

USO DE OPIOIDES NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA E A FARMACOGENÔMICA NO CONTROLE DA DOR E REDUÇÃO DE RISCO A DEPENDÊNCIA

USE OF OPIOIDS IN THE TREATMENT OF CHRONIC PAIN AND PHARMACOGENOMICS IN CONTROLLING PAIN AND REDUCING THE RISK OF DEPENDENCE

Júlia de Araujo e Silva Castilho¹
Alcione Silva de Carvalho²

RESUMO: O número de pacientes que relatam dor com possível risco de cronificação levou a um aumento significativo de consultas, sendo seguido com isso de um acréscimo na prevalência da dor crônica nas últimas décadas. Para o diagnóstico, é fundamental que haja uma avaliação da dor para um melhor entendimento e para que tenha um tratamento adequado para cada paciente. Sendo assim, existem alguns métodos capazes de ajudar nessa avaliação, como por exemplo, a Escala Visual Analógica (EVA) ou Escala Visual numérica (EVN), onde é possível ter uma noção aproximada da intensidade da dor sentida pelo paciente. O ópio é uma substância extraída da planta *Papaver Somniferum*, alcaloide, que possui capacidade de analgesia e sedação, utilizado em casos em que outras classes farmacológicas não apresentam resultado de alívio nos sintomas. A dor crônica é tratada seguindo a Escada Analgésica da Organização Mundial da Saúde, onde as classes de medicamentos analgésicos são utilizadas de acordo com a intensidade. Os receptores nos quais os opioides se ligam são chamados de Mi, Capa e Delta. Cada um deles possui suas características específicas com o princípio ativo na qual se ligam. Os opioides, majoritariamente, quando administrados indevidamente ou por um tempo prolongado, podem causar riscos ao indivíduo, como tolerância e dependência. Uma área da ciência que pode ajudar a personalizar o tratamento médico, tornando o mais assertivo e preciso é a farmacogenômica. Essa área da ciência estuda como a variação genética de um indivíduo afeta sua resposta a medicamentos. Com a compreensão, como os genes de um paciente afetam a metabolização de diferentes medicamentos, pode auxiliar nos dados sobre a eficácia e à tolerância daquele indivíduo a determinado opioide, tornando o tratamento mais eficaz. Este trabalho teve como estratégia de pesquisa a busca em plataformas como Scielo, Google Acadêmico e PubMed tendo como critérios de inclusão a data de publicação com pesquisas feitas no período de 2020 até 2023, sendo selecionados aqueles que possuíam assunto relacionado ao tema e com publicação mais recente. O objetivo desse trabalho é analisar a eficácia e riscos do uso de opioides no tratamento da dor crônica e como a farmacogenômica pode oferecer uma nova abordagem mais personalizada e precisa para o tratamento da dor crônica, potencializando a eficácia dos medicamentos prescritos e minimizando riscos e efeitos colaterais. Com o avanço dessa ciência, espera-se uma revolução na forma como os tratamentos médicos são prescritos e administrados.

3212

Palavras-chave: Dor crônica. Opioides. Dependência. Farmacogenômica.

¹Acadêmica do curso de farmácia, Universidade Iguazu.

²Orientadora do curso de farmácia, Universidade Iguazu.

ABSTRACT: The number of patients reporting pain with a potential risk of becoming chronic has led to a significant increase in consultations, followed by an increase in the prevalence of chronic pain over the last decades. For diagnosis, it is essential to have a pain assessment for a better understanding and to provide appropriate treatment for each patient. Therefore, there are some methods that can assist in this assessment, such as the Visual Analog Scale (VAS) or Numerical Visual Scale (NVS), where it is possible to get an approximate idea of the intensity of the pain experienced by the patient. Opium is a substance extracted from the *Papaver Somniferum* plant, an alkaloid, which has the capacity for analgesia and sedation, used in cases where other pharmacological classes do not present symptom relief. Chronic pain is treated following the World Health Organization's Analgesic Ladder, where classes of analgesic drugs are used according to intensity. The receptors to which opioids bind are called Mu, Kappa, and Delta. Each of them has its specific characteristics with the active principle to which they bind. Opioids, predominantly, when administered improperly or for an extended period, can pose risks to the individual, such as tolerance and dependence. A field of science that can help to personalize medical treatment, making it more assertive and precise, is pharmacogenomics. This field studies how an individual's genetic variation affects their response to medications. Understanding how a patient's genes affect the metabolism of different drugs can provide data on the efficacy and tolerance of that individual to a particular opioid, making the treatment more effective. This work's research strategy involved searching platforms such as Scielo, Google Scholar, and PubMed, with inclusion criteria being the publication date with research conducted from 2020 to 2023, selecting those related to the topic and with the most recent publication. The aim of this work is to analyze the efficacy and risks of using opioids in the treatment of chronic pain and how pharmacogenomics can offer a new, more personalized and precise approach to the treatment of chronic pain, enhancing the efficacy of prescribed medications and minimizing risks and side effects. With the advancement of this science, a revolution is expected in the way medical treatments are prescribed and administered.

