

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
INSTITUTO DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

Ellen Camila Rosa Hoppen

USO ABUSIVO DA OXICODONA

Passo Fundo

2022

Ellen Camila Rosa Hoppen

USO ABUSIVO DA OXICODONA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia do Instituto da Saúde da Universidade de Passo Fundo, como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico, sob orientação da Profa. Dra. Luciana Grazziotin Rossato Grando.

Passo Fundo

2022

USO ABUSIVO DA OXICODONA

Por:

Ellen Camila Rosa Hoppen

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em 12 de dezembro de 2022

BANCA EXAMINADORA

Professora Dra. Luciana Grazziotin Rossato Grandó
(Orientadora)

Professora Me. Jessica Nardi

Professora Dra. Siomara Regina Hahn

Passo Fundo

2022

RESUMO

O uso abusivo dos opioides é um problema de saúde pública, visto que, por razão do seu intenso efeito analgésico e ativação de vias de recompensa, tem um alto potencial de toxicodependência, deve-se, assim, utiliza-los com cautela. Sabe-se que a oxicodona é um dos representantes principais com esta característica. Nos últimos anos, houve um número crescente de mortes por overdose nos Estados Unidos da América e em outros países. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é revisar a literatura científica referente à relação terapêutica e de toxicodependência da oxicodona, com enfoque epidemiológico e na minimização de riscos. Dessa forma, realizou-se uma revisão integrativa na base de dados PUBMED, utilizando como descritores “Oxycodone AND abusive” e abrangência temporal de cinco anos (2017-2022), com critérios de seleção dos trabalhos de revisões que estão disponíveis na íntegra. O uso abusivo da oxicodona tem sido um desafio, no contexto de que esta é um fármaco essencial na terapia de dores agudas e crônicas relacionadas ou não ao câncer. Assim, a busca pela minimização de riscos faz-se essencial. A literatura científica propõe soluções para reduzir a utilização deste medicamento ou melhorar o seu perfil de segurança através de vacinas, formulações especiais de alta resistência ou associações com antagonistas. Estas são estratégias desenvolvidas com resultados positivos no combate à epidemia de opioides.

Palavras-chave: Abuso; opioides; oxicodona; toxicodependência.

ABSTRACT

Abusive use of opioids is a public health problem due to its intense analgesic effect and activation of reward pathways. It has a high potential for drug addiction, and should be used with caution. It is known that oxycodone is one of the main representatives of this group. In recent years, there have been an increasing number of overdose deaths in the United States and other countries. Thus, the objective of this work is to review the scientific literature regarding the therapeutic and drug addiction relationship of oxycodone, focusing on epidemiological features and risk management. A integrative review was carried out in the PUBMED database, using the descriptors “Oxycodone AND abusive” with a time span of five years (2017 – 2022). Inclusion criteria was full available review papers. The abuse of oxycodone has been a challenge in the context that oxycodone is an essential drug in the therapy of acute and chronic pain related or not to cancer. Thus, the search for risk minimization is essential. The scientific literature proposes solutions to reduce the use of this drug or improve its safety profile through vaccines, special high-resistance formulations, or associations with antagonists. These are recent developed strategies with positive results in combating the opioid epidemic.

Keywords: Abuse; opioids; oxycodone; drug addiction.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 MATERIAIS E MÉTODOS	8
2.1 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO	8
2.2 ELEGIBILIDADE.....	8
2.3 INCLUSÃO	8
3 RESULTADOS	10
4 DISCUSSÃO	15
4.1 FARMACODINÂMICA E MECANISMO DE AÇÃO	15
4.2 TERAPIA COM OXICODONA	17
4.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	18
4.4 USO ABUSIVO, TOXICODEPÊNCIA E A BUSCA PELA MINIMIZAÇÃO DE RISCOS	19
5 CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS	22
ANEXO A – NORMAS DA REVISTA JOURNAL OF MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES.....	25

1 INTRODUÇÃO

Os opioides são uma classe terapêutica de moléculas sintetizadas e/ou derivadas do ópio, extraído do suco da papoula *Papaver somniferum*¹. Caracterizam-se por compostos que atuam nos receptores opioides do sistema nervoso central (SNC)^{2,3}.

Essa classe apresenta efeitos analgésicos potentes e são utilizados em busca da melhor qualidade de vida para inúmeros pacientes que sofrem com dores agudas ou constantes, associadas ou não ao câncer^{4,5}. Esse grupo de medicamentos apresentam uma afinidade com receptores centrais e periféricos, responsáveis por evitar a transmissão de estímulos nociceptivos e a sensação de dor^{6,7}. Em pacientes com dores intensas, a terapia com um analgésico opioide é tratada como conduta imprescindível para o tratamento global da enfermidade^{2,8}.

Apesar desses medicamentos serem considerados terapia de primeira linha⁸ para o tratamento das mais diversas dores, há um alto potencial de causarem toxicod dependência, o que ocasiona um empecilho para os tratamentos⁷. Nos Estados Unidos da América, por exemplo, esse problema torna-se nítido considerando que o consumo irracional de opioides na população americana transformou-se em uma epidemia de overdoses, com números superiores a 33.000 mortes relacionadas, no ano de 2016^{7,9}. Trata-se, portanto, de um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade^{10,11}.

Em 2018, 46.802 americanos foram ao óbito, como resultado de uma overdose de opioides¹². Esse dado reforça a necessidade de entender como a escolha inadequada do medicamento pode ter consequências graves¹². Não obstante, a epidemia de opioides não fica restrita apenas aos americanos, o Canadá, a Europa, Austrália, Finlândia, países asiáticos e a América Latina, onde destaca-se o Brasil, também apresentam uso abusivo desta classe^{11,13}.

Um dos opioides que levaram a essa crise é a oxicodeona, um medicamento dentre os principais prescritos para o tratamento de dores moderadas a graves, quando os demais tratamentos não são eficazes. Esse fármaco é utilizada, clinicamente, para o tratamento de dores relacionadas com lesões traumáticas agudas, pós-operatórias e, ainda, dores relacionadas ao câncer, além de outros tratamentos empíricos realizados em ambiente hospitalares ou ambulatoriais^{2,8,10-12}. A oxicodeona é o terceiro opioide que mais agrava o número de óbitos por overdose nos Estados Unidos da América¹².

A busca pela minimização do uso abusivo dos opioides, como a oxicodeona tornou-se algo incansável. Órgãos estaduais e federais tem incentivado projetos de pesquisa que busquem reduzir o uso inadequado destes fármacos que em contraponto são tão benéficas para pacientes que necessitam de uma analgesia potente^{12,14-17}. Dessa forma, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre a toxicod dependência à oxicodeona, a busca pela minimização de riscos e os aspectos epidemiológicos atuais.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO

Efetou-se uma pesquisa na plataforma PUBMED, utilizando como descritores “Oxycodone AND abusive”. Destes, selecionou-se apenas artigos de revisão. Ainda, foram selecionados os quais estavam disponíveis na íntegra em inglês com abrangência temporal dos últimos cinco anos (2017 – 2022). Os artigos foram analisados a partir do título e resumo, rematando a exclusão de oito trabalhos que não foram considerados cabíveis.

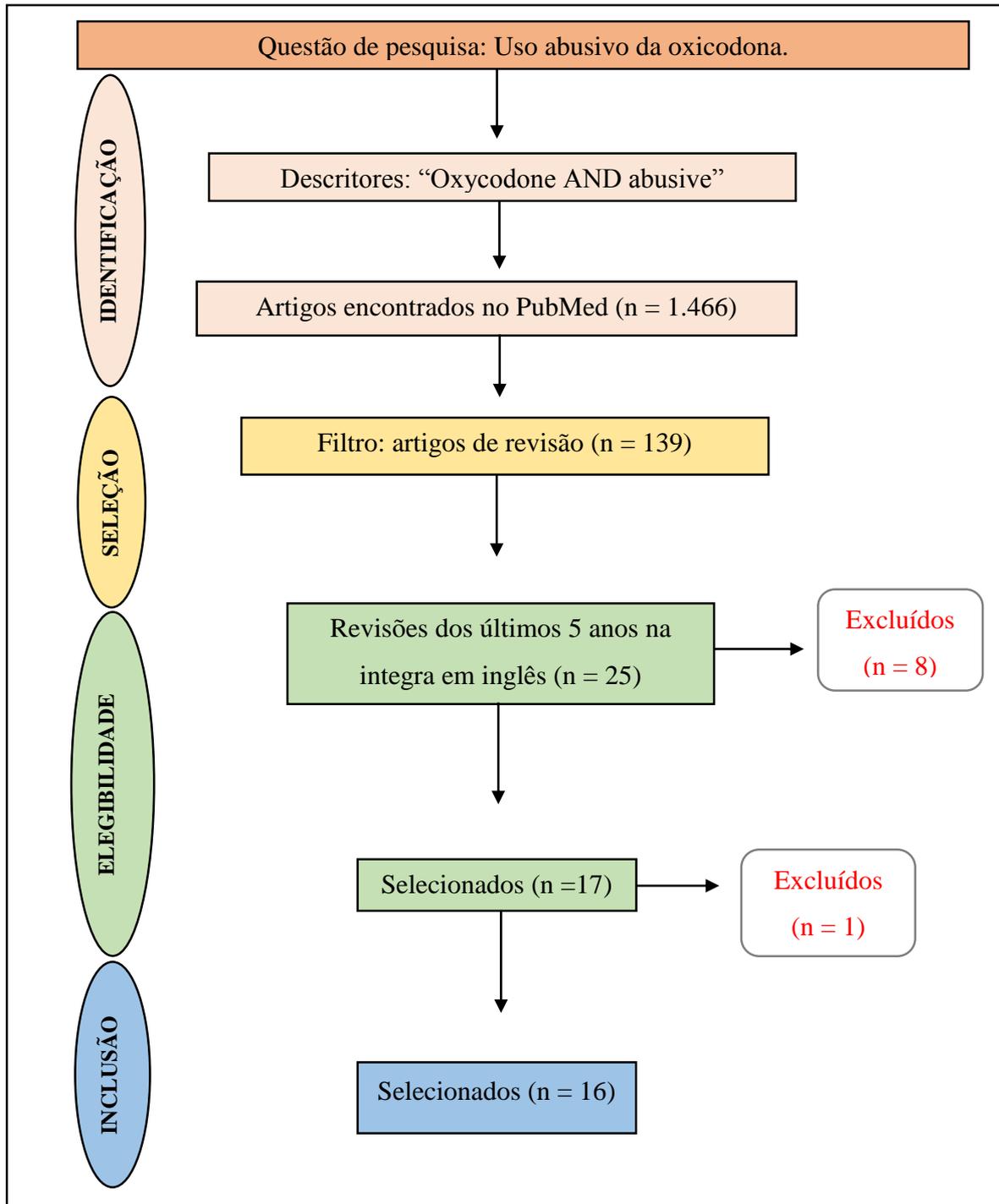
2.2 ELEGIBILIDADE

Após a seleção, foram considerados elegíveis 17 artigos de revisão disponíveis na plataforma, os quais foram minuciosamente revisados para o desenvolvimento deste trabalho.

2.3 INCLUSÃO

Após a leitura na íntegra dos artigos, foi excluído apenas um, o qual não estava relacionado com o objetivo deste trabalho. Desta forma, a inclusão para o desenvolvimento deste, foram de 16 artigos considerados elegíveis. A seguir, na Figura 1 está descrito como realizou-se o tratamento de dados desta revisão.

Figura 1 – Fluxograma prisma para a seleção de trabalhos no desenvolvimento desta pesquisa

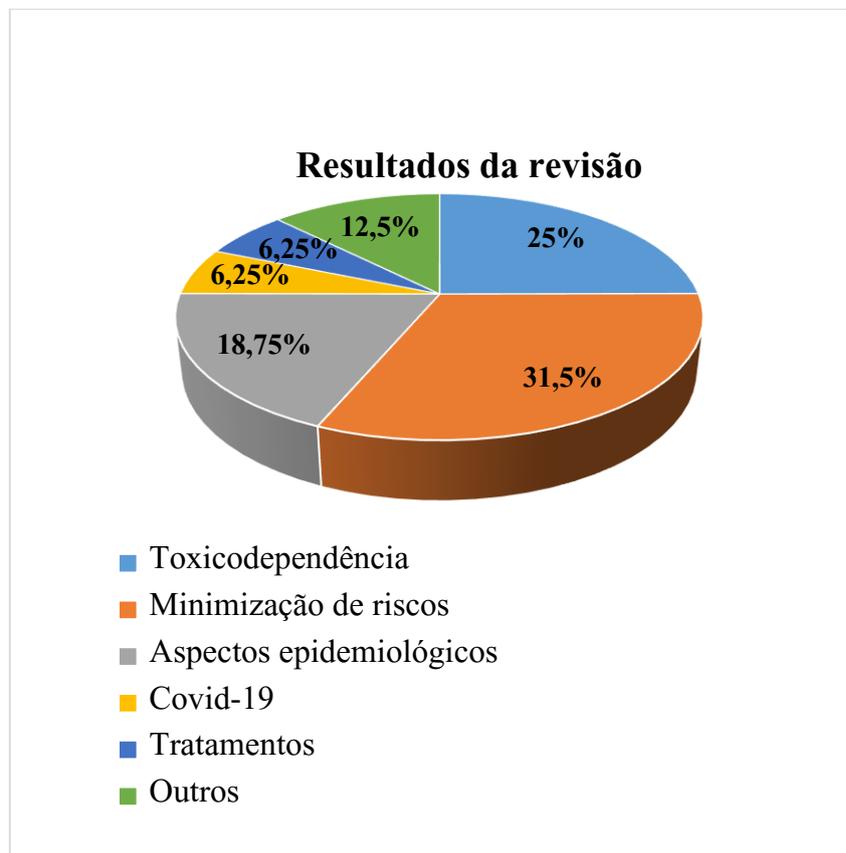


Fonte: o autor (2022).

3 RESULTADOS

Foram revisados 16 artigos. Destes, cinco trabalhos abordam a busca pela minimização de riscos do uso abusivo de opioides; quatro artigos tinham como foco o contexto da toxicodependência dos opioides; um trabalho relata os tratamentos com opioides, em especial a oxicodeona; um artigo relacionou o abuso de opioides com a pandemia de Covid-19; três trabalhos trouxeram aspectos da epidemiológicos da epidemia de opioides com contextualizações da toxicodependência, e a busca para a redução desta; por fim, dois trabalhos foram classificados como “outros” trazendo apenas dados de consumo de opioides nos Estados Unidos da América. Na figura 2 apresenta-se os referidos dados.

Figura 2 – Resultados da revisão



Fonte: o autor (2022).

Na Tabela 1, encontram-se compiladas as conclusões dos estudos sobre estratégias para minimizar a toxicodependência associada à oxicodeona.

Quadro 1 – Possíveis alternativas para minimizar a toxicodependência associada à oxicodeona.

REFERÊNCIA	METODOLOGIA	RESULTADOS	CONCLUSÃO
17	Revisão bibliográfica com caráter qualitativo.	<ul style="list-style-type: none"> - A naloxona é um antagonista MOR competitivo puro. Sua afinidade se compara bem com os agonistas opioides, inclusive com a oxicodeona, sendo capaz de reverter os efeitos graves, como depressão respiratória e estupor. - A naloxona para uso doméstico é uma intervenção de saúde pública eficaz para prevenir mortes por overdose de opioides. - Ainda não disponível em alguns países. 	A naloxona é um medicamento de emergência bem estabelecido para o tratamento de overdose causada por opioides. Sendo assim, a naloxona para tratamento doméstico estabeleceu-se como uma alternativa para minimizar as mortes por overdose de opioides, em toxicodependentes.
5	Revisão bibliográfica com caráter qualitativo.	<ul style="list-style-type: none"> - Para minimização de risco foram desenvolvidas formulações de dissuasão de abuso incluindo aqueles que fazem uso de uma barreira física, química, ou antagonista associado. - Indicada, também, para pessoas que não tem fatores de risco ao uso abusivo. 	A oxicodeona formulação de dissuasão de abuso pode apresentar impacto ambulatorial, como minimização de risco, quando dispensada na farmácia. Entretanto, mesmo com as formulações de dissuasão de abuso, não significa que não

		<p>- Para a oxycodona, as formulações com associações (oxycodona + naloxona e oxycodona + naltrexona); e as formulações OxyContin® resistente a esmagamento são indicadas como promissoras para este objetivo.</p>	<p>ocorrerá abuso, portanto, sua incorporação em um produto de dissuasão de abuso com naltrexona sequestrada minimiza, ainda mais, os riscos da toxicod dependência.</p>
14	<p>Revisão bibliográfica com caráter qualitativo.</p>	<p>- As vacinas para o tratamento do transtorno do uso de opioides consistem em pequenas moléculas de haptenos à base de opioides ligados a um carreador imunogênico, que geralmente é uma proteína de origem bacteriana, viral ou outra.</p> <p>- As vacinas podem oferecer uma alternativa duradoura, segura e econômica para o tratamento da toxicod dependência e minimizar os riscos de overdose.</p> <p>- A vacina para a oxycodona é uma grande candidata, visto que, gera anticorpos específicos para oxycodona e hidrocodona, que não se ligam a opioides fora do alvo. Consequentemente, tem efeitos positivos para a redução de abuso.</p>	<p>Embora esses estudos aprofundem a compreensão dos mecanismos imunológicos subjacentes à eficácia da vacina contra transtorno do uso de opioides, e suas implicações, devem ser avaliadas com cuidado, uma vez que a maioria dos estudos foi realizada em roedores.</p> <p>As vacinas oferecem uma estratégia promissora para tratar o vício e reduzir a probabilidade de overdoses fatais.</p> <p>Estudos como este, fornecerão um plano para desenvolver vacinas mais eficazes que permitirão terapias individualizadas.</p>

15	Revisão bibliográfica e estudo experimental	<p>- Orexina A e a orexina B são neuropeptídeos que derivam de um precursor comum (prepro-orexina). Evidências indicam que as funções de busca e recompensa estão, principalmente, associadas ao recrutamento de células orexina no hipotálamo lateral, enquanto os processos relacionados à excitação e ao estresse estão associados aos receptores orexina no hipotálamo dorsomedial / perifornical.</p> <p>- Demonstrou-se a contribuição destes receptores, para a regulação da excitação e estresse (desempenhando um papel na motivação para recompensa incluindo fármacos de abuso), tornando esse sistema um alvo para o tratamento de dependências.</p>	<p>Receptores neuropeptídios podem ser um alvo terapêutico promissor para o tratamento e prevenção da toxicod dependência de opioides, inclusive da oxicodona.</p> <p>Por outro lado, indica-se que seria necessário mais trabalhos pré-clínicos para elucidar as maneiras pelas quais esses compostos podem ser benéficos nas condições clínicas na prevenção do abuso de opioides.</p> <p>Atualmente, apenas uma quantidade limitada de estudos pré-clínicos sugerem um papel dos receptores de orixina na prevenção do uso abusivo de opioides, embora, que, ainda, sejam necessárias mais investigações para elucidar as maneiras pelas quais os opioides prescritos atuam no sistema orexina.</p>
----	---	--	--

18	Revisão bibliográfica com caráter qualitativo.	<ul style="list-style-type: none"> - O abuso de opioides pela via intravenosa tem consequências graves, mesmo não sendo tão comum. - As formulações de opioides de dissuasão de abuso disponíveis tem barreiras físicas/químicas ou uma combinação agonista-antagonista, e, mesmo assim, a formulação é suficiente para o controle da dor grave. - A oxicodona DETERx® foi o único opióide (liberação prolongada) a manter a liberação lenta do fármaco após a manipulação física. - O potencial da oxicodona-naloxona para impedir o abuso intravenoso foi avaliado em um estudo cruzado, randomizado, duplo-cego o qual resultou em concentrações de naloxona suficientes para reduzir os efeitos de reforço da oxicodona por via intravenosa. - 34% dos abusadores da reformulação utilizaram o medicamento de forma abusiva, mesmo com o mecanismo de dissuasão de abuso para injetar ou inalar o medicamento. Não obstante, mais de 20% dos usuários relataram em uma análise separada que continuaram a abusar de oxicodona por via intravenosa. 	<p>Embora as formulações de dissuasão de abuso sejam eficazes para reduzir tais, isso pode estar ligada ao custo mais elevado dessas formulações.</p> <p>O desenvolvimento de novos analgésicos não opioides eficazes é uma prioridade no Instituto Nacional de Abuso de Fármacos.</p> <p>Ainda, a introdução de opioides que impedem o abuso é uma tática para combater a epidemia de opioides.</p>
----	--	---	--

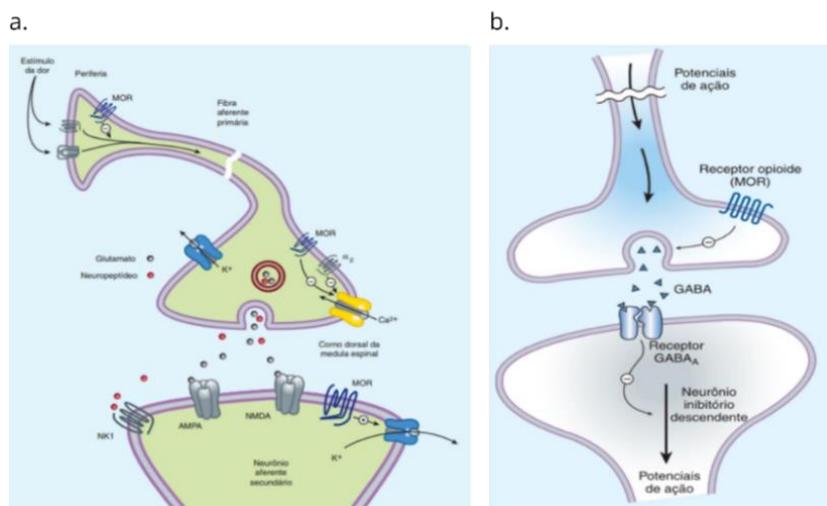
4 DISCUSSÃO

4.1 FARMACODINÂMICA E MECANISMO DE AÇÃO

Sabe-se que a principal atuação dos agonistas opioides é baseada a partir de ligações a receptores acoplados à proteína G, que localizam-se no cérebro e na medula espinal ^{2,19}.

No ano de 1970, constatou-se que no cérebro existem opioides endógenos como as encefalinas e endorfinas; peptídios com atividade de neurotransmissores para células neuronais, portadoras de receptores e principais responsáveis pelo efeito de bloquear a dor ¹⁹. Esses receptores apresentam três classes principais: MU (μ), KOR (k) e DOR (δ) ²⁰. Os opioides comercializados apresentam, em especial, efeito nos receptores μ . Este, não só potencializa o efeito analgésico, mas, também, apresentam propriedades euforizantes, depressoras respiratórias e de dependência ^{2,11,12}. Em acréscimo, os analgésicos apresentam outras complexidades e deve-se considerar interações com os demais receptores KOR e DOR ². A seguir, na Figura 3a, ilustra-se o mecanismo de ação dos opioides na periferia: o neurônio aferente primário origina-se na periferia e dissemina a dor ao corno dorsal da medula espinal, lugar, em que, ocorre a sinapse. Os estímulos podem ser aliviados na periferia por opioides que atuam nos receptores μ ². Na Figura 3b, representa-se o mecanismo de ação dos opioides no SNC: circuito local do tronco encefálico subjacente ao efeito modulador da analgesia mediada por receptores μ . O neurônio inibitório da dor é ativo por opioides, podendo ser exógenos ou endógenos, inibindo um interneurônio inibitório (GABAérgico), e assim, aumentando o bloqueio do processamento nociceptivo no corno dorsal da medula espinal ².

Figura 3a. e 3b. – Mecanismos potenciais dos fármacos opioides nos receptores da periferia e do SNC



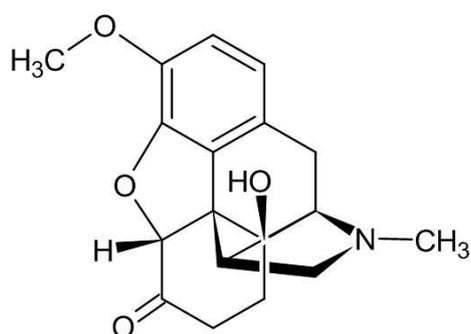
Fonte: Schumacher et al. (2017).

A oxycodona, como os demais, apresenta um mecanismo de ação seletivo para o receptor opioide μ , podendo, em doses elevadas, ligar-se a outros receptores²¹. Como um opioide não acumulativo de ação prolongada, a oxycodona pode fornecer analgesia adequada. Sendo agonista duplo dos receptores μ e κ na prática clínica, a oxycodona vem ocupando uma posição importante na analgesia⁸. A ligação da oxycodona ao receptor estimula a troca de guanosina-5'-trifosfato por guanosina-5'-difosfato no complexo da proteína G, ocasionando a inibição da adenilato ciclase e a diminuição da produção de adenosina-monofosfato cíclico²¹. Como resultado, são bloqueadas as liberações de neurotransmissores nociceptivos, substância P, ácido gama-aminobutírico, dopamina, acetilcolina e noradrenalina. Por efeito sistêmico, esse fármaco fecha os canais de cálcio e abre os canais de potássio, retificadores internos acoplados à proteína. Por fim, a excitabilidade neuronal é reduzida e ocorre hiperpolarização²¹.

Os opiáceos e opiáceos semi-sintéticos como a oxycodona, devem conter uma porção hidroxila na posição 3 do aromático A para exteriorizar a sua alta afinidade de ligação e efeito analgésico. A oxycodona apresenta um grupo metoxi na posição 3 do anel aromático A, o qual exibe menor afinidade pelo seu receptor do que a oximorfona – um metabólito da oxycodona via metabolismo do citocromo P450¹². Este metabólito pode produzir uma ativação da proteína G 8 a 30 vezes maior do que a oxycodona¹². Dessa

forma, provavelmente, contribui para a maior potência analgésica da oximorfona em comparação com o medicamento precursor, sendo que, seus efeitos adversos, gravemente, associados à oximorfona ^{2,12}. Sendo conhecida por ser um agonista opioide completo, apresenta em sua estrutura dois anéis planares, dois anéis alifáticos e quatro centros quirais ^{2,21}. Na figura 4 encontra-se a fórmula estrutural da oxicodona desenvolvida no Chems sketch.

Figura 4 – Fórmula estrutural da oxicodona



Fonte: o autor (2022).

Aceita-se que a ativação de MORs por oximorfona, contribui para os efeitos farmacodinâmicos da oxicodona, incluindo efeitos adversos como depressão respiratória, miose, euforia, constipação e dependência. Reconhecido que a oxicodona é mais prescrita que oximorfona, entretanto, deve-se haver cautela, visto que, uma torna-se metabólito da outra ¹². Em acréscimo, estudos biológicos demonstram que 50% da vulnerabilidade a dependência a opióides é determinada por fatores genéticos ²².

4.2 TERAPIA COM OXICODONA

Apesar do potencial de abuso, a terapia com opioides pode ser importante para pacientes os quais as terapias farmacológicas não opioides não proporcionam alívio da dor ¹⁶. Essa classe medicamentosa é importante, principalmente, em casos de dor intensa das mais diversas etiologias, incluindo dores agudas e dores crônicas, oncológica (onde é considerada terapia de primeira linha) ou não oncológica, como dores traumáticas e pós-cirúrgicas ^{8,10,11}. Essa linha terapêutica pode ser considerada como a melhor opção

farmacológica e como um tratamento multimodal para muitos pacientes com dor crônica moderada à intensa ¹⁶.

A ação da oxicodona restringe-se, ao SNC e medula espinal ¹². Esse fármaco é prescrito para terapias, como, lesões traumáticas agudas e dor pós-operatória e, ainda, tem sido descrita na literatura, eficiente em para à dor visceral, em razão de tanto MOR quanto KOR serem expressos no sistema digestório: estômago, duodeno, jejuno, íleo e cólon proximal e distal, onde sua estimulação modula essas dores ^{8,12}.

4.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Desde o lançamento de OxyContin® em 2000, o consumo de opioides é diferente em cada região do mundo ¹¹. Nos Estados Unidos, dados indicam que mortes devido ao consumo de oxicodona aumentaram de 14 casos (1998) para 14.000 (2006) e 18.000 (2015) ¹¹. A oxicodona foi considerada um dos três opioides que teve as despesas médias mais altas para todas as prescrições ambulatoriais em 2015 ²³, e dois anos após, a mesma pesquisa indicou-a como um dos cinco principais produtos opioides classificados por despesas totais mais significativas, totalizando US\$ 2,2 bilhões dólares gastos com oxicodona ²⁴.

O Reino Unido teve o perfil de consumo crescente associado como semelhante aos Estados Unidos da América, confirmando a epidemia ¹¹. Ademais, em 2017, o Observatório Europeu de Fármacos e Toxicodpendência estimou que a União Europeia apresentava 1,3 milhões de consumidores de opiáceos de alto risco e que em torno de 81% das overdoses fatais envolviam estes medicamentos ¹⁰.

Na Austrália, mortes por oxicodona aumentaram sete vezes no período de 2001 a 2011 ¹¹. Na Finlândia a mortalidade por opioides cresceu de 9,5% em 2000 para 32,4% em 2008. Não obstante, o Brasil, China e Oriente Médio apresentam aumento, também, com perfil semelhante entre os três países ¹¹.

Os indicadores disponíveis documentam que o uso de opioides prescritos no Brasil constituem uma pequena fração em comparação com países de alta renda, como a América do Norte, incluindo, Estados Unidos e Canadá, que apresentam os maiores níveis de consumo relacionados a estes fármacos ¹³. Mesmo existindo, o consumo indevido de

opioides é baixo no Brasil, quando comparado a outros países, relacionando-se com o uso inadequado e alto de outros medicamentos psicotrópicos¹⁰.

Mesmo sendo diferente, em cada região mundial a etiologia da epidemia de opioides, está relacionada desde a motivação financeira, até as questões socioeconômicas e físicas que contribuem para a dor e as populações propensas ao vício¹¹.

A pandemia de Covid-19 configurou-se em um desafio para a adictovigilância²⁵, justificado pelo bloqueio rigoroso na França e fechamento de fronteiras, que causou reduções significativas no tráfico de entorpecentes. Todavia, na segunda semana de isolamento, ocorreu casos de overdose causado por opioides em domicílios²⁵. Dessa forma, fez-se necessário um monitoramento semanal destes eventos²⁵. Apenas parte dos eventos ocorridos nesse período foram notificados, o que compromete os dados²⁵. Em acréscimo, de forma positiva, este sistema teve o objetivo de monitorar a ocorrência de overdoses fatais e não fatais devido a medicamentos ou substâncias opioides, ou outras substâncias ilícitas²⁵.

4.4 USO ABUSIVO, TOXICODEPÊNCIA E A BUSCA PELA MINIMIZAÇÃO DE RISCOS

Os medicamentos da classe dos opioides estão, significativamente, relacionados com o uso abusivo e toxicodependência, sendo a oxicodona uma das principais representantes, relacionada, inclusive, com a busca de pesquisas e políticas públicas para reduzir seus efeitos graves e fatais^{12,16}.

A Purdue Pharma, indústria precursora da produção OxyContin® (nome referência para oxicodona de liberação prolongada), manteve, por anos, indicativos de baixo risco de dependência descritos em sua bula, afirmação que, em pouco tempo, foi desmentida com o aumento estrondoso de mortes por overdose relacionadas ao uso do opioide*. Após a indústria fabricar tal formulação e sendo aprovada pelo Food and Drug Administration em 1995, a Purdue Pharma baseou seu marketing na afirmação de que um intervalo de dosagem reduzido (disponibilizado por meio deste tipo de formulação) não estaria relacionado com o uso abusivo. Nos rótulos estava escrito: “*Acredita-se que a*

* Minissérie documental que mostra a investigação da Purdue Pharma, indústria produtora de OxyContin®, que por muitos anos, absteve-se em relação ao assunto. Para mais informações sobre as posições deste, consultar “The Pharmacist”, episódio 4, disponível na plataforma digital Netflix (2020).

absorção retardada fornecida pelos comprimidos de OxyContin reduz a responsabilidade de abuso de uma droga”¹². Após isso, OxyContin® tornou-se um dos opioides mais prescritos nos Estados Unidos¹². Os efeitos foram longínquos e no ano de 2019, a indústria declarou falência, após o excesso de processos direcionados, com relação à epidemia de opioides¹².

Atualmente, as principais fontes de oxicodona para uso abusivo de dependentes começam com prescrições médicas adequadas para a clínica médica, mas podem ocorrer até de forma ilegal, com o desvio profissional de alguns farmacêuticos, médicos e dentistas; ainda, assaltos à mão armada e arrombamentos noturnos de farmácias e asilos²⁶.

Dados atuais contextualizam o avanço desta epidemia, que ainda, mostra-se como uma crescente. Em 2017, foi estimado US\$ 7,7 bilhões pagos por opioides prescritos para pacientes ambulatoriais comprados por adultos nos Estados Unidos²⁴. No mesmo ano, estimou-se que 110,4 milhões de preenchimentos de prescrição ambulatoriais foram de opioides, o que representou 3,8% de todos os 2,9 bilhões de medicamentos prescritos para adultos²⁴. No ano de 2018, aproximadamente 68.500 americanos perderam a vida devido a overdoses de opioides envolvendo analgésicos prescritos e substâncias desta classe¹⁰.

Estes números são preocupantes, à vista disso, deve-se priorizar a busca pela minimização de riscos, para, assim, obter-se a redução significativa destes números alarmantes, a começar com pesquisas que tem valor na avaliação da situação global, e que servem de incentivo para formulações de políticas públicas e fiscalizações do uso desenfreado de forma abusiva desta classe¹⁰.

A prescrição responsável de opioides exige que os médicos empreguem estratégias de gerenciamento de risco sem negar o controle da dor de quem precisa¹⁶. Na Tabela 1, estão listadas algumas estratégias que vem sendo desenvolvidas para o combate à epidemia causada pela toxicodpendência destes medicamentos.

5 CONCLUSÃO

A oxicodona é um medicamento opioide com alto potencial abusivo e que apresenta um alto número de mortes por overdose, em virtude de, apresentar efeito nos receptores μ relacionado ao efeito analgésico potente, mas, em acréscimo, de

propriedades euforizantes, depressoras respiratórias e de dependência. A etiologia da epidemia do abuso de opioides está relacionada desde a motivação financeira, até as questões socioeconômicas e físicas que contribuem para a dor e as populações propensas ao vício.

Formulações especiais de dissuasão de abuso e alta resistência, ou a associação com antagonistas, são estratégias promissoras para a maior segurança destes medicamentos. Outras opções prósperas de manejo, são o desenvolvimento de vacinas para o tratamento do transtorno do uso de opioides e o estudo dos receptores orexina, os quais indicam ser um alvo terapêutico favorável para o tratamento e prevenção da toxicod dependência de opioides, inclusive da oxicodona.

REFERÊNCIAS

1. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale: Farmacologia. In: Fármacos analgésicos. 8^a. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda; 2016. p. 1191–236.
2. Schumacher MA, Trevor A, Katzung BG, J.Pappano AJ, Briggs AD, Sartorelli AC, et al. Farmacologia Básica e Clínica. In: Agonistas e antagonistas opioides. 13^a. Porto Alegre: AMGH EDITORA LTDA; 2017. p. 531–51.
3. Dinis-Oliveira RJ, Carvalho FD, Batos M de L, Oliveira A. Toxicologia Forense. In: Opioides. 1^a. Lisboa: Pactor; 2015. p. 141–68.
4. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, Auriacombe M, Martinez V, Polomeni P, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. *La Rev Médecine Interne*. 2017;38(8):539–46.
5. Pergolizzi J V., Taylor R, LeQuang JA, Raffa RB. Managing severe pain and abuse potential: The potential impact of a new abuse-deterrent formulation oxycodone/naltrexone extended-release product. *Journal of Pain Research*. 2018;11:301–11.
6. Pedrero-Pérez EJ, Morales-Alonso S, Álvarez-Crespo B, Benítez-Robredo MT. Opiate drug use in the city of Madrid: Associated health and sociodemographic factors. *Adicciones*. 2021;33(3):235–44.
7. Cardoso-Ortiz J, López-Luna MA, Lor KB, Cuevas-Flores MR, Flores de la Torre JA, Covarrubias SA. Opioids : Pharmacology and Epidemiology *Farmacología y Epidemiología de Opioides. Rev Bio Ciencias*. 2020;7(2007–3380):1–17.
8. Chen H-Y, Wang Z-N, Zhang W-Y, Zhu T. Advances in the clinical application of oxycodone in the perioperative period. *World Journal of Clinical Cases*. 2022;10(16):5156–64.
9. Manchikanti L, Sanapati J, Benyamin RM, Atluri S, Kaye AD, Hirsch JA. Reframing the Prevention Strategies of the Opioid Crisis: Focusing on Prescription Opioids, Fentanyl, and Heroin Epidemic. *Pain Physician*. 2018;21(1533–3159):309–26.

10. Ayoo K, Mikhaeil JS, Huang A, Wąsowicz M. The opioid crisis in NorthAmerica: facts and future lessons for Europe. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2020;52(2):139–47.
11. Severino AL, Shadfar A, Hakimian JK, Crane O, Singh G, Heinzerling K, et al. Pain Therapy Guided by Purpose and Perspective in Light of the Opioid Epidemic. *Frontiers in Psychiatry*. 2018;9(APR):1–13.
12. Kibaly C, Alderete JA, Liu SH, Nasef HS, Law PY, Evans CJ, et al. Oxycodone in the Opioid Epidemic: High ‘Liking’, ‘Wanting’, and Abuse Liability. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2020;41(5):899–926.
13. Maia LO, Daldegan-Bueno D, Fischer B. Opioid use, regulation, and harms in Brazil: a comprehensive narrative overview of available data and indicators. *Substance Abuse: Treatment, Prevention, and Policy*. 2021;16(12):1–10.
14. Marco P, Sandra D. C. Development of vaccines to treat opioid use disorders and reduce incidence of overdose. *Neuropharmacology*. 2019;158(107662):1–21.
15. Matzeu A, Martin-Fardon R. Targeting the Orexin System for Prescription Opioid Use Disorder. *Brain Sciences*. 2020;10(4).
16. Carinci AJ. Abuse-deterrent opioid analgesics: a guide for clinicians. *Pain Management*. 2020;10(1):55–62.
17. Strang J, McDonald R, Campbell G, Degenhardt L, Nielsen S, Ritter A, et al. Take-Home Naloxone for the Emergency Interim Management of Opioid Overdose: The Public Health Application of an Emergency Medicine. *Drugs*. 2019;79(13):1395–418.
18. Rauck RL. Mitigation of IV Abuse Through the Use of Abuse-Deterrent Opioid Formulations: An Overview of Current Technologies. *Pain Practice*. 2019;19(4):443–54.
19. Oga S, Camargo MM de A, Batistuzzo JA de, Oliveira GH de. Fundamentos de Toxicologia. In: *Opiáceos e opioides*. São Paulo: Atheneu; 2014. p. 353–64.
20. Yaksh TL, Wallace MS. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. In: *Opioides, analgesia e tratamento da dor*. 12a . Porto Alegre: AMGHE ditora Ltda.; 2012. p. 481–521.

21. Kinnunen M, Piirainen P, Kokki H, Lammi P, Kokki M. Updated Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oxycodone. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(6):705–25. 24
22. Carrette LLG, de Guglielmo G, Kallupi M, Maturin L, Brennan M, Boomhower B, et al. The Cocaine and Oxycodone Biobanks, Two Repositories from Genetically Diverse and Behaviorally Characterized Rats for the Study of Addiction. *eNeuro*. 2021;8(3):1–12.
23. Stagnitti MN. Total Expenses, Total Utilization, and Sources of Payment for Outpatient Prescription Opioids in the U.S. Adult Civilian Noninstitutionalized Population, 2015 Marie. *Statistical Brief (Medical Expenditure Panel Survey (US))*. 2017;1–6.
24. Ding Y, Miller GE. Total Expenses, Total Utilization, and Sources of Payment for Outpatient Prescription Opioids in the U.S. Adult Civilian Noninstitutionalized Population, 2017. *Statistical Brief (Medical Expenditure Panel Survey (US)) [Internet]*. 2020;1–12.
25. Lapeyre M, Boucherb A, Amélie D, Valérie G, Emilie J, Michel M, et al. Addictovigilance contribution during COVID-19 epidemic and lockdown in France. 2020;75:343–54.
26. Drug Enforcement Administration. OXYCODONE (Trade Names: Tylox®, Percodan®, OxyContin®). 2019. p. 4250.

ANEXO A – NORMAS DA REVISTA JOURNAL OF MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

Trabalho redigido na forma de artigo científico, segundo as normas estabelecidas pela revista *Journal of Medical and Biological Sciences*.

1 NORMAS EDITORIAIS

1.1 Os trabalhos científicos submetidos à publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação simultânea em outro periódico, e versarão sobre temas das áreas médica, biológica e correlatas, enquadrados na seguinte classificação:

Editorial – cuja autoria deve ser decidida pelo editor científico, podendo ser redigido por terceiros em atendimento à solicitação do Conselho Editorial.

Artigos originais – resultados novos e consolidados de pesquisa experimental ou teórica, apresentados de maneira abrangente e discutidos em suas aplicações, compreendendo de 15 a 25 páginas.

Artigos de divulgação – resultados novos de pesquisa experimental ou teórica em forma de nota prévia, apresentando e discutindo experimentos, observações e resultados, compreendendo de 15 a 25 páginas.

Artigos de revisão – textos que reúnam os principais fatos e idéias em determinado domínio de pesquisa, estabelecendo relações entre eles e evidenciando estrutura e conceitual própria do domínio, abrangendo de 8 a 12 páginas.

Casos clínicos – descrição de casos clínicos com revisão da literatura e discussão, apresentados em 8 a 15 páginas.

Resenhas – Análises críticas de livros, monografias e periódicos recém-publicados, contendo de uma a 4 páginas.

Conferências e relatos de experiências inovadoras – apresentação, contendo de 8 a 15 páginas, sobre temas específicos do periódico ou relacionados aos interesses científicos do mesmo.

Carta ao editor – comunicação de acontecimentos e pesquisas científicas de relevância.

1.2 Os trabalhos enviados para publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação simultânea em outro periódico. A Revista de Ciências Médicas e Biológicas reserva-se todos os direitos autorais dos trabalhos publicados, inclusive de tradução, permitindo, entretanto, a sua posterior reprodução como transcrição, com a devida citação de fonte.

1.3 A Revista reserva-se ainda o direito de submeter todos os originais à apreciação da Comissão de Publicação, do Conselho Editorial e da Comissão de Ética, que dispõem de plena autoridade para decidir sobre a conveniência de sua aceitação, podendo, inclusive, reapresentá-los aos autores, com sugestões para que sejam feitas alterações necessárias no texto e/ou para que os adaptem às normas da Revista. Nesse caso, o trabalho será reavaliado pelos assessores e pelo Conselho Editorial. Os trabalhos não aceitos serão devolvidos aos autores. Os nomes dos relatores permanecerão em sigilo, omitindo-se, também, perante os relatores, os nomes dos autores.

1.4 Todos os trabalhos que envolvam estudos com seres humanos, incluindo-se órgãos e/ou tecidos isoladamente, bem como prontuários clínicos ou resultados de exames clínicos, deverão estar de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e seus complementos e ter sido aprovados por um Comitê de Ética e Pesquisa a serem consignados pela Comissão de Ética da Revista. Nos relatos sobre experimentos com animais, deve-se indicar se foram seguidas as recomendações de alguma instituição sobre o cuidado e a utilização de animais de laboratório. O Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa-CEP deve ser encaminhado como INSTRUMENTO DE PESQUISA no momento da submissão assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por um participante da pesquisa.

1.5 Os textos dos trabalhos ficam sob inteira responsabilidade dos autores, não refletindo obrigatoriamente a opinião da Comissão de Publicação e do Conselho Editorial.

1.6 A Revista poderá introduzir alterações nos originais visando a manter a padronização e a qualidade da publicação, respeitados o estilo e a opinião dos autores. As provas tipográficas

não serão enviadas aos autores, mas estes receberão dois exemplares do número da Revista em que o trabalho for publicado.

1.7 Fotos coloridas serão custeadas pelos autores interessados na sua publicação.

1.8 A assinatura da declaração de responsabilidade é obrigatória. Sugere-se o seguinte texto a ser incorporado aos anexos como INSTRUMENTO DE PESQUISA:

“Certifico(amos) que o artigo enviado à Revista de Ciências Médicas e Biológicas é um trabalho original, sendo que o seu conteúdo não foi ou não está sendo considerado para publicação em outra revista, seja no formato impresso ou eletrônico”.

Data e assinatura

Os co-autores, devem assinar juntamente com o autor principal a supracitada declaração, que também se configurará como a concordância com a publicação do trabalho enviado, se este vier a ser aceito pela Revista.

1.9 Submissão de artigos online

Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do site da Revista de Ciências Médicas e Biológicas disponível em <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/> ou <http://www.cienciasmedicasbiologicas.ufba.br>. Outras formas de submissão não serão aceitas. A submissão não deve ultrapassar de 6 entre autor e co-autores inscritos.

2 APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

Os originais destinados à Revista de Ciências Médicas e Biológicas deverão ser apresentados de acordo com as normas a seguir, baseadas, principalmente, na Norma de Vancouver:

2.1 Os textos deverão ser redigidos em português, inglês, francês e/ou espanhol e digitados na fonte Times New Roman, corpo 12, com espaço de 1,5 cm, margem de 3 cm de cada lado.

2.2 As ilustrações (gráficos, desenhos, quadros, etc.) deverão ser limitadas ao mínimo indispensável, construídas preferencialmente em programa apropriado, como Excell, Harvard, Graphics ou outro, fornecidas em formato digital

As fotografias deverão ser fornecidas em papel ou em eslides ou cromo. A indicação do tipo de ilustração (Figura, Quadro, etc.) deve estar localizada na parte superior da mesma, seguida da numeração correspondente em algarismos arábicos (Figura 1-, Quadro 5-) e do respectivo título precedido de travessão; a legenda explicativa deve ser clara e concisa, em corpo 10. No caso de ilustrações extraídas de outros trabalhos, será necessário indicar a fonte.

2.3 As tabelas estatísticas também serão numeradas consecutivamente em algarismos arábicos, mas apresentarão a respectiva identificação — p.ex., Tabela 1 - Título; Tabela 2 - Título, etc. — na parte superior, observando-se para a sua montagem as Normas de apresentação tabular do IBGE (1993).

2.4 Deverão ser indicados, no texto, os locais aproximados em que as ilustrações e as tabelas serão intercaladas.

2.5 As notas de rodapé serão indicadas por asteriscos e restritas ao mínimo indispensável.

2.6 Recomenda-se anotar no texto: os nomes compostos e dos elementos, em vez de suas fórmulas ou símbolos; os períodos de tempo por extenso, em vez de em números; binômios da nomenclatura zoológica e botânica por extenso e em itálico, em vez de abreviaturas; os símbolos matemáticos e físicos conforme as regras internacionalmente aceitas; e os símbolos métricos de acordo com a legislação brasileira vigente.

2.7 No preparo do texto original, deverá ser observada, na medida do possível, a estrutura indicada em 2.7.1 a 2.7.2, na mesma ordem em que seus elementos apresentam-se a seguir.

2.7.1 Elementos pré-textuais

a) Cabeçalho, em que devem figurar:

O título do artigo e o subtítulo (quando houver) concisos, contendo somente as informações necessárias para a sua identificação. Quando os artigos forem em português, deve-se colocar o título e o subtítulo em português e inglês; quando os artigos forem em inglês, francês ou espanhol, na língua em que estiverem redigidos e em português;

O(s) nome(s) do(s) autor(es) acompanhado(s) da sua titulação mais importante e vínculo empregatício (se houver), a qual será a ser inserida em nota de rodapé juntamente com o endereço profissional completo, inclusive telefone e e-mail do autor ou co-autoria, principal do trabalho.

b) Resumo (português) e Abstract (Inglês)– Apresentação concisa e estruturada dos pontos relevantes do texto, de modo a permitir avaliar o interesse do artigo, prescindindo-se de sua leitura na íntegra. Para a sua redação e estilo, deve-se observar o que consta na NBR - 6028/1990 da ABNT, e não exceder as 250 palavras recomendadas. Se o texto for em outra língua espanhol ou francês mesmo procedimento.

c) Palavras-chave e Keywords – palavras ou expressões que identifiquem o conteúdo do texto (no máximo 5) e constem no Descritores em Ciências de Saúde (DeCS), no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br/> ou MeSH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

Obs.: Os autores estrangeiros estão dispensados da apresentação do Resumo em português, bem como do título do artigo e das palavras-chave neste idioma.

2.7.2 Texto

a) Introdução – Deve apresentar com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos na mesma linha ou área. Extensas revisões de literatura devem ser evitadas e, quando possível, substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, em que certos aspectos e revisões já tenham sido apresentados. Os trabalhos e resumos originários de dissertações ou teses devem sofrer modificações, de modo a se apresentarem adequadamente como um texto em nova formatação e atendendo às demais exigências da Revista em relação a ilustrações, fotos, tabelas, etc.

b) Materiais e métodos – A descrição dos métodos usados deve ser suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho, não sendo extensa. Técnicas já publicadas, a menos que tenham sido modificadas, devem ser apenas citadas (obrigatoriamente).

c) Resultados – Devem ser apresentados com o mínimo possível de discussão ou interpretação pessoal, acompanhados de tabelas e/ou material ilustrativo adequado, quando necessário. Dados estatísticos devem ser submetidos a análises apropriadas.

d) Discussão – Deve se restringir ao significado dos dados obtidos, resultados alcançados, relação com o conhecimento já existente, evitando-se hipóteses não fundamentadas nos resultados.

e) Conclusões – Devem estar baseadas no próprio texto.

2.7.3 Elementos pós-textuais

a) Referências – Devem ser elaboradas de acordo com o Padrão Vancouver (International Committee of Medical Journal Editors -ICMJE). As referências devem ser organizadas em ordem numérico crescente (algarismos arábicos), utilizando duas maneiras para as citações no texto o sistema numérico sobrescrito and interfere with the bacterial system and tissue system.” 3,4,7-10 ou alfanumérico um autor Gatewood 31 (2012), dois autores Cotti, Santos 12 (2016), três autores Azer, Safi, Almeida 23 (2011) e mais que três autores Silva et al.15 (2013). As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados devem estar de acordo com as bases e/ou Portal de revista BVS, Medline ou LILACS. A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores. Serão incluídas na lista final todas as referências de textos que contribuíram efetivamente para a realização do trabalho, as quais, no entanto, de 20, exceto artigos de revisão já os originais não devem ultrapassar o número máximo de 35. Quanto aos trabalhos citados no texto, todos serão obrigatoriamente incluídos na lista de Referências. Informações verbais, trabalhos em andamento ou não publicados não devem ser incluídos na lista de Referências; quando suas citações forem imprescindíveis, os elementos disponíveis serão mencionados no rodapé da página em que ocorra a citação.

Obs.: Os autores estrangeiros estão dispensados da aplicação das normas da ABNT, mas deverão indicar os elementos essenciais das referências, a saber:

Sobrenomes com grau de parentesco

Santos R Neto

Sobrenomes com prefixo

Di Credo R

Sobrenomes Hispânicos

Alvarez Alduan NA

Para artigos de periódicos: autor(es), título do artigo (e subtítulo, se houver), título do periódico, data do fascículo (exs.: 2001 jan; 2005 July- Sept etc.), volume, número do fascículo, quando o fascículo citado for um Suplemento, paginação inicial e final do artigo, doi (se houver).

Ex 1: Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 July 25;347(4):284-7.

• Para livros: autor(es), título (e subtítulo, se houver), edição (quando não for a primeira), local, editora e ano de publicação. Paginações.

Ex. 1

Santos DR. *Gestão da inovação tecnológica*. 2. ed. Barueri: Manole; 2008. 206 p.

Para trabalhos acadêmicos: autor(es) e título do trabalho, seguidos do tipo da publicação, cidade de publicação, instituição, ano de publicação, página.

Polzin AC. Material didático para capacitação de fonoaudiólogos no tratamento das alterações de fala na disfunção velofaríngea [master's thesis]. Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2017. 155 p.

Para trabalhos apresentados em eventos: autor(es) e título do trabalho, seguidos da expressão In: numeração do evento e nome do evento (se houver), local e responsabilidade da publicação, ano.

Oyadomari AT, Pomini KT, Rosso MP, Buchaim RL. Efeitos da terapia por laser de baixa potência no processo de reparo de defeitos ósseos preenchidos pelo osso bovino Bio-Oss® associados ao novo selante heterólogo de fibrina. In: *Resumo do 25th Simpósio Internacional de Iniciação Científica da Universidade de São Paulo*; 2017 Oct 24-25; Bauru, Brazil. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2017.

Polzin AC. Material didático para capacitação de fonoaudiólogos no tratamento das alterações de fala na disfunção velofaríngea [master's thesis]. Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2017. 155 p.

b) Agradecimentos (quando houver).

c) Data de entrega dos originais à redação da Revista.

Artigos originais

Artigos originais – resultados novos e consolidados de pesquisa experimental ou teórica, apresentados de maneira abrangente e discutidos em suas aplicações, compreendendo de 15 a 25 páginas.

Artigos de revisão

Artigos de revisão – textos que reúnam os principais fatos e idéias em determinado domínio de pesquisa, estabelecendo relações entre eles e evidenciando estrutura e conceitual própria do domínio, abrangendo de 8 a 12 páginas.

Caso Clínico

Casos clínicos – descrição de casos clínicos com revisão da literatura e discussão, apresentados em 8 a 15 páginas.

Carta ao Editor

Carta ao editor – comunicação de acontecimentos e pesquisas científicas de relevância.

Resenhas

Resenhas – Análises críticas de livros, monografias e periódicos recém-publicados, contendo de uma a 4 páginas.

Resumos

Publicação apenas para os Resumos publicados em Eventos.

Declaração de Direito Autoral

A Revista de Ciências Médicas e Biológicas reserva-se todos os direitos autorais dos trabalhos publicados, inclusive de tradução, permitindo, entretanto, a sua posterior reprodução como transcrição, com a devida citação de fonte.

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.