos, marque o item correto.

a) Embora possuam grande efeito analgésico, os opioides devem ser administrados com cautela, pois podem ser capazes de aumentar o reflexo da tosse.

b) Nas doses terapêuticas habituais, os agentes opioides são pouco seletivos, comprometendo, de forma frequente, a visão, o tato e a audição do paciente.

c) Casos de dependência de opioides só são observados em pacientes com dor.

d) Todos os analgésicos opioides são metabolizados no fígado, o que requer cautela, se forem utilizados em pacientes hepatopatas.

Comentário: Os opioides diminuem o reflexo da tosse, inclusive podem ser utilizados como antitussígenos como a codeína. Realmente a metabolização dos opioides é realizada no fígado, sendo que indivíduos com alguma patologia nesse órgão apresentaram dificuldade na excreção dessas moléculas. A dependência de opioides não é observada apenas em pacientes com dor, podendo aparecer em qualquer pessoa que utilize o fármaco. Inclusive existe grande abuso desse tipo de substância.

Gabarito: D

52.2015 - INSTITUTO AOCP - EBSERH - Enfermeiro - Oncologia

Opioides são medicamentos usados quando o paciente oncológico apresenta dores de forte intensidade. É comum essas medicações causarem reações indesejadas, as quais devem ser conhecidas pelo enfermeiro para que ele possa avaliar a necessidade dos cuidados em cada caso.São efeitos colaterais esperados no uso de opioides

a) constipação e hipertensão.

b) emese e hipertermia.

c) depressão respiratória e prurido.

d) hematêmese e vertigem.

e) obstipação e hipertensão.

Comentário: Dentre os principais efeitos causados pelos opioides estão: analgesia, bradicardia, hipotensão, hipotermia, prurido, depressão respiratória, constipação, êmese, náuseas e miose.

Gabarito: C

53.2010 - FCC - TRT - 9ª REGIÃO (PR) - Analista Judiciário - Enfermagem

De acordo com a referência Advanced Cardiac Life Support - ACLS os agentes típicos, com as respectivas apresentações clínicas e antídotos primários, relativos à toxíndrome opioide, estão corretamente descritos em:

	Agente Típico	Apresentações clínicas	Antídoto primário
A	Anfetaminas	Agitação, tremores, pupilas dilatadas, desorientação, insônia e psicose	Benzodiazepínico

B	Barbitúricos	Taquicardia, boca seca, delírio, ataxia e nistagmo	Benzodiazepínico
C	Cocaína	Agitação ou responsividade diminuída, pupilas dilatadas, retenção urinária e pele seca com rubor	Flumazenil
D	Agentes Neurotrópicos	estatado mental alterado, avacuação, vômito e convulsões	Atropina
E	Heroína	Estado mental alterado, bradipneia ou apneia, pupilas puntiformes	Naloxona

Comentário: Em casos de intoxicação por opioides, como morfina ou heroína, deve ser administrado algum agente que tenha ação antagonista em receptores opioides, a fim de reverter a depressão respiratória. A naloxona é o fármaco que deve ser administrado.

Gabarito: E

---

54. 2018 - CESPE - Polícia Federal - Perito Criminal Federal - Área 14

A associação de fármacos que atuam no sistema nervoso central pode causar efeitos adversos potencialmente letais. Sem conhecer esses efeitos adversos, José, que já faz uso do medicamento A para tratar dor severa há um ano, porém agora sem sucesso, resolveu aceitar a ajuda de um amigo e ingeriu três comprimidos do medicamento B, que é utilizado como hipnótico e sedativo.

Acerca dessa situação hipotética e de aspectos diversos a ela relacionados, julgue o próximo item.

O fármaco A poderia ser um opioide e o fármaco B poderia ser um benzodiazepínico.

Comentário: Correto! Os opioides são medicamentos muito conhecidos por seu efeito como analgésico, sendo possível tratar até dores severas com eles. Já os benzodiazepínicos são uma classe de fármacos que se encaixa como hipnótico/sedativo.

Gabarito: Certo

---

55. 2018 - UFPR - UFPR - Técnico em Enfermagem

A paciente V.T.S., de 69 anos, em uso de opioide administrado por cateter epidural, está hospitalizada para tratamento de dor crônica. Considerando o risco associado ao tratamento, durante a assistência de enfermagem deve-se atentar para a ocorrência de:

a) hipertensão arterial.

b) hipotermia.

c) alteração no nível de consciência.

d) depressão respiratória.

e) exacerbação da dor.

Comentário: A principal complicação decorrente do uso de opioides é a depressão respiratória, que pode levar o paciente à morte. Além disso, o uso dessa classe, em geral, causa hipotensão, bradicardia, analgesia, constipação, miose.

Gabarito: D

56. 2015 - COVEST-COPSET - UFPE - Médico – Psiquiatria - ADAPTADA

Na avaliação dos transtornos psiquiátricos relacionados ao uso de substâncias psicoativas, julgue o item:

c) os efeitos físicos relacionados ao uso de opioides incluem: depressão respiratória, midríase, diarreia, alterações da P.A., da frequência cardíaca e da temperatura corporal.

Comentário: A afirmativa está quase correta, porém ela peca ao citar que midríase pode ser causada por opioides. Na realidade é possível que numa intoxicação por opioides o paciente apresente as pupilas dilatadas, porém isso seria decorrente da hipóxia/anóxia cerebral, porém para fins de prova de concurso adote que intoxicação por opioides sempre aparecerá MIOSE! Dentre as alterações cardiovasculares citadas temos hipotensão e bradicardia que, em parte, são responsáveis pela hipotermia.

Gabarito: Errado

57. 2010 - CESPE - INCA - Tecnologista Júnior – Terapia Intensiva Pediátrica

Muitos procedimentos em pediatria são realizados fora do ambiente cirúrgico e requerem analgesia e sedação. Acerca desses procedimentos, julgue o item seguinte.

Pode ocorrer re-sedação quando utiliza-se flumazenil após o uso de opioides, devido à curta meia-vida do flumazenil.

Comentário: Flumazenil na verdade é antagonista de receptores benzodiazepínicos, se o termo "opioides" fosse substituído por "benzodiazepínicos" a afirmativa poderia ser considerada como correta.

A naloxona e a naltrexona são dois fármacos que têm ação antagonista de receptores opioides.

Gabarito: Errado

58. 2017 - Quadrix - SEDF - Professor - Farmácia

A epidemia de dependência em opiáceos que varre os Estados Unidos levou a uma nova forma de abuso de drogas que poucos especialistas conseguiram antever. Viciados que não conseguem comprar analgésicos estão consumindo Imodium e outros remédios para diarreia. Eles apelidaram essa prática de "a metadona dos pobres". O ingrediente ativo do Imodium, a loperamida, pode dar barato se consumido em grandes quantidades e não custa caro. Catherine Saint Louis. Viciados em drogas usam remédios de diarreia para controlar abstinência. New York Times. Folha de São Paulo, 2016.

Com relação às informações contidas no fragmento de texto, julgue o seguinte item.

O efeito antimotilidade da loperamida está relacionado ao efeito agonista em receptores muscarínicos.

Comentário: A loperamida é um composto que, apesar de ser um opioide sintético, não age como analgésico. É um fármaco que tem efeito antidiarreico pela ação agonista em receptores opioides do tipo mu, localizados no TGI que diminuem a motilidade e, assim, promovem o ressecamento das fezes.

Gabarito: Errado

---

59. 2017 - Quadrix - SEDF - Professor - Farmácia

A loperamida utilizada como agente antidiarreico apresenta como efeitos colaterais a sonolência e a náusea.

Comentário: Apesar de não atravessar a BHE de maneira efetiva e também de não ser absorvida de maneira efetiva devido à baixa solubilidade, a loperamida pode sim causar sonolência e náuseas, isso quando administrada em doses maiores.

Gabarito: Certo

---

60. 2017 - Quadrix - SEDF - Professor - Farmácia

O efeito analgésico central da loperamida está relacionado ao fato de ser um agonista de receptores μ (mu).

Comentário: Correto! A loperamida é um opioide que tem a principal aplicação terapêutica como antidiarreico, porém pode sim causar analgesia pelo fato de ser agonista de receptores do subtipo mu. Isso não exclui o fato de que o composto tem baixa permeabilidade pela BHE e também baixa solubilidade, que faz com que não seja absorvido pela via oral.

Gabarito: Certo

---

61. 2013 - IBFC - PC-RJ - Perito Criminal - Farmácia

Dentre os sinais da síndrome de abstinência da heroína destaca-se:

a) Sudorese e sonolência

b) Taquicardia e hipotermia

c) Piloereção e aumento do limiar doloroso.

d) Dilatação das pupilas e diarreia.

e) Aumento da pressão arterial e miose.

Comentário: Em geral, questões que cobram conhecimentos relacionados à síndrome de abstinência são resolvidas se invertermos os efeitos promovidos pela droga. Os opioides causam miose puntiforme e constipação, logo, espera-se que sua abstinência apresente midríase (dilatação das pupilas) e diarreia. Além disso, também apresenta taquicardia, hipertensão, sudorese, agitação, insônia, diminuição do limiar da dor, Lacrimejamento, piloereção e rinorreia (coriza), podem aparecer também, sendo importantes para diferir a crise da abstinência de hipnóticos/sedativos (benzodiazepínicos e barbitúricos).

Gabarito: D

62. 2014 - VUNESP - PC-SP - Médico Legista

Dentre as drogas citadas, a mais nociva pela rápida dependência que causa no seu usuário é o(a)

a) anfetamina.

b) heroína.

c) cocaína.

d) LSD.

e) maconha.

Comentário: A heroína é uma droga conhecida pelo seu alto potencial de reforço, que é basicamente a capacidade do indivíduo de busca e auto-administração da droga devido aos efeitos positivos proporcionados por ela. Dentre essas drogas citadas a cocaína também apresenta alto potencial de reforço.

Principais Drogas/Fármacos e Potencial de Reforço	
Potencial de Reforço	**Substância**
Muito alto	Opioides Nicotina Cocaína
Alto	Anfetaminas Etanol Barbitúricos Solventes
Moderado	Anestésicos Gerais (propofol, N2O) Benzodiazepínicos Cetamina Metaqualona GHB
Fraco	Cannabis
Aversivos	MDMA LSD Catinonas Mescalina

Gabarito: B

63. 2014 - FGV - Prefeitura de Osasco - SP - Médico - Anestesista

Assinale a opção que indica um agonista parcial do receptor mu (μ) dos opioides.

a) Nalbufina

b) Meperidina

c) Metadona

d) Encefalina

e) Buprenorfina

Comentário: A buprenorfina é um agonista parcial de receptores opioides utilizada no tratamento da síndrome de abstinência de opioides. Meperidina, ou petidina, metadona e encefalinas são agonistas de receptores opioides.

Gabarito: E

---

64. 2017 - CESPE - TRE-BA - Analista Judiciário – Odontologia - ADAPTADA

Com relação às contraindicações de substâncias destinadas ao controle da ansiedade na prática odontológica, julgue os itens a seguir.

IV Opioides não devem ser administrados em portadores de asma, devido ao potencial de liberação de histamina.

Comentário: Um dos efeitos dos opioides é a liberação de histamina dos mastócitos que contribui para coceira (prurido), hipotensão e, se houver grande liberação, broncoconstrição.

Gabarito: Certo

---

65. 2013 - IBFC - PC-RJ - Perito Criminal - Farmácia

A biodisponibilidade das preparações orais da morfina é de apenas 25%. Isso acontece devido ao metabolismo hepático significativo. A principal via metabólica da morfina é:

a) Fase I por acetilação.

b) Fase II por sulfatação

c) Fase I por hidroxilação

d) Fase I por N-desalquilação.

e) Fase II por conjugação com ácido glicurônico.

Comentário: A morfina é bem absorvida pela via oral, porém sua biodisponibilidade é muito baixa devido ao metabolismo de primeira passagem vigoroso que ela sofre. As reações do tipo I são aquelas que visam aumentar a hidrossolubilidade da molécula, já as reações de tipo II são de conjugação e visam a adição de um grupamento volumoso na molécula para que ela não seja reabsorvida para a circulação sanguínea e sim excretada. A reação mais importante na metabolização da morfina é a conjugação com o ácido glicurônico, uma reação de fase II.

Gabarito: E

66. 2012 - CESPE - TJ-AL - Analista Judiciário – Enfermagem - ADAPTADA

No que se refere a violência, abuso de drogas, emergências ambientais e intoxicações, julgue o item:

c) Paciente com intoxicação exógena por opioide apresenta pupilas midriáticas, depressão do sistema nervoso central e taquicardia, entre outras manifestações.

Comentário: Numa intoxicação por opioides, em geral, o paciente apresentará miose puntiforme, bradicardia, hipotensão, hipotermia, constipação, depressão respiratória, prurido (coceira), náuseas, vômitos, sedação.

Gabarito: Errado

67. 2013 - FCC - TRT - 5ª Região (BA) - Analista Judiciário – Psiquiatria - ADAPTADA

Na terapêutica farmacológica da dependência ao álcool, julgue os itens:

a) a naltrexone atua em receptores glutamatérgicos, inibindo a ação excitatória nesse receptor, agindo provavelmente em uma subclasse dos receptores de glutamato (NMDA), especialmente quando há hiperatividade desses receptores.

d) o baclofen é um antagonista do receptor opioides ainda pouco utilizado na prática clínica, mas que os últimos estudos têm demonstrado apresentar importantes resultados na redução dos efeitos prazerosos do álcool.

Comentário: O baclofeno é um relaxante muscular de nível central que age como agonista de receptores $GABA_B$. A alternativa D estaria correta se trocasse o termo "baclofen" por "naltrexona", que realmente é um antagonista de receptores opioides.

Gabarito: Errado e Errado

68. 2009 - CESPE - Prefeitura de Ipojuca - PE - Médico - Cardiologia

Medicamentos que têm como função básica o alívio da dor são chamados de analgésicos. Em relação a esse assunto, julgue os itens que se seguem.

Náuseas, vômitos e depressão respiratória são exemplos de efeitos colaterais associados ao uso de morfina.

Comentário: Os efeitos associados ao uso da morfina, um opioide, são: náuseas, vômitos, depressão respiratória, prurido (coceira), bradicardia, hipotensão, hipotermia, analgesia, miose.

Gabarito: Certo

69. 2019 - IADES - AL-GO - Técnico em Enfermagem do Trabalho

A morfina é um analgésico narcótico potente destinado especialmente para o controle da dor aguda que não responde aos analgésicos tradicionais. A morfina exerce primariamente os respectivos efeitos sobre o sistema

a) cardiovascular.

b) porta-hepático.

c) respiratório.

d) nervoso central.

e) osteomuscular.

Comentário: Apesar de ter ações importantes no sistema respiratório e cardiovascular, estas são promovidas pela ação depressora do SNC. A morfina causa náuseas, vômitos, depressão respiratória, prurido (coceira), bradicardia, hipotensão, hipotermia, analgesia, miose, constipação

Gabarito: D

---

70. 2018 - CESPE - EMAP - Analista Portuário - Enfermagem

Uma adolescente de dezessete anos de idade foi levada pelo avô a um serviço hospitalar após ele tê-la encontrado caída no quarto da residência onde moram. Segundo o avô, sua neta respondia minimamente aos comandos (não abria os olhos, não respondia a comandos verbais; apenas gemia após muita insistência). Constatou-se que ela estava gravemente sintomática, com alterações significativas nos sinais vitais e oximetria de pulso de 88% ao ar ambiente. Os exames do sistema nervoso e do abdome estavam alterados, com responsividade apenas aos estímulos dolorosos, além de alteração pupilar e de ruídos hidroaéreos. Constatou-se overdose com medicação opiácea (morfina).

Considerando o caso clínico apresentado, julgue o item seguinte.

Controlar as vias aéreas e os sinais vitais, garantir boa oxigenação, manter acesso venoso e prevenir aspirações são medidas a serem adotadas para essa paciente, além da indicação de terapêutica com naloxona.

Comentário: Em intoxicações desse tipo, o cuidado primordial deve ser direcionado ao fato de que os opioides causam depressão respiratória. A naloxona é um antagonista de receptores opioides e deve ser utilizada para reverter o quadro de depressão respiratória (caso ele esteja presente).

Gabarito: Certo

---

71. 2015 - CESPE - FUB - Farmacêutico

Considerando que um determinado medicamento apresentado como comprimidos de 30 mg de fosfato de codeína e 500 mg de paracetamol seja indicado para o alívio de dores de grau moderado a intenso, julgue o seguinte item.

A codeína, que é também utilizada em xaropes devido ao seu efeito antitussígeno, pode ocasionar, como efeitos colaterais mais comuns, sedação, sonolência, tonturas e náuseas.

Comentário: A codeína é um opiáceo, um opioide de origem natural, que funciona como pró-fármaco. Após metabolizada, a codeína é transformada em morfina e terá efeito no organismo. O depressor do SNC é usualmente utilizado para controle de dores e como antitussígeno, porém, assim como a morfina e outros opioides, pode apresentar efeitos como sedação, sonolência, náuseas, leve constipação, prurido (coceira) e tonturas.

Gabarito: Certo

72.2014 - VUNESP - TJ-PA - Analista Judiciário - Medicina Psiquiátrica

Utilize o quadro clínico a seguir para responder a questão.

Um paciente chega ao pronto-socorro com midríase, aumento da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca, sudorese, calafrios, dores no corpo, rinorreia, lacrimejamento e diarreia. O colega de trabalho que o trouxe relata que ele tem problemas com uso de substâncias de abuso, mas não sabe detalhes sobre o tipo de substância.

A conduta medicamentosa a ser realizada é

a) introduzir metadona.

b) administrar antipsicótico de alta potência.

c) administrar um benzodiazepínico.

d) introduzir fluoxetina.

e) introduzir topiramato.

Comentário: O caso em questão descreve uma síndrome de abstinência causada por opioides. Uma forma prática de prever uma síndrome de abstinência é inverter os sintomas promovidos pela droga, lembrando que isso é uma forma muito simples e nem sempre funciona. Opioides causam bradicardia, hipotensão, analgesia, constipação, logo sua síndrome de abstinência pode apresentar sintomas como: taquicardia, hipertensão, diminuição do limiar da dor, diarreia. Um fato importante que indica especificamente que é abstinência de opioides em provas de concursos é a presença de lacrimejamento, rinorreia (coriza) e piloereção (calafrios).

A metadona é um opioide sintético que tem ação semelhante à morfina, porém com menos intensidade e maior tempo de duração. É um fármaco muito utilizado na substituição da droga de abuso no tratamento da dependência de opioides.

Gabarito: A

73.2010 - CESPE - INCA - Técnico 1 – Enfermagem - Oncologia Cirúrgica

A respeito da assistência de enfermagem no controle da dor, julgue os itens subsequentes.

Após a injeção de morfina, pode ocorrer prurido no local.

Comentário: Um dos efeitos adversos da morfina é a liberação de histamina dos mastócitos, que causa hipotensão, prurido (coceira) e até mesmo broncoconstrição.

Gabarito: Certo

74. 2012 - NUCEPE - PC-PI - Perito Criminal - Farmácia

Em estudos de Toxicologia identifica-se que a morfina apresenta o ciclo êntero-hepático. A partir dessa informação, é correto afirmar que:

a) a reabsorção da morfina liberada no trato gastrintestinal pelo sistema porta pode prolongar sua ação no organismo.

b) esse mecanismo contribui para reduzir a ação da morfina, porque a molécula é excretada nas fezes, sem reabsorção.

c) o ciclo êntero-hepático reduz o efeito da morfina por envolver a degradação dessa molécula por citocromos hepáticos.

d) esse mecanismo de excreção é vantajoso para o organismo porque ao mesmo tempo em que a morfina é excretada, o glicuronídeo é reaproveitado.

e) o ciclo êntero-hepático para excreção da morfina assemelha-se ao mecanismo de excreção de vapores inalados, após absorção sanguínea.

Comentário: A circulação entero-hepática, ou ciclo entero-hepático, consiste na movimentação das moléculas de sais biliares do fígado para o intestino e novamente para o fígado. Basicamente, ocorre a secreção de sais biliares no intestino, que são absorvidos novamente para a corrente sanguínea e encaminhados ao fígado pelo sistema porta.

O conjugado fármaco + glicuronídeo, produzido pela metabolização no fígado, alcança o intestino a partir da secreção biliar e lá pode sofrer hidrólise a partir das enzimas presentes, sendo novamente absorvido para a corrente sanguínea. Esse fenômeno aumenta o tempo de ação da droga no organismo.

Gabarito: A

75. 2009 - CESPE - FUB - Farmacêutico

Acerca da farmacologia do sistema nervoso central, julgue os próximos itens.

A morfina provoca miose por ação excitadora do nervo parassimpático que inerva a pupila.

Comentário: Um dos efeitos principais da morfina no organismo é a miose puntiforme provocada pela droga, que é alcançada através da excitação do nervo parassimpático.

Gabarito: Certo

76. 2017 - IBFC - POLÍCIA CIENTÍFICA-PR - Toxicologista

A dependência de uma droga descreve a condição humana na qual a utilização dessa substância se torna compulsiva. Assinale a alternativa que apresenta a possibilidade de dependência em ordem crescente.

a) Morfina; maconha (cannabis); cocaína

b) Nicotina; mescalina; cocaína

c) Cocaína; etanol; MDMA (3,4-Metilenodioximetanfetamina)

d) Etanol; cocaína; MDMA (3,4-Metilenodioximetanfetamina)

e) Maconha (cannabis); cetamina; morfina

Comentário: Para resolvermos a questão deve-se analisar o potencial de reforço das drogas. Substâncias como cocaína, morfina, heroína e nicotina tem um alto potencial de reforço, em seguida temos as anfetaminas, etanol, solventes e barbitúricos. Os benzodiazepínicos e metaqualona (hipnótico/sedativo) apresentam potencial moderado e os canabinoides são levemente reforçadores. Os classificados como aversivos são aqueles em que o animal não se auto-administra após vivenciar seus efeitos, drogas psicodélicas como LSD e mescalina são bons exemplos. A alternativa (E) é a única que satisfaz essa ordem.

Principais Drogas/Fármacos e Potencial de Reforço	
Potencial de Reforço	**Substância**
Muito alto	Opioides Nicotina Cocaína
Alto	Anfetaminas Etanol Barbitúricos Solventes
Moderado	Anestésicos Gerais (propofol, N_2O) Benzodiazepínicos Cetamina Metaqualona GHB
Fraco	Cannabis
Aversivos	MDMA LSD Catinonas Mescalina

Gabarito: E

77. **2009 - CESPE - TCU - Analista de Controle Externo - Medicina**

A respeito da dependência química, julgue os seguintes itens.

A rígida fiscalização e o uso de receituário especial para a compra de morfina deve-se ao fato de, ao lado de seus importantes efeitos analgésicos, ser droga que leva impreterivelmente à dependência.

Comentário: Impreterivelmente não! Nem sempre os opioides levam à dependência, não podemos afirmar isso. A morfina realmente é um composto com alto potencial de reforço, porém a dependência por drogas de abuso depende de três fatores: características dos fármacos (potencial de reforço); usuário (polimorfismo genético); e ambiente.

Gabarito: Errado

---

78. **2013 - FUNCAB - POLITEC-MT - Perito Médico Legista - Psiquiátrica**

Correlacione a substância química ao seu mecanismo de ação tóxica sistêmica e, a seguir, marque a sequência correta.

1. estricnina

2. monóxido de carbono

3. cianeto de potássio

4. morfina

( )bloqueio do transporte de oxigênio.

( )bloqueio da respiração celular.

( ) tetanização.

( )depressão do sistema nervoso central.

a) 3 – 1 – 4 – 2

b) 4 – 3 – 2 – 1

c) 2 – 3 – 4 – 1

d) 1 – 2 – 3 – 4

e) 2 – 3 – 1 – 4

Comentário: -

Gabarito: E

---

79. **2009 - FCC - TRT - 3ª Região (MG) - Analista Judiciário - Medicina – Psiquiátrica - ADAPTADA**

Dentre as substâncias psicoativas ilícitas, julgue o item:

---

e) a heroína é originariamente classificada como um anestésico local.

Comentário: A heroína é um composto que originalmente foi sintetizado na tentativa de melhorar os efeitos colaterais da morfina e a atividade analgésica. Porém não houve sucesso e é utilizada quase que exclusivamente como droga de abuso. A questão até poderia ser considerada correta se citasse "analgésico" em vez de "anestésico local".

Gabarito: Errado

---

80. 2014 - INSTITUTO AOCP - UFGD - Farmacêutico - ADAPTADO

O pH é uma variável que pode influenciar desde a estabilidade de um medicamentos até a velocidade com que o mesmo é absorvido e eliminado do organismo. Com relação a influência que o pH exerce na farmacocinética dos fármacos, julgue o item:

a) A acidificação da urina pode retardar a eliminação da codeína por se tratar de uma droga com caráter básico.

Comentário: Por se tratar de um composto básico (opioides são alcaloides), caso haja acidificação da urina, as moléculas serão protonadas e a taxa de excreção da fração inalterada será maior. Então, na verdade ocorrerá aumento da eliminação do fármaco.

Gabarito: Errado

---

81. 2011 - FGV - PC-RJ - Perito Legista Toxicologia - ADAPTADA

Embora seja indicado para remissão sintomática e cura de doenças, o poder tóxico dos medicamentos é bem conhecido. Em relação a esta afirmativa, julgue o item:

c) A morfina e seus análogos pertencem à classe de fármacos, cuja dependência pode ser induzida por indicação inadequada do esquema terapêutico.

Comentário: Além dos efeitos terapêuticos, os opioides proporcionam bem-estar, prazer, tranquilidade e são muito utilizados como drogas de abuso. Se não utilizados de maneira devida, esses fármacos podem causar dependência física.

Gabarito: Certo

---

82. 2011 - FGV - PC-RJ - Perito Legista – Toxicologia - ADAPTADA

Em relação ao envolvimento de fármacos e outros compostos químicos como causa de intoxicação, julgue o item:

d) A morfina é eliminada na sua forma in natura.

Comentário: A excreção da morfina de forma inalterada é muito baixa. O composto não apresenta uma via de metabolização extensa, sofrendo apenas conjugação com glicuronídeo (reação de fase II). Porém, sua

metabolização é acentuada, sendo grande parte da dose convertida em morfina 6-glicuronídeo e morfina 3-glicuronídeo (principal metabólito).

Gabarito: Errado

---

83. 2012 - FGV - PC-MA - Médico Legista - ADAPTADA

A necropsia dos envenenados deve se revestir de determinados cuidados. A este respeito, julgue o item:

b) A bile deve ser retirada em separado, em frasco de plástico de boca larga, pois é particularmente útil em casos devidos a compostos de morfina.

Comentário: A morfina é um opiáceo, opioide de ocorrência natural, que apresenta circulação entero-hepática.

A circulação entero-hepática, ou ciclo entero-hepático, consiste na movimentação das moléculas de sais biliares do fígado para o intestino e novamente para o fígado. Basicamente, ocorre a secreção de sais biliares no intestino, que são absorvidos novamente para a corrente sanguínea e encaminhados ao fígado pelo sistema porta. O conjugado fármaco + glicuronídeo, produzido pela metabolização no fígado, alcança o intestino a partir da secreção biliar e lá pode sofrer hidrólise a partir das enzimas presentes, sendo novamente absorvido para a corrente sanguínea. Esse fenômeno aumenta o tempo de ação da droga no organismo.

Gabarito: Certo

---

84. 2016 - FUNRIO - IF-PA - Enfermeiro

Todos os meios de contraste podem causar reações alérgicas, que variam de reações leves (como náuseas e vômitos) a anafilaxia grave (como o choque cardiovascular e depressão do sistema nervoso central que acarretam morte se não tratados). As reações ocorrem rapidamente em minutos após a administração do meio de contraste. Sobre as considerações clínicas quando são utilizados sulfato de bário ou contraste semelhante no trato gastrointestinal, é incorreto afirmar que

a) a radiografia com bário pode interferir com muitos outros exames abdominais como ultrassonografias, estudos com radioisótopos, tomografias computadorizadas e proctoscopia, portanto devem ser marcados antes ou alguns dias depois de exames com bário.

b) os pacientes devem ser orientados a tomar um laxante após um procedimento com sulfato de bário, assim como aumentar a ingesta de líquidos para ajudar na eliminação do bário.

c) pessoas idosas e inativas devem ser examinadas para verificação de impactação fecal caso não defequem dentro de um período razoável após um procedimento com o bário.

d) é necessário que se registre informações referentes a cor e consistência das fezes, durante pelo menos 2 dias, para determinar se o bário foi eliminado.

e) é aconselhado a administração de codeína quando são solicitadas radiografias com bário por auxiliarem na motilidade gástrica e manterem o paciente ligeiramente relaxado no momento do exame.

Comentário: Questão bem diferente do que costumamos ver em concursos na área de farmácia, mas é interessante para nos adaptarmos a situações inesperadas em provas (elas acontecem! Acreditem!). A codeína, assim como a maioria dos opioides, promove diminuição da motilidade no TGI, causando constipação, a alternativa E traz justamente o inverso.

Gabarito: E

---

85. 2017 - IBFC - POLÍCIA CIENTÍFICA-PR - Perito Criminal - Área 2

Os fármacos psicotomiméticos (também denominados alucinógenos) afetam o pensamento, a percepção e o humor. Entre os exemplos assinale a alternativa que apresenta a correlação incorreta desses fármacos e mecanismos de ação.

a) LSD (Dietilamida do Ácido Lisérgico)/Agonista dos receptores 5-HT2A

b) PSILOCIBINA/Agonista dos receptores opioides-κ

c) SALVORINA A/Agonista dos receptores opioides-κ

d) MDMA (metilenodioximetanfetamina)/Libera 5-HT e bloqueia sua captura

e) CETAMINA/Bloqueia os canais iônicos operados pelo receptor de N-metil-D-aspartato

Comentário: A psilocibina é um composto encontrado em cogumelos alucinógenos. Não age nos receptores opioides, mas sim como agonista de receptores serotoninérgicos 5-HT2A. As outras associações da questão estão feitas de maneira correta.

Gabarito: B

Lista de questões

1. 2016 - IADES - PC-DF - Perito Criminal - Farmácia-Bioquímica

Os opioides são amplamente empregados como fármacos analgésicos, mas a respectiva utilização pode levar à tolerância e à dependência. A esse respeito, é correto afirmar que a

a) naloxona é um antagonista de receptores opioides.

b) morfina é o único alcaloide extraído do ópio.

c) codeína tem ação analgésica superior à da morfina.

d) heroína não provoca analgesia.

e) metadona destaca-se por ter curta duração de ação.

2. 2016 - CESPE - POLÍCIA CIENTÍFICA - PE - Perito Criminal - Farmácia

Acerca dos opiáceos morfina e heroína, assinale a opção correta.

a) A heroína é mais potente que a morfina porque é mais apolar e atravessa melhor a membrana neural, além de ser metabolizada em 6-monoacetilmorfina, que tem maior afinidade com os receptores opioides.

b) Tanto a morfina como a heroína se ligam aos receptores opioides no organismo, causando o efeito analgésico.

c) Por ser menos potente que a heroína, a morfina dificilmente causa dependência química.

d) A metadona é um antagonista dos receptores opioides amplamente utilizado no tratamento de dependentes de morfina e seus análogos.

e) A morfina e a heroína são opiáceos extraídos do extrato seco da planta Papaver somniferum.

3. 2015 - VUNESP - HCFMUSP - Odontologia Hospitalar

São analgésicos opioides:

a) fentanil, clozapina e lamotrigina.

b) tramadol, transamin e morfina.

c) napsilato de propoxifeno, morfina e codeína.

d) fentanil, amitriptilina e tramadol.

e) ibuprofeno, morfina e propoxifeno.

4. 2018 - COMPERVE - UFRN - Técnico em Enfermagem

A equipe do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência foi acionada para atender um jovem de 38 anos de idade com suspeita de overdose por opioide. Diante da confirmação do diagnóstico e da prescrição médica que seguiu os Destaques da American Heart Association 2015 (AHA, 2015),o técnico de enfermagem preparou para esse paciente o medicamento

a) codeína.

b) fentanil

c) morfina.

d) naloxona.

5. 2016 - FCC - TRT - 20ª REGIÃO (SE) - FCC - 2016 - TRT - 20ª REGIÃO (SE) - Analista Judiciário - Enfermagem

Uma das etapas do tratamento de overdose a opioides, a American Heart Association, 2015, recomenda a aplicação do medicamento denominado

A) xylocaína.

B) ancoron.

C) hidantal.

D) atropina.

E) naloxona.

6. 2018 - PR-4 UFRJ - UFRJ - Farmacêutico

No contexto hospitalar, os analgésicos opioides são componentes essenciais do arsenal terapêutico. Particularmente nas unidades de terapia intensiva, é comum a utilização de fentanil em infusão contínua e controlada, devido à curta duração do efeito, à alta potência e à sedação. O uso prolongado de fentanil expõe o paciente ao risco de efeitos adversos, como a síndrome de abstinência, quando ocorre uma interrupção abrupta do uso. Considerando as características farmacocinéticas dos opioides, assinale a alternativa que apresenta a melhor escolha de analgésico opioide para auxiliar na supressão dos sintomas de abstinência de fentanil durante o desmame de analgesia, devido ao seu prolongado tempo de meia-vida.

a) Morfina.

b) Petidina.

c) Naloxona.

d) Metadona.

e) Dipirona.

7. 2018 - INSTITUTO AOCP - ITEP - RN - Perito Criminal - Farmácia Bioquímica

Os analgésicos opioides são drogas que atuam no sistema nervoso para aliviar a dor. O uso indevido e contínuo pode levar à dependência física e a sintomas de abstinência, assinale a alternativa que apresenta apenas analgésicos opioides.

a) Morfina, codeína, bupropiona, oxicodona e tramadol.

b) Morfina, codeína, oxicodona, metotrexato e tramadol.

c) Morfina, oxicodona, bupropiona, metotrexato e tramadol.

d) Morfina, codeína, oxicodona, fentanil e tramadol.

e) Morfina, oxicodona, bupropiona, melatonina e tramadol.

8. 2015 - INSTITUTO AOCP - EBSERH - Médico - Anestesiologia

Qual opioide é usado para tratamento de tóxico dependentes?

a) Morfina.

b) Nalbufina.

c) Metadona.

d) Dolantina.

e) Hidromorfona.

9. 2012 - UFPB - UFPB - Médico - Medicina Intensiva

Quanto à sedação e à analgesia de pacientes em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, julgue as assertivas abaixo:

Opioides ligam-se aos mesmos receptores das endorfinas e encefalinas através de uma ligação reversível.

10. 2011 - VUNESP - SAP-SP - Médico – Psiquiatria

Dos medicamentos usados no tratamento da dependência de álcool, aquele que atua como antagonista opioide nas vias mesolímbicas é

a) a naltrexona.

b) o dissulfiram.

c) o acamprosato.

d) o topiramato.

e) a naloxona.

11. 2016 - INSTITUTO AOCP - EBSERH - Enfermeiro - Urgência e Emergência (Nacional)

No Setor de Emergência, quando chega paciente em Parada respiratória ou apneia, com suspeita de exposição a opiáceos, entre as drogas de escolha para reverter o quadro está a

a) anfetamina.

b) carbamazepina.

c) codeína.

d) naloxona.

e) morfina.

12. 2016 - Prefeitura de Fortaleza - CE - Prefeitura de Fortaleza - CE - Médico Psiquiatra

Sobre os opioides, é INCORRETO afirmar que:

a) a metadona é um opioide de meia-vida longa.

b) a intoxicação aguda por opioides pode se manifestar por miose, rubor facial e arreflexia.

c) a codeína é um opioide sintético que pode ser administrado por via oral.

d) a clonidina é uma alternativa farmacológica para o tratamento da dependência de opioides.

13.2015 - IBFC - EBSERH - Médico-Cancerologia Cirúrgica adicionar em anestésicos

Dentre os analgésicos opioides utilizados no tratamento da dor no paciente oncológico, são considerados fortes, EXCETO:

a) Fentanil.

b) Nalbufina.

c) Oxidocona.

d) Morfina.

e) Tramadol.

14. 2017 - Quadrix - SEDF - Professor - Farmácia

A epidemia de dependência em opiáceos que varre os Estados Unidos levou a uma nova forma de abuso de drogas que poucos especialistas conseguiram antever. Viciados que não conseguem comprar analgésicos estão consumindo Imodium e outros remédios para diarreia. Eles apelidaram essa prática de "a metadona dos pobres". O ingrediente ativo do Imodium, a loperamida, pode dar barato se consumido em grandes quantidades e não custa caro.

Catherine Saint Louis. Viciados em drogas usam remédios de diarreia para controlar abstinência. New York Times. Folha de São Paulo, 2016.

Com relação às informações contidas no fragmento de texto, julgue o seguinte item.

Assim como a loperamida, a codeína é um opiáceo com efeito antimotilidade.

15.2012 - VUNESP - SEJUS-ES - Médico - Psiquiatria

Rapaz de 28 anos vem trazido ao pronto-socorro por policiais. Apresenta-se sonolento, irritado e não colabora na avaliação. Amigos relatam que paciente teve acidente de moto há 2 meses e está em uso de forte analgésico. Ao exame físico, rubor facial, miose, pressão arterial 100x70 mmHg, temperatura 37,2 o C, frequência cardíaca 102 bpm. Diante da anamnese e exame clínico, foi feita a hipótese diagnóstica de intoxicação por opioide. No serviço de emergência psiquiátrica, deve-se iniciar

a) naloxona 0,8 mg via intravenosa.

b) metadona 5 mg via oral.

c) naltrexona 50 mg via oral.

d) haloperidol 5 mg via intramuscular.

e) clonidina 0,3 mg via oral.

16. 2017 - PUC-PR - TJ-MS - Técnico de Nível Superior – Psiquiatra

Um paciente usuário de substâncias entra na emergência com o seguinte quadro clínico: dor abdominal, rinorreia, bocejos, piloereção, cãibras e náuseas. A melhor conduta farmacológica a ser tomada é

a) Naltrexona.

b) Naloxona.

c) Benzodiazepínico.

d) Metadona.

e) Beta-bloqueador.

17.2017 - CESPE - SEDF - Professor de Educação Básica - Farmácia

Acerca da farmacologia dos opioides empregados no tratamento de dores agudas e crônicas, julgue o item subsecutivo.

Como alternativa à via oral, podem-se administrar opioides como morfina e codeína por via intramuscular, empregando-se doses similares.

18. 2012 - OBJETIVA - EPTC - Médico do Trabalho

No tratamento das intoxicações causadas por opioides e benzodiazepínicos, deve-se usar, respectivamente:

a) Flumazenil e naloxone.

b) Flumazenil e atropina.

c) Naloxone e adrenalina.

d) Naloxone e flumazenil.

19. 2012 - FCC - TRT - 11ª Região (AM e RR) - Analista Judiciário - Enfermagem

A substância química produzida pelo corpo humano que reduz ou inibe a transmissão ou a percepção da dor é:

a) catecolamina.

b) amina biogênica.

c) opioide.

d) endorfina.

e) epinefrina.

20. 2015 - BIO-RIO - IF-RJ - Médico

Em relação ao uso da naltrexona, NÃO é correto afirmar que:

a) é usada no tratamento de alcoolismo e como antagonista no tratamento da dependência de opioides administrados exogenamente.

b) mecanismo de ação: bloqueio dos receptores de opioides.

c) a posologia inicial é de 25 mg/dia durante dois dias; a dose de manutenção é de 50 mg/dia.

d) está contraindicada em casos de: cirrose, insuficiência hepática, dependência de opioides, gravidez.

e) os efeitos adversos incluem rash cutâneo, disfunção sexual, acne, fadiga, gosto metálico na boca.

---

21. 2013 - CESPE - SEGESP-AL - Perito Médico Legal

De acordo com os princípios farmacológicos das substâncias com ação no sistema venoso central, julgue os itens subsecutivos.

Os opioides, como a morfina e a codeína, podem ser encontrados na urina ocasional por um período de um a três dias após o uso.

---

22. 2014 - VUNESP - TJ-PA - Analista Judiciário - Medicina Psiquiátrica

No tratamento farmacológico da dependência ao álcool, a substância que age como antagonista do receptor opioide e atua como atenuante dos efeitos prazeirosos do álcool é

a) Dissulfiram.

b) Acamprosato.

c) Naltrexona.

d) Topiramato.

e) Ondansetron.

23.2009 - CESPE - FUB - Farmacêutico

A respeito das interações medicamentosas, julgue os itens que se seguem.

A naloxona é um agonista da morfina, enquanto a codeína é um antagonista.

---

24. 2013 - FUMARC - PC-MG - Médico Legista - ADAPTADA

É correto o que se afirma, julgue o item:

c) O ópio é extraído da papoula papaver somniferum e é consumido sob a forma de cigarros; trata-se de produto muito usado no Brasil

---

25.2009 - CESPE - FUB - Farmacêutico

Acerca da farmacologia da dor, julgue os itens seguintes.

A loperamida é um agente com ação opioide possuindo alta atividade analgésica.

26. 2013 - FUNCAB - PC-ES - Perito Criminal Especial

Relacione a espécie vegetal, apresentada na Coluna I, com o constituinte químico com efeito psicotrópico que dela pode ser extraído, conforme o exposto na Coluna II.

Coluna I

1. Erytroxylum coca

2. Cannabis sativa

3. Papaver somniferum

4. Lofhofhora williensii

5. Banisteríopsis caapi

Coluna II

X. Escapolamina

V. Muscarina

Z. Papaverina

T. Tetra-hidrocanabinol (THC)

K. Morfina

W. Cocaína

R. Harmalina

A correspondência correta é

a) 1-W; 2-T; 3-K; 4-Y; 5-R.

b) 1-R; 2-W; 3-Z; 4-X; 5-T.

c) 1-W; 2-T; 3-Z; 4-R; 5-Y.

d) 1-W; 2-T; 3-R; 4-Y; 5-R.

e) 1-K; 2-T; 3-Z; 4-X ; 5-Y.

27.2017 - IBFC - POLÍCIA CIENTÍFICA-PR - Toxicologista

Drogas depressoras são substâncias capazes de diminuir as atividades do sistema nervoso central. Assinale a alternativa em que todas as substâncias são depressoras do sistema nervoso central.

a) Álcool etílico; barbitúrico; opioide

b) Etanol; opiáceo; maconha

c) Opiáceo; maconha; barbitúrico

d) Álcool etílico; cocaína; benzodiazepínico

e) Opiáceo; LSD (Dietilamina do Ácido Lisérgico); barbitúrico

28. 2013 - IBFC - PC-RJ - Perito Criminal - Farmácia

Dois fármacos são aprovados pelo FDA para o tratamento do alcoolismo: o dissulfiram e a naltrexona. Os mecanismos pelos quais eles atuam é, respectivamente:

a) Indução da monoamino oxidase e antagonista do receptor NMDA.

b) Inibição da álcool-desidrogenase e agonista parcial dos receptores opioides.

c) Indução da metilcarboxi oxidase e agonista pleno dos receptores gabaérgicos

d) Inibição da aldeído-desidrogenase e antagonista dos receptores opioides.

e) Indução da catalase oxidase e angonista do receptor AMPA.

29. 2017 - IESES - IGP-SC - Perito Criminal Bioquímico - ADAPTADA

Notícias nos meios de comunicação comentam que "[...] a prescrição descontrolada de analgésicos opiácios comercializados legalmente em farmácia tem "viciado" milhões de pessoas no mundo". Em relação as afirmações abaixo, julgue os itens:

( ) Os principais medicamentos utilizados no controle da dor são opioides, analgésicos anti-inflamatórios não esteroide, anestésicos locais e anestésicos gerais.

( ) Os opioides são drogas com efeitos semelhantes aos do ópio. O principal composto extraído do ópio é a morfina, sendo por isso um opiácio. Diversos compostos com propriedades farmacológicas semelhantes aos do ópio foram obtidos a partir dos opiácios diferenciando entre si em especial pela potência e duração do efeito.

( ) Além de analgésicos, os opioides inibem a mobilidade intestinal, possuem ação antitussígena, induzem o sono, náusea e vômitos, depressão respiratória, prurido, retenção urinária e causam diversos efeitos psicológicos, principalmente euforia e dependência.

30. 2018 - INSTITUTO AOCP - ITEP - RN - Perito Criminal - Farmácia Bioquímica

A heroína é uma droga que desenvolve forte dependência física e psíquica em seus consumidores, que facilmente se tornam dependentes, com consequências individuais e sociais. Considerada um opiáceo, é extraída da papoila-branca (Papaver sonniferum). Essa droga é classificada farmacologicamente como

a) estimulante da atividade mental.

b) restauradora da atividade mental.

c) perturbadora da atividade mental.

d) desequilibrante da atividade mental.

e) depressora da atividade mental.

31.2013 - FUNCAB - PC-ES - Perito Criminal Especial

Com relação aos hipnoanalgésicos, é correto afirmar:

a) São usados na terapêutica para induzir o paciente ao sono, em substituição aos diazepínicos.

b) A meperidina é um hipnoanalgésico opiáceo sintético.

c) A petidina é um hipnoanalgésico natural.

d) A meperidina é um derivado da morfina.

e) A petidina, por ter ação semelhante aos opiáceos, é também utilizada com eficácia no tratamento da tosse.

32.2016 - FUNDEP (Gestão de Concursos) - IFN-MG - Médico Veterinário - ADAPTADA

A dor é conceituada como "uma experiência sensorial e emocional desagradável que é associada a lesões reais ou potenciais". Julgue os itens:

( ) Os analgésico opioides são agentes com alta eficácia, porém baixa segurança, e seus efeitos dependem da afinidade que ele possui com o receptor específico.

( ) Os opioides são classificados em agonistas, como a meperidina; agonistas / antagonistas, como o butorfanol; e antagonistas, como a naloxona.

33.2017Banca: FCC - TRT - 11ª Região (AM e RR) - Técnico Judiciário - Enfermagem

O uso da naloxona está indicado em caso de pacientes não responsivos, com respiração anormal, com presença de pulso e com dependência conhecida ou suspeita de

a) opioides.

b) bebidas alcoólicas.

c) anticoagulantes.

d) agentes hipoglicêmicos.

e) sulfonamidas.

34. 2017 - IBFC - POLÍCIA CIENTÍFICA-PR - Médico Legista Área A - ADAPTADA

A respeito dos usos de fármacos na dependência de substâncias psicoativas, julgue os itens:

IV. Os agonistas ou agonistas parciais dos opioides (por exemplo, metadona e buprenorfna) administrados por via oral ou sublingual, podem ser usados como substitutos dos narcóticos injetáveis, muitos dos quais têm efeitos prejudiciais atribuíveis à via de administração.

V. A naltrexona, um antagonista dos opioides de ação curta, é usada como adjunto para ajudar a impedir a recidiva em dependentes desintoxicados.

35.2013 - CESPE - SEGESP-AL - Perito Criminal - Farmácia

As crises dolorosas são as complicações mais frequentes da doença falciforme e devem ser tratadas inicialmente com analgésicos comuns. Caso a resposta terapêutica seja insatisfatória, devem-se associar anti-

inflamatórios não esteroides (AINES) ou opioides, de forma escalonada. Acerca dos medicamentos utilizados no controle da dor na doença falciforme, julgue o item que se segue.

Durante o tratamento com uso de opioides, devem ser monitorados seus efeitos adversos, como depressão respiratória. Em caso de intoxicação, deve-se administrar metadona, um antagonista opioide de curta duração de ação, capaz de reverter a depressão respiratória.

36. 2017 - FCC - DPE-RS - Analista - Farmácia

Dentre os fármacos que afetam a função gastrointestinal estão

a) atropina e loperamida, que aumentam a velocidade de esvaziamento gástrico.

b) metoclopramida e cisaprida, que aumentam a velocidade de esvaziamento gástrico.

c) codeína e morfina, que aumentam a velocidade de esvaziamento gástrico.

d) atropina e loperamida, que aumentam a motilidade intestinal.

e) bisacodil e docusato, que aumentam a velocidade de esvaziamento gástrico.

37. 2013 - FUNCAB - PC-ES - Perito Criminal Especial

A heroína é uma substância de ação entorpecente e se encontra listada na Portaria ANVISA nº 344, de 12/05/1998. Com relação a essa droga, aponte a alternativa correta.

a) Droga semissintética que tem como antagonistas a cafeína e a efedrina.

b) Droga semissintética derivada da codeína por sulfonação.

c) Seu uso leva à dependência física e psíquica, somente quando consumida em doses elevadas.

d) Tem como antagonista químico a endorfina, seu análogo fisiológico.

e) Encerra em sua estrutura química grupo tropano.

38. 2014 - VUNESP - PC-SP - Delegado de Polícia

Substância tóxica de dependência química e psíquica; é um produto sintético (diacetilmorfina), tem a forma de pó branco e cristalino que, após a diluição, é injetado no usuário, que apresenta de início euforia, disposição, alegria, mas que, ao longo do uso, passa a apresentar náuseas, vômitos, delírios, convulsões, bloqueio do sistema respiratório e morte de forma fugaz. Essa substância corresponde à(ao)

a) maconha.

b) morfina.

c) LSD.

d) cocaína.

e) heroína.

39. 2012 - FCC - TRF - 2ª REGIÃO - Analista Judiciário

Lacrimejamento, náuseas e vômitos, rinorreia, bocejar constante, piloereção e dor muscular generalizada, midríase. Os sintomas descritos são sugestivos de síndrome de abstinência de

a) benzodiazepínicos.

b) maconha.

c) solventes.

d) opioides.

e) anfetaminas.

40. 2016 - IBFC - EBSERH - Médico - Toxicologia Médica

Em pacientes intoxicados, as manifestações oculares são importantes para o acompanhamento do quadro, sendo que algumas manifestações clínicas muitas vezes estão relacionadas a agentes tóxicos específicos. Dentre os agentes tóxicos que estão frequentemente associados ao quadro de miose estão, EXCETO:

a) Opioides

b) Clonidina

c) Anticolinérgicos

d) Fenotiazinas

e) Anticolinesterásicos

41. 2017 - Quadrix - SEDF - Professor - Farmácia

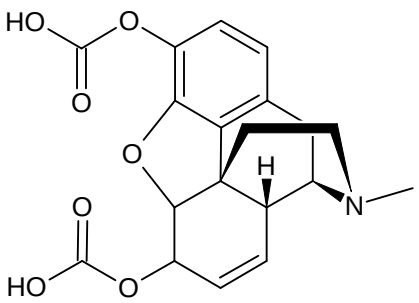
A epidemia de dependência em opiáceos que varre os Estados Unidos levou a uma nova forma de abuso de drogas que poucos especialistas conseguiram antever. Viciados que não conseguem comprar analgésicos estão consumindo Imodium e outros remédios para diarreia. Eles apelidaram essa prática de "a metadona dos pobres". O ingrediente ativo do Imodium, a loperamida, pode dar barato se consumido em grandes quantidades e não custa caro.

Catherine Saint Louis. Viciados em drogas usam remédios de diarreia para controlar abstinência. New York Times. Folha de São Paulo, 2016.

Com relação às informações contidas no fragmento de texto, julgue o seguinte item.

Loperamida é um opiáceo que, se consumido em pequenas doses, não é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e desempenhar ação central.

42. 2018 - INSTITUTO AOCP - ITEP - RN - Perito Criminal - Farmácia Bioquímica – ADAPTADA



O consumo de drogas ilícitas no país vem sendo tratado como problema de saúde pública. Avalie a estrutura química apresentada a seguir e assinale a alternativa que corresponde à droga ilícita a qual ela pertence.

a) Cocaína.

b) Maconha.

c) Heroína.

d) Ácido lisérgico.

e) Morfina.

43. 2019 Instituto AOCP – PCES - Perito Criminal - QUÍMICA, FARMÁCIA, CIÊNCIAS BIOLÓGICAS OU BIOMEDICINA

O uso abusivo de drogas tem um poder devastador sobre a saúde individual e coletiva. Assim, medidas são tomadas frequentemente para coibir tal situação. Sobre o uso abusivo de substâncias psicoativas e a dependência que essas substâncias podem gerar, assinale a alternativa correta.

(A) A dependência psicológica é uma condição que se caracteriza por uma síndrome de retirada ou abstinência.

(B) A maconha e a morfina exercem seus principais efeitos sobre os mesmos receptores.

(C) A cocaína atua ao bloquear o transportador que retira, principalmente, a dopamina da sinapse em áreas cerebrais críticas.

(D) A heroína é um opioide que pode ser desacetilado em metabólitos ativos como a cocaína.

(E) Embora o álcool cause dependência, não se observa a ocorrência de tolerância em seus usuários.

44. 2019 FADESP - Centro de Perícias Científicas Renato Chaves- Perito Criminal - Farmácia

Fármaco depressor do sistema nervoso central que atua por interação com receptores opiáceos e hiperpolarização neuronal com inibição do disparo nervoso e inibição pré-sináptica da liberação do neurotransmissor é o/a

(A) lorazepam.

(B) codeína.

(C) buspirona.

(D) fluoxetina.

(E) amitriptilina.

45. 2013 - CESPE - SEGESP-AL - Perito Criminal - Farmácia

As crises dolorosas são as complicações mais frequentes da doença falciforme e devem ser tratadas inicialmente com analgésicos comuns. Caso a resposta terapêutica seja insatisfatória, devem-se associar anti-inflamatórios não esteroides (AINES) ou opioides, de forma escalonada. Acerca dos medicamentos utilizados no controle da dor na doença falciforme, julgue o item que se segue.

Normeperidina é um metabólito tóxico da meperidina e muito tóxico para o SNC.

46. 2014 - VUNESP - TJ-PA - Analista Judiciário - Medicina Psiquiátrica

Utilize o quadro clínico a seguir para responder a questão.

Um paciente chega ao pronto-socorro com midríase, aumento da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca, sudorese, calafrios, dores no corpo, rinorreia, lacrimejamento e diarreia. O colega de trabalho que o trouxe relata que ele tem problemas com uso de substâncias de abuso, mas não sabe detalhes sobre o tipo de substância.

O diagnóstico provável é

a) intoxicação por opioide.

b) síndrome de abstinência a benzodiazepínicos.

c) intoxicação por cocaína.

d) síndrome de abstinência a opioide.

e) síndrome de abstinência a cocaína.

47. 2015 - FCC - TRT - 3ª Região (MG) - Analista Judiciário - Medicina

Considere dois pacientes que fazem uso de substância psicoativas e apresentam as seguintes síndromes tóxicas:

Paciente I: hipertensão arterial, taquicardia, transpiração intensa, agitação, ressecamento de mucosas, convulsão e hipertermia.

Paciente II: alteração do estado mental, respiração superficial, miose, bradicardia e hipotensão.

As substâncias mais prováveis que ocasionam tais síndromes são, respectivamente,

a) anfetamina e crack.

b) cocaína e barbitúrico.

c) opioide e canabinoide.

d) Ecstasy e ácido lisérgico.

e) Ecstasy e opioide.

48. **2010 - IF-RJ - IF-RJ - Médico**

A síndrome típica, que ocorre imediatamente após a administração venosa de uma overdose de opioide, caracteriza-se por

a) miose, respiração curta e rápida, hipertermia e taquicardia.

b) hipotermia, bradicardia, midríase e respiração curta e rápida.

c) respiração superficial e lenta, miose, bradicardia e hipotermia.

d) taquicardia, midríase, respiração superficial e lenta e hipertemia.

e) hipotermia, respiração superficial e lenta, taquicardia e miose.

---

49. **2016 - Prefeitura de Fortaleza - CE - Prefeitura de Fortaleza - CE - Farmacêutico Hospitalar (Edital nº 97)**

Das alternativas abaixo, qual delas NÃO corresponde a um receptor no qual os opioides exercem sua ação para a inibição de dor?

a) δ (delta).

b) μ (mu/mi).

c) π (pi).

d) ƙ (kapa).

---

50. **2017 - IBFC - POLÍCIA CIENTÍFICA-PR - Médico Legista Área A**

A intensidade da síndrome da abstinência também varia entre drogas do mesmo tipo (por exemplo a abstinência da metadona é _____ intensa _____ duradoura que a abstinência da heroína), essa é uma das razões por trás da _____do tratamento com metadona em usuários viciados em heroína.

Diversos tipos de drogas terapêuticas, incluindo agentes antidepressivos e antipsicóticos, também geram sintomas de abstinência quando o tratamento é interrompido, porém é importante distinguir este tipo de fenômeno de rebote comumente observado da dependência _____ associada ao abuso de drogas.

Assinale a alternativa que completa correta e respectivamente as lacunas.

a) menos - porém mais - manutenção - física

b) mais - porém menos - não utilização - psicológica

c) menos - porém mais - não utilização - física

d) mais - e também mais - não utilização - psicológica

e) menos - e também menos - manutenção - psicológica

---

51. **2016 - Prefeitura de Fortaleza - CE - Prefeitura de Fortaleza - CE - Farmacêutico Hospitalar (Edital nº 97)**

Em traumatologia, área médica na qual o Instituto Dr. José Frota é referência, é frequente a utilização de fármacos do grupo dos opioides, pois eles são indicados para dores agudas e intensas. Sobre esses fármacos, marque o item correto.

a) Embora possuam grande efeito analgésico, os opioides devem ser administrados com cautela, pois podem ser capazes de aumentar o reflexo da tosse.

b) Nas doses terapêuticas habituais, os agentes opioides são pouco seletivos, comprometendo, de forma frequente, a visão, o tato e a audição do paciente.

c) Casos de dependência de opioides só são observados em pacientes com dor.

d) Todos os analgésicos opioides são metabolizados no fígado, o que requer cautela, se forem utilizados em pacientes hepatopatas.

52.2015 - INSTITUTO AOCP - EBSERH - Enfermeiro - Oncologia

Opioides são medicamentos usados quando o paciente oncológico apresenta dores de forte intensidade. É comum essas medicações causarem reações indesejadas, as quais devem ser conhecidas pelo enfermeiro para que ele possa avaliar a necessidade dos cuidados em cada caso.São efeitos colaterais esperados no uso de opioides

a) constipação e hipertensão.

b) emese e hipertermia.

c) depressão respiratória e prurido.

d) hematêmese e vertigem.

e) obstipação e hipertensão.

53.2010 - FCC - TRT - 9ª REGIÃO (PR) - Analista Judiciário - Enfermagem

De acordo com a referência Advanced Cardiac Life Support - ACLS os agentes típicos, com as respectivas apresentações clínicas e antídotos primários, relativos à toxíndrome opioide, estão corretamente descritos em:

	Agente Típico	Apresentações clínicas	Antídoto primário
A	Anfetaminas	Agitação, tremores, pupilas dilatadas, desorientação, insônia e psicose	Benzodiazepínico
B	Barbitúricos	Taquicardia, boca seca, delírio, ataxia e nistagmo	Benzodiazepínico
C	Cocaína	Agitação ou responsividade diminuída, pupilas dilatadas, retenção urinária e pele seca com rubor	Flumazenil
D	Agentes Neurotrópicos	estatado mental alterado, avacuação, vômito e convulsões	Atropina
E	Heroína	Estado mental alterado, bradipneia ou apneia, pupilas puntiformes	Naloxona

54. 2018 - CESPE - Polícia Federal - Perito Criminal Federal - Área 14

A associação de fármacos que atuam no sistema nervoso central pode causar efeitos adversos potencialmente letais. Sem conhecer esses efeitos adversos, José, que já faz uso do medicamento A para tratar dor severa há um ano, porém agora sem sucesso, resolveu aceitar a ajuda de um amigo e ingeriu três comprimidos do medicamento B, que é utilizado como hipnótico e sedativo.

Acerca dessa situação hipotética e de aspectos diversos a ela relacionados, julgue o próximo item.

O fármaco A poderia ser um opioide e o fármaco B poderia ser um benzodiazepínico.

---

55. 2018 - UFPR - UFPR - Técnico em Enfermagem

A paciente V.T.S., de 69 anos, em uso de opioide administrado por cateter epidural, está hospitalizada para tratamento de dor crônica. Considerando o risco associado ao tratamento, durante a assistência de enfermagem deve-se atentar para a ocorrência de:

a) hipertensão arterial.

b) hipotermia.

c) alteração no nível de consciência.

d) depressão respiratória.

e) exacerbação da dor.

---

56. 2015 - COVEST-COPSET - UFPE - Médico – Psiquiatria - ADAPTADA

Na avaliação dos transtornos psiquiátricos relacionados ao uso de substâncias psicoativas, julgue o item:

c) os efeitos físicos relacionados ao uso de opioides incluem: depressão respiratória, midríase, diarreia, alterações da P.A., da frequência cardíaca e da temperatura corporal.

---

57. 2010 - CESPE - INCA - Tecnologista Júnior – Terapia Intensiva Pediátrica

Muitos procedimentos em pediatria são realizados fora do ambiente cirúrgico e requerem analgesia e sedação. Acerca desses procedimentos, julgue o item seguinte.

Pode ocorrer re-sedação quando utiliza-se flumazenil após o uso de opioides, devido à curta meia-vida do flumazenil.

---

58. 2017 - Quadrix - SEDF - Professor - Farmácia

A epidemia de dependência em opiáceos que varre os Estados Unidos levou a uma nova forma de abuso de drogas que poucos especialistas conseguiram antever. Viciados que não conseguem comprar analgésicos estão consumindo Imodium e outros remédios para diarreia. Eles apelidaram essa prática de "a metadona dos pobres". O ingrediente ativo do Imodium, a loperamida, pode dar barato se consumido em grandes quantidades e não custa caro. Catherine Saint Louis. Viciados em drogas usam remédios de diarreia para controlar abstinência. New York Times. Folha de São Paulo, 2016.

Com relação às informações contidas no fragmento de texto, julgue o seguinte item.

O efeito antimotilidade da loperamida está relacionado ao efeito agonista em receptores muscarínicos.

59. 2017 - Quadrix - SEDF - Professor - Farmácia

A loperamida utilizada como agente antidiarreico apresenta como efeitos colaterais a sonolência e a náusea.

60. 2017 - Quadrix - SEDF - Professor - Farmácia

O efeito analgésico central da loperamida está relacionado ao fato de ser um agonista de receptores μ (mu).

61. 2013 - IBFC - PC-RJ - Perito Criminal - Farmácia

Dentre os sinais da síndrome de abstinência da heroína destaca-se:

a) Sudorese e sonolência

b) Taquicardia e hipotermia

c) Piloereção e aumento do limiar doloroso.

d) Dilatação das pupilas e diarreia.

e) Aumento da pressão arterial e miose.

62. 2014 - VUNESP - PC-SP - Médico Legista

Dentre as drogas citadas, a mais nociva pela rápida dependência que causa no seu usuário é o(a)

a) anfetamina.

b) heroína.

c) cocaína.

d) LSD.

e) maconha.

63. 2014 - FGV - Prefeitura de Osasco - SP - Médico - Anestesista

Assinale a opção que indica um agonista parcial do receptor mu (μ) dos opioides.

a) Nalbufina

b) Meperidina

c) Metadona

d) Encefalina

e) Buprenorfina

64. 2017 - CESPE - TRE-BA - Analista Judiciário – Odontologia - ADAPTADA

Com relação às contraindicações de substâncias destinadas ao controle da ansiedade na prática odontológica, julgue os itens a seguir.

IV Opioides não devem ser administrados em portadores de asma, devido ao potencial de liberação de histamina.

65. 2013 - IBFC - PC-RJ - Perito Criminal - Farmácia

A biodisponibilidade das preparações orais da morfina é de apenas 25%. Isso acontece devido ao metabolismo hepático significativo. A principal via metabólica da morfina é:

a) Fase I por acetilação.

b) Fase II por sulfatação

c) Fase I por hidroxilação

d) Fase I por N-desalquilação.

e) Fase II por conjugação com ácido glicurônico.

66. 2012 - CESPE - TJ-AL - Analista Judiciário – Enfermagem - ADAPTADA

No que se refere a violência, abuso de drogas, emergências ambientais e intoxicações, julgue o item:

c) Paciente com intoxicação exógena por opioide apresenta pupilas midriáticas, depressão do sistema nervoso central e taquicardia, entre outras manifestações.

67. 2013 - FCC - TRT - 5ª Região (BA) - Analista Judiciário – Psiquiatria - ADAPTADA

Na terapêutica farmacológica da dependência ao álcool, julgue os itens:

a) a naltrexone atua em receptores glutamatérgicos, inibindo a ação excitatória nesse receptor, agindo provavelmente em uma subclasse dos receptores de glutamato (NMDA), especialmente quando há hiperatividade desses receptores.

d) o baclofen é um antagonista do receptor opioides ainda pouco utilizado na prática clínica, mas que os últimos estudos têm demonstrado apresentar importantes resultados na redução dos efeitos prazerosos do álcool.

68. 2009 - CESPE - Prefeitura de Ipojuca - PE - Médico - Cardiologia

Medicamentos que têm como função básica o alívio da dor são chamados de analgésicos. Em relação a esse assunto, julgue os itens que se seguem.

Náuseas, vômitos e depressão respiratória são exemplos de efeitos colaterais associados ao uso de morfina.

69. 2019 - IADES - AL-GO - Técnico em Enfermagem do Trabalho

A morfina é um analgésico narcótico potente destinado especialmente para o controle da dor aguda que não responde aos analgésicos tradicionais. A morfina exerce primariamente os respectivos efeitos sobre o sistema

a) cardiovascular.

b) porta-hepático.

c) respiratório.

d) nervoso central.

e) osteomuscular.

70. 2018 - CESPE - EMAP - Analista Portuário - Enfermagem

Uma adolescente de dezessete anos de idade foi levada pelo avô a um serviço hospitalar após ele tê-la encontrado caída no quarto da residência onde moram. Segundo o avô, sua neta respondia minimamente aos comandos (não abria os olhos, não respondia a comandos verbais; apenas gemia após muita insistência). Constatou-se que ela estava gravemente sintomática, com alterações significativas nos sinais vitais e oximetria de pulso de 88% ao ar ambiente. Os exames do sistema nervoso e do abdome estavam alterados, com responsividade apenas aos estímulos dolorosos, além de alteração pupilar e de ruídos hidroaéreos. Constatou-se overdose com medicação opiácea (morfina).

Considerando o caso clínico apresentado, julgue o item seguinte.

Controlar as vias aéreas e os sinais vitais, garantir boa oxigenação, manter acesso venoso e prevenir aspirações são medidas a serem adotadas para essa paciente, além da indicação de terapêutica com naloxona.

71. 2015 - CESPE - FUB - Farmacêutico

Considerando que um determinado medicamento apresentado como comprimidos de 30 mg de fosfato de codeína e 500 mg de paracetamol seja indicado para o alívio de dores de grau moderado a intenso, julgue o seguinte item.

A codeína, que é também utilizada em xaropes devido ao seu efeito antitussígeno, pode ocasionar, como efeitos colaterais mais comuns, sedação, sonolência, tonturas e náuseas.

72. 2014 - VUNESP - TJ-PA - Analista Judiciário - Medicina Psiquiátrica

Utilize o quadro clínico a seguir para responder a questão.

Um paciente chega ao pronto-socorro com midríase, aumento da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca, sudorese, calafrios, dores no corpo, rinorreia, lacrimejamento e diarreia. O colega de trabalho que o trouxe relata que ele tem problemas com uso de substâncias de abuso, mas não sabe detalhes sobre o tipo de substância.

A conduta medicamentosa a ser realizada é

a) introduzir metadona.

b) administrar antipsicótico de alta potência.

c) administrar um benzodiazepínico.

d) introduzir fluoxetina.

e) introduzir topiramato.

73. **2010 - CESPE - INCA - Técnico 1 – Enfermagem - Oncologia Cirúrgica**

A respeito da assistência de enfermagem no controle da dor, julgue os itens subsequentes.

Após a injeção de morfina, pode ocorrer prurido no local.

74. **2012 - NUCEPE - PC-PI - Perito Criminal - Farmácia**

Em estudos de Toxicologia identifica-se que a morfina apresenta o ciclo êntero-hepático. A partir dessa informação, é correto afirmar que:

a) a reabsorção da morfina liberada no trato gastrintestinal pelo sistema porta pode prolongar sua ação no organismo.

b) esse mecanismo contribui para reduzir a ação da morfina, porque a molécula é excretada nas fezes, sem reabsorção.

c) o ciclo êntero-hepático reduz o efeito da morfina por envolver a degradação dessa molécula por citocromos hepáticos.

d) esse mecanismo de excreção é vantajoso para o organismo porque ao mesmo tempo em que a morfina é excretada, o glicuronídeo é reaproveitado.

e) o ciclo êntero-hepático para excreção da morfina assemelha-se ao mecanismo de excreção de vapores inalados, após absorção sanguínea.

75. **2009 - CESPE - FUB - Farmacêutico**

Acerca da farmacologia do sistema nervoso central, julgue os próximos itens.

A morfina provoca miose por ação excitadora do nervo parassimpático que inerva a pupila.

76. **2017 - IBFC - POLÍCIA CIENTÍFICA-PR - Toxicologista**

A dependência de uma droga descreve a condição humana na qual a utilização dessa substância se torna compulsiva. Assinale a alternativa que apresenta a possibilidade de dependência em ordem crescente.

a) Morfina; maconha (cannabis); cocaína

b) Nicotina; mescalina; cocaína

c) Cocaína; etanol; MDMA (3,4-Metilenodioximetanfetamina)

d) Etanol; cocaína; MDMA (3,4-Metilenodioximetanfetamina)

e) Maconha (cannabis); cetamina; morfina

77. **2009 - CESPE - TCU - Analista de Controle Externo - Medicina**

A respeito da dependência química, julgue os seguintes itens.

A rígida fiscalização e o uso de receituário especial para a compra de morfina deve-se ao fato de, ao lado de seus importantes efeitos analgésicos, ser droga que leva impreterivelmente à dependência.

78. 2013 - FUNCAB - POLITEC-MT - Perito Médico Legista - Psiquiátrica

Correlacione a substância química ao seu mecanismo de ação tóxica sistêmica e, a seguir, marque a sequência correta.

1. estricnina

2. monóxido de carbono

3. cianeto de potássio

4. morfina

( )bloqueio do transporte de oxigênio.

( )bloqueio da respiração celular.

( ) tetanização.

( )depressão do sistema nervoso central.

a) 3 – 1 – 4 – 2

b) 4 – 3 – 2 – 1

c) 2 – 3 – 4 – 1

d) 1 – 2 – 3 – 4

e) 2 – 3 – 1 – 4

79. 2009 - FCC - TRT - 3ª Região (MG) - Analista Judiciário - Medicina – Psiquiátrica - ADAPTADA

Dentre as substâncias psicoativas ilícitas, julgue o item:

e) a heroína é originariamente classificada como um anestésico local.

80. 2014 - INSTITUTO AOCP - UFGD - Farmacêutico - ADAPTADO

O pH é uma variável que pode influenciar desde a estabilidade de um medicamentos até a velocidade com que o mesmo é absorvido e eliminado do organismo. Com relação a influência que o pH exerce na farmacocinética dos fármacos, julgue o item:

a) A acidificação da urina pode retardar a eliminação da codeína por se tratar de uma droga com caráter básico.

81. 2011 - FGV - PC-RJ - Perito Legista Toxicologia - ADAPTADA

Embora seja indicado para remissão sintomática e cura de doenças, o poder tóxico dos medicamentos é bem conhecido. Em relação a esta afirmativa, julgue o item:

c) A morfina e seus análogos pertencem à classe de fármacos, cuja dependência pode ser induzida por indicação inadequada do esquema terapêutico.

82. 2011 - FGV - PC-RJ - Perito Legista – Toxicologia - ADAPTADA

Em relação ao envolvimento de fármacos e outros compostos químicos como causa de intoxicação, julgue o item:

d) A morfina é eliminada na sua forma in natura.

83. 2012 - FGV - PC-MA - Médico Legista - ADAPTADA

A necropsia dos envenenados deve se revestir de determinados cuidados. A este respeito, julgue o item:

b) A bile deve ser retirada em separado, em frasco de plástico de boca larga, pois é particularmente útil em casos devidos a compostos de morfina.

84. 2016 - FUNRIO - IF-PA - Enfermeiro

Todos os meios de contraste podem causar reações alérgicas, que variam de reações leves (como náuseas e vômitos) a anafilaxia grave (como o choque cardiovascular e depressão do sistema nervoso central que acarretam morte se não tratados). As reações ocorrem rapidamente em minutos após a administração do meio de contraste. Sobre as considerações clínicas quando são utilizados sulfato de bário ou contraste semelhante no trato gastrointestinal, é incorreto afirmar que

a) a radiografia com bário pode interferir com muitos outros exames abdominais como ultrassonografias, estudos com radioisótopos, tomografias computadorizadas e proctoscopia, portanto devem ser marcados antes ou alguns dias depois de exames com bário.

b) os pacientes devem ser orientados a tomar um laxante após um procedimento com sulfato de bário, assim como aumentar a ingesta de líquidos para ajudar na eliminação do bário.

c) pessoas idosas e inativas devem ser examinadas para verificação de impactação fecal caso não defequem dentro de um período razoável após um procedimento com o bário.

d) é necessário que se registre informações referentes a cor e consistência das fezes, durante pelo menos 2 dias, para determinar se o bário foi eliminado.

e) é aconselhado a administração de codeína quando são solicitadas radiografias com bário por auxiliarem na motilidade gástrica e manterem o paciente ligeiramente relaxado no momento do exame.

85. 2017 - IBFC - POLÍCIA CIENTÍFICA-PR - Perito Criminal - Área 2

Os fármacos psicotomiméticos (também denominados alucinógenos) afetam o pensamento, a percepção e o humor. Entre os exemplos assinale a alternativa que apresenta a correlação incorreta desses fármacos e mecanismos de ação.

a) LSD (Dietilamida do Ácido Lisérgico)/Agonista dos receptores 5-HT2A

b) PSILOCIBINA/Agonista dos receptores opioides-κ

c) SALVORINA A/Agonista dos receptores opioides-κ

d) MDMA (metilenodioximetanfetamina)/Libera 5-HT e bloqueia sua captura

e) CETAMINA/Bloqueia os canais iônicos operados pelo receptor de N-metil-D-aspartato

Gabarito

1. A
2. Anulada
3. C
4. D
5. E
6. D
7. D
8. C
9. Certo
10. A
11. D
12. C
13. E
14. Errado
15. A
16. D
17. Errado
18. D
19. D
20. E
21. Certo
22. C
23. Errado
24. Errado
25. Errado
26. A
27. A
28. D
29. Certo, certo e certo (anulada)
30. E
31. B
32. Errado e certo
33. A
34. Certo e errado
35. Errado
36. B
37. C
38. E
39. D
40. C
41. Certo
42. C
43. E
44. B
45. Certo
46. D
47. E
48. C
49. C
50. A
51. D
52. C
53. E
54. Certo
55. D
56. Errado
57. Errado
58. Errado
59. Certo
60. Certo
61. D
62. B
63. E
64. Certo
65. E
66. Errado
67. Errado e errado
68. Certo
69. D
70. Certo
71. Certo
72. A
73. Certo
74. A
75. Certo
76. E
77. Errado
78. E
79. Errado
80. Errado
81. Certo
82. Errado
83. Certo
84. E
85. B

Resumo direcionado

- Opioide: composto com ação em receptores opioides
- Opiáceo: composto de origem natural derivado do ópio, opioide natural
- Ópio: um extrato produzido a partir da desidratação do suco leitoso (látex) presente nos frutos imaturos (cápsulas) da **papoula**, **Papaver somniferum L.**
- Ativam via mesolímbica dopaminérgica. Muitos opioides podem ser usados como droga de abuso, alto potencial de reforço.

Opioides endógenos:

- Grupo de substâncias endógenas que são proteínas as quais funcionam com ligantes dos receptores opioides. encefalinas, dinorfinas, endorfina.

Principais Opioides			
Opioide	**Ação**	**Procedência**	**Principal Aplicação**
Buprenorfina	Agonista parcial	Semissintético	Dependência opioides
Butorfanol	Agonista/Antagonista	Semissintético	Analgésico
Codeína	Agonista	Natural	Analgésico Antitussígeno
Heroína	Agonista	Semissintético	-
Loperamida - Imosec®	Agonista	Sintético	Antidiarreico
Meperidina - petidina Dolantina® Demerol®	Agonista	Sintético	Analgésico (partos)
Metadona	Agonista	Sintético	Dependência opioides
Morfina	Agonista	Natural	Analgésico
Naloxona	Antagonista	Semissintético	Intoxicação opioides
Naltrexona	Antagonista	Semissintético	Dependência etanol
Oxicodona - Oxycontin®	Agonista	Semissintético	Analgésico

Morfina

- Alcaloide isoquinolínico

- Principal opioide de origem natural
- Lipofílico, atravessa facilmente barreiras celulares
- Analgésico potente, antitussígeno, antidiarreico, sedativo.
- Provoca euforia →droga de abuso

Heroína

- Forma diacetilada da morfina
- Opioide semissintético
- Alta lipofilicidade, maior que morfina
- Pouca afinidade por receptores opioides, atravessa barreiras celulares facilmente e lá é desacetilada, produzindo efeito
- Uso praticamente exclusivo como droga de abuso
- Administração pela via pulmonar, intranasal e IV.
- Altíssimo potencial de reforço, talvez um dos maiores que existam.

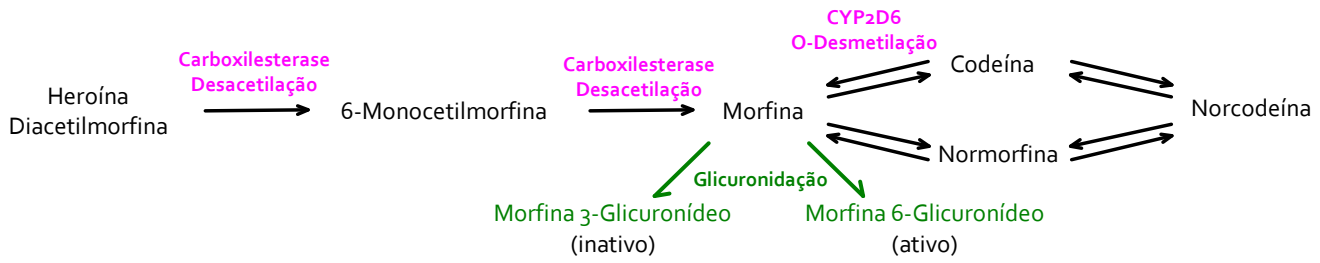
CINÉTICA

Absorção

- Opioides são bem absorvidos em todas as vias, morfina baixa biodisponibilidade pela VO, devido ao extenso metabolismo de primeira passagem.
- Ampla distribuição pelo organismo.

Metabolização + Excreção

- Em geral os principais opioides são metabolizados em morfina, que por fim é transformada em **morfina 3-glicuronídeo (inativa – principal)** e morfina 6-glicuronídeo (ativo).
- Morfina sofre apenas essa reação de conjugação.
- **Excretados conjugados com glicuronídeo.** Perigo para crianças, pois baixa atividade das reações de conjugação.
- Apresenta circulação entero-hepática.



DINÂMICA

Mecanismo de Ação

- Principais receptores: **mu**, kappa e delta.
  - Amplamente distribuídos no SNC
  - Existem também fora do SNC, mu no TGI.
- Acoplados à proteína Gi/Go (inibitória)
- Diminuição do AMPc, bloqueio dos canais de Ca2+ e abertura canais de K+ (hiperpolarização).
- Causa tolerância e dependência.

Efeitos

- **Analgesia**, euforia, sedação, sonolência, **depressão do reflexo da tosse**, náuseas e vômitos, **miose puntiforme**, **constipação**, liberação de histamina, **depressão respiratória**, hipotensão, bradicardia e hipotermia.

Abstinência

- **Midríase**, **diarreia**, **hipertensão**, **taquicardia**, **insônia**, **diminuição do limiar da dor**, ansiedade, **rinorreia (coriza), lacrimejamento, piloereção (permitem distinguir de abstinência de hipnóticos/sedativos),** náuseas, vômitos, **sudorese excessiva**.
- Pode levar à morte.

Tratamento

- Dependência: metadona e buprenorfina
- Intoxicação por opioide: naltrexona

Referências

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. Manual diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-: DSM-5. Artmed Editora, 2014.

CASTRO, Luís André et al. Tratamento farmacológico da dependência do álcool. 2004.

GOLDFRANK, L. R. Opioids. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9th ed. New York: McGraw-Hill, p. 559, 2011.

GOLDFRANK, L. R. Opioids Antagonists. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9th ed. New York: McGraw-Hill, p.579, 2011.

MOREAU, Regina Lucia de Moraes Fármacos e Drogas que causam dependência. In: "OGA, Seizi et al. Fundamentos de toxicologia. São Paulo: Atheneu, Cap. 4.1, 2008."

de OLIVEIRA, Georgino Honorato et al. Opiáceos e Opioides In: OGA, Seizi et al. Fundamentos de toxicologia. São Paulo: Atheneu; Cap. 4.2, 2008.

PUPO, Mônica T. "Analgésicos Opioides". Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/1175045/mod_resource/content/1/Analgesicos_opioides.pdf acessado em: 02/04/2019

RANG, Rang et al. Rang & Dale Farmacologia. Elsevier Brasil, 2015.

SWIFT, R.M et al Farmacologia da Dependência e Abuso de Drogas. In: GOLAN, David et al. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. Guanabara Koogan, Cap. 17, 2009.

Leitura Recomendada

CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças, OMS.

DSM-V, Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª Edição– OMS APA, 2013.

Fundamentos de Toxicologia. Seizi Oga, 3ª edição, Atheneu 2008

Goldfrank's toxicologic emergencies.9th ed., New York: McGraw-Hill, 2011

Princípios de Farmacologia – A Base Fisiopatológica da Farmacologia – David Golan – 2ª Edição. Guanabara Koogan, 2009.

Rang & Dale Farmacologia, 8ª edição. Elsevier Brasil, 2015.