Keywords: Chronic pain. Opioids. Dependency. Pharmacogenomics.

1. INTRODUÇÃO

O ópio é uma substância extraída da planta *Papaver Somniferum*, alcaloide, que possui capacidade de analgesia e sedação (DUARTE, 2005). Pertencente à família das Papaveráceas, sua formação se dá através de cortes na planta, que libera um líquido e depois de seco dá origem ao pó de ópio (PEREIRA; ANDRADE; TAKITANE, 2016).

A utilização da *Papaver Somniferum* com objetivos terapêuticos acontece há séculos, porém foi somente no século XX que conhecimentos sobre essa substância foram aprofundados, tendo um maior entendimento sobre seus efeitos benéficos e maléficos no controle da dor (COSTA; CALVO, 2017).

A dor crônica gera um resultado negativo na vida de milhões de pessoas, afetando diretamente a qualidade de vida de seus portadores (SMITH *et al.*, 2018). Os opioides são comumente escolhidos no tratamento para dor crônica, independentemente de serem

naturais, semissintéticos ou sintéticos (FERREIRA *et al.*, 2014), sendo usados em casos de dor crônica, dor aguda decorrente de uma cirurgia, dor relacionada a um câncer, dor causada por uma lesão provindo de um trauma e em casos de queimadura (KATZUNG; TREVOR, 2017).

Existe um campo de estudo, conhecido como farmacogenômica, que possibilita um tratamento especializado e de acordo com cada paciente (STEIN *et al.*, 2020). Apesar do opioide ser um recurso terapêutico para dor com eficácia comprovada, a sua administração a longo prazo pode levar a dependência física e psicológica (GARCIA; CARDOSO; DOS-SANTOS, 2012) e, além disso, a tolerância, que é capaz de fazer com que o paciente necessite de administrações do opioide mais altas para que tenha um efeito terapêutico (PLEIN; RITTNER, 2018).

Diante disso, este trabalho tem como finalidade analisar os medicamentos opioides e sua utilização no tratamento da dor crônica, assim como seus benefícios e riscos, e como a farmacogenômica é capaz de auxiliar nos tratamentos, mostrando-se assim um assunto de extrema relevância na sociedade.

2. Objetivo

2.1 Objetivo geral

Analisar a eficácia e riscos do uso de opioides no tratamento da dor crônica e como a farmacogenômica possibilita um melhor tratamento e diminuição de riscos.

2.2 Objetivos específicos

- Discorrer sobre o que é dor e suas características.
- Descrever como os analgésicos opioides são empregados no tratamento da dor crônica.
- Abordar os problemas relacionados ao tratamento com opioides no controle da dor: dependência e tolerância.
- Investigar como a farmacogenômica possibilita uma melhor adesão ao tratamento.

3. Metodologia

Este trabalho teve como estratégia de pesquisa a busca em plataformas como Scielo, Google Acadêmico e PubMed fundamentando -se em pesquisas bibliográficas através de artigos científicos e monografias. Foram utilizadas as palavras chaves “dor” “dor crônica”, “analgésicos” “opioides” “dependência em opioides”, “farmacogenômica”. Os critérios de

inclusão foram feitos a partir da data de publicação com pesquisas feitas no período de 2020 até 2023, sendo selecionados aqueles que possuíam assunto relacionado ao tema e com publicação mais recente. Ao total, foram analisados 30 (TRINTA) trabalhos nos idiomas português, inglês e espanhol.

Essa pesquisa tem como objetivo reunir e apresentar informações sobre o uso de opioides em casos de dor crônica apontando seus riscos e como a farmacogenômica é capaz de auxiliar nesse tratamento.

4. Justificativa

Mediante ao uso irracional e a falta de informação sobre os opioides, esse trabalho tem por motivação expandir conhecimentos sobre esses medicamentos, mostrando sua essencialidade e relevância em tratamento para a dor, sabendo que ela afeta a qualidade de vida dos portadores, assim como os seus riscos. Visto que o uso indiscriminado de opioides pode gerar problemas sérios ao indivíduo e a sociedade em que vive, mas levando em consideração sua alta potência e funcionalidade. Além disso, apresentar a farmacogenômica como uma opção de auxílio no tratamento da dor com opioides analisando a possibilidade de redução de riscos.

Desse modo, é evidente que essa pesquisa sobre uso de opioides no tratamento da dor possui grande importância e é capaz de gerar efeitos positivos na sociedade com objetivo de informar e orientar para que seja possível obter uma terapêutica medicamentosa segura, eficaz e com riscos reduzidos.

3215

5. Desenvolvimento

5.1 A dor crônica

No mundo, a estimativa de casos de pacientes que sofrem com dor crônica varia entre 10,1% e 55,5%, sendo em média de 35,5% (HARSTALL C; OSPIRA M, 2003). O número de pacientes que relatam dor com possível risco de cronificação levou a um aumento significativo de consultas, sendo seguido com isso de um acréscimo na prevalência da dor crônica nas últimas décadas (LIMA; TRAD, 2008; TEIXEIRA *et al.*, 2001; VALE, 2006).

Segundo a *International Association for the Study of Pain* (IASP), a definição de dor é “uma experiência multidimensional desagradável que envolve fatores sensoriais e emocionais, relacionados a dano tecidual específico ou subjacente, ou que se manifesta como

resultado de tal dano” Portanto, a dor é uma sensação particular de cada indivíduo, na qual abrange sentimentos e outros fatores que estão relacionados a ela (JANEIRO, 2017).

Existem alguns conceitos que classificam a dor, sendo eles: local onde está sendo sentida, tempo que ela evoluiu e patologia física e mecanismo fisiopatológico. Diante disso, a dor pode ser classificada em aguda ou crônica, apresentando diferenças entre si (MANUAL DE AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA DOR, 2020).

Tabela 1: Diferenças entre a dor aguda e crônica.

DOR AGUDA	DOR CRÔNICA
Resultante de uma lesão no tecido ou órgão.	Resultante de uma condição crônica ou por consequência de uma lesão já tratada ou curada.
Curta duração, autolimitada.	Longa duração, 3 a 6 meses.
Remite com a resolução ou cura da lesão.	Persiste após a resolução ou cura da lesão.

Fonte: Adaptado pelo autor, 2023.

Quando se fala em dor crônica, é necessário entender a condição na qual a dor está relacionada, podendo ela ser primária ou secundária, sendo distinguida, respectivamente como a dor que permanece por três meses ou mais, relacionada com o sofrimento emocional, na qual os sintomas já não têm ligação com outros diagnósticos e aquela onde a dor pode ser um sintoma estando relacionada a uma doença (TREEDE *et al.*, 2019).

É importante salientar que a dor crônica causa um impacto negativo na vida dos seus portadores (TREEDE *et al.*, 2019). Ou seja, ela prejudica a vivência daqueles que a possuem, implicando diretamente na qualidade de vida e nas atividades cotidianas (FONSECA; LOPES MJ; RAMOS, 2013).

5.2 Métodos avaliativos da dor

É fundamental que haja uma avaliação da dor para um melhor entendimento e para que tenha um tratamento adequado para cada paciente. Inicialmente, essa avaliação é feita a partir da descrição da dor, sua duração e intensidade, se há um motivo que traga alívio ou que piore, e se existe algum fator que tenha relação com depressão, náuseas e obstipação (JANEIRO, 2017).

Com isso, existem alguns métodos capazes de ajudar nessa avaliação, sendo eles: Escala Visual Analógica (EVA) ou Escala Visual numérica (EVN), onde é possível ter uma noção aproximada da intensidade da dor sentida pelo paciente (BARBOSA *et al.*, 2016). Na escala Qualitativa, o paciente irá classificar a dor relacionando com sua intensidade, a partir

de qualificações da dor. Escala de Faces, na qual será mostrado uma escala com diversas faces, desde a sem dor até a com dor máxima (VALENTE; RIBEIRO; JENSEN, 2011; JANEIRO, 2017). Além disso, há também uma ferramenta conhecida como Questionário de McGill (MPQ), na qual é capaz de fazer a medição da dor nos aspectos avaliativo, sensorial e afetivo, tendo como finalidade conhecer intensidade (PEREIRA; CORDEIRO; QUEIROGA, 2015).

Essas avaliações precisam ser feitas continuamente nos indivíduos acometidos pela dor crônica, devido a uma possível mudança de diagnóstico, o que acontece normalmente em casos de dor crônica primária (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2021).

6. Analgésicos opioides e seu uso no tratamento da dor crônica

Os opioides são medicamentos com alta capacidade analgésica e hipnótica, por isso são indicados em casos de dor aguda e crônica. Sua indicação é prescrita normalmente em casos de vítimas de queimaduras severas, pacientes com câncer ou politraumatizados, em casos de dores pós cirúrgicas e outros (SOARES *et al.*, 2008; ANTUNES, 2018; O' MALLEY, 2020). Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica aprovado pela Portaria N° 1083/2012 da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS/MS, 2012) e do Ministério da Saúde esses medicamentos são mais eficazes que antidepressivos tricíclicos e AINES, razão na qual são escolhidos.

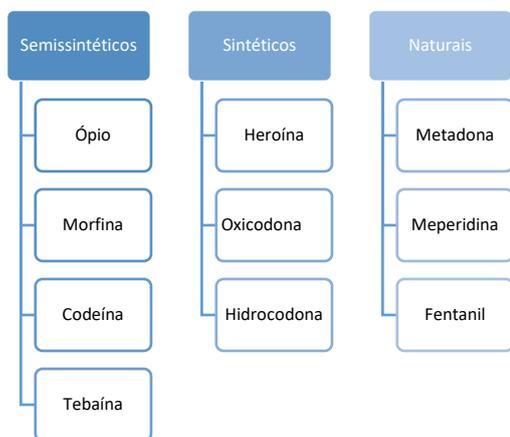
É importante ressaltar que os opioides devem ser utilizados em casos em que outras classes farmacológicas não apresentarem resultado de alívio nos sintomas, onde o risco-benefício apresenta mais benefícios do que riscos e após a comunicação com o paciente sobre esse medicamento (FRIEDEN TR; HOURY, 2016).

Diante disso, existem diversos tipos de tratamentos que vão desde terapias alternativas até uso de fármacos, tendo como objetivo o alívio ou a cura da dor, sendo esse último método medicamentos com atividade analgésica, tendo seu uso ligado a individualidade e diagnóstico de cada paciente (MESQUITA *et al.*, 2019). Logo, alguns fatores precisam ser levados em consideração na escolha do tratamento com atividade farmacológica, sendo eles a causa subjacente da dor, magnitude dos sintomas, resposta individual do paciente e reação adversa relacionados ao tratamento (SMITH *et al.*, 2018).

Para os casos clínicos associados a dores intensas e contínuas, os opioides são analgésicos essenciais. Muito utilizados nos casos em que o uso de outros medicamentos não

surtiu efeito desejados no tratamento contra a dor. Sendo assim, a escolha desses analgésicos é inevitável para que haja a diminuição da dor nos pacientes. (CORLI *et al.*, 2018). A tabela abaixo apresenta a classificação dos opioides.

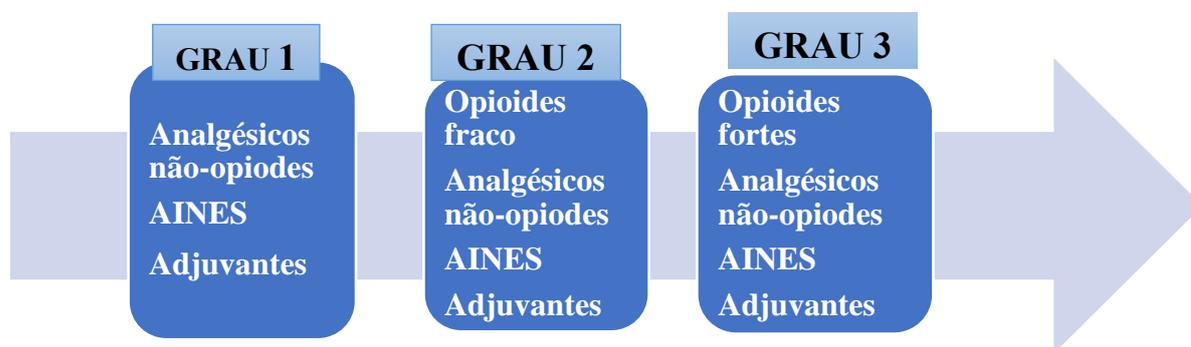
Figura 1: Classificação e exemplos dos opioides.



Fonte: Adaptado pelo autor, 2023.

Atualmente, a dor crônica é tratada seguindo a Escada Analgésica da Organização Mundial da Saúde (OMS) (DIRETRIZES DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR NOS PRONTO ATENDIMENTOS, 2018). Nela, as classes de medicamentos analgésicos são utilizadas de acordo com a intensidade. Essa estrutura preconiza a utilização inicialmente de analgésicos simples ou anti-inflamatórios prescritos para dores fracas, seguindo com opioides fracos combinados com analgésicos simples ou anti-inflamatórios, para dores moderadas e para dores fortes, é utilizado opioides fortes combinados ou não aos analgésicos simples ou anti-inflamatórios (BRASIL, 2018).

Figura 2: Escada Analgésica.



Fonte: Adaptado pelo autor, 2023.

Essa classe de medicamento é muito utilizada no tratamento de dor crônica, dor pós-operatória, em casos de extensas queimaduras, politraumatizados e no tratamento de dependência ou desintoxicação por eles (BICCA *et al.*, 2012). Nos casos de tratamentos com opioides, é importante que as doses iniciais sejam baixas e com ação rápida, respeitando cada

caso, (REZENDE; PAIVA, 2018) ou seja, a dose desses fármacos deve ser aumentada gradualmente até obter a ação esperada (AZEVEDO, 2017).

No Brasil, a prescrição de opioides é controlada pela ANVISA/Ministério da Saúde por meio de um regulamento técnico. Esses medicamentos fazem parte de um grupo de entorpecentes, que possuem um controle maior pela portaria nº344, de 12 de maio de 1998, na qual há a notificação da receita. Existem os analgésicos opioides que fazem parte da lista A2, na qual são prescritos em receita branca e os que fazem parte da lista A1 prescritos em receita amarela, tendo nesses dois casos a retenção da receita (PORTARIA Nº 344, 1998).

É fundamental, em cada tipo de tratamento, que haja a administração correta dos opioides, levando em consideração sua dosagem e intervalo (HENRIQUE; SILVA, 2014). Podendo eles, serem administrados por via oral, sublingual, transdérmica, subcutânea, intravenosa, transdérmica, intramuscular, peridural, retal, epidural e intra-articular (REZENDE; PAIVA, 2018). A tabela abaixo mostra as diferentes concentrações de opioides.

Tabela 2: Doses e intervalos dos analgésicos opioides.

FÁRMACOS	DOSE INICIAL	INTERVALO (HORAS)
Codeína	15-30mg	4-6
Tramadol	50mg	4-6
Morfina	5-10mg	3-4
Metadona	5-10mg	8-12
Oxicodona	10-20mg	12

Fonte: Adaptado pelo autor, 2023.

No entanto, os opioides apesar de serem potentes analgésicos, apresentam efeitos colaterais e riscos significativos, gerando uma preocupação maior nos indivíduos que utilizam e nos profissionais de saúde. Esses efeitos podem ir desde sonolência, vômito, constipação, efeitos cardiovasculares, depressão respiratória, náuseas, até aqueles que mais chamam atenção, como dependência e tolerância (ROCHA; MEDEIROS, 2016).

6.1 Receptores opioides e seu mecanismo de ação

A administração dos medicamentos opioides, no tratamento da dor, diminui o estímulo que causa a dor e sua percepção. Os receptores opioides estão evidentes em locais onde há sensibilidade da dor, no sistema nervoso e nos locais referentes a emoção e recompensa (JESKE N, 2019).

Essas substâncias se ligam a receptores também chamados de receptores de opioides presentes nas células que estão no sistema nervoso central com objetivo de gerar efeitos que simulam a ação de neurotransmissores peptídeos endógenos (LI, 2016). Os opioides atuam em locais específicos como a área cinzenta periaquedutal, tálamo, córtex cerebral, núcleo do trato solitário e substância gelatinosa da medula (DORTA *et al.*, 2018).

Os receptores nos quais os opioides se ligam são chamados de Mi, Capa e Delta. Cada um deles possui suas características específicas com o princípio ativo na qual se ligam. Esses receptores fazem parte de uma mesma família de receptores acoplados a proteína G e inibem a adenililciclase (LI, 2016). Além disso, estão relacionados aos canais iônicos, causando o fechamento dos canais de sódio, diminuição da produção de monofosfato de adenosina cíclico e o estímulo de potássio e conseqüentemente, a diminuição a transmissão neuronal que leva a estímulos dolorosos (DORTA *et al.*, 2018).

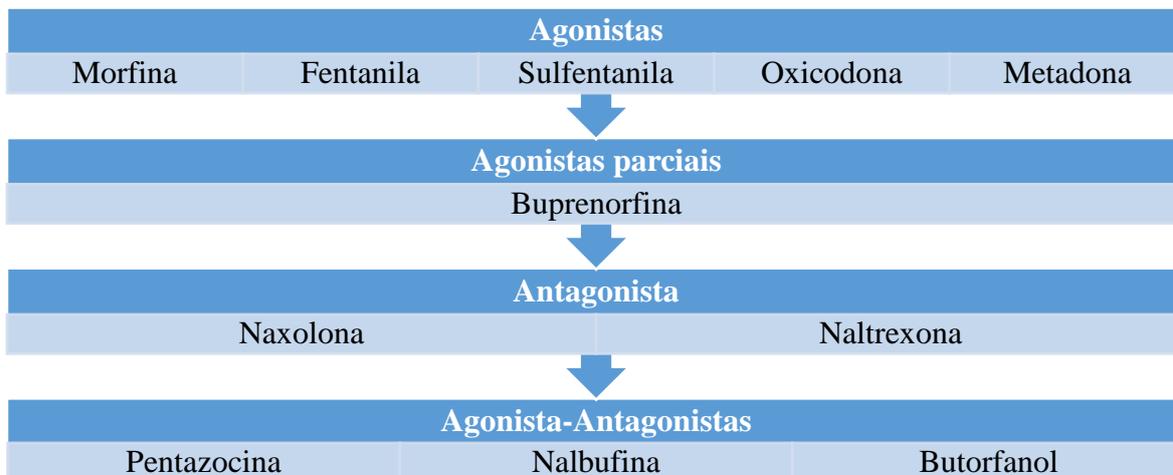
Tabela 3 : Receptores opioides e seus efeitos.

μ (mi)	δ (delta)	κ (capa)
Analgesia supraespinal e espinal; sedação; inibição da respiração; redução do trânsito gastrointestinal; modulação da liberação de hormônios e neurotransmissores.	Analgesia supraespinal e espinal; modulação da liberação de hormônios e neurotransmissores.	Analgesia supraespinal e espinal; efeitos psicomiméticos; redução do trânsito Gastrointestinal.

Fonte: Adaptado de Katzung, B.G, 2014.

Os opioides provocam ações diferentes em seus receptores, e a partir disso podem ser classificados em agonistas, agonistas parciais, antagonistas e agonista-antagonistas (LI, R.M, 2016). Sendo eles respectivamente definidos como aqueles capazes de se ligar ao receptor e gerar efeito mais eficiente, aqueles que se ligam ao receptor e provocam uma resposta mais baixa do que os agonistas, aqueles que bloqueiam a ligação do receptor com seu agonista impedindo que gere uma resposta (AZEVEDO, 2017) e aqueles que estimulam um receptor, mas impedem outro, porém possui efeitos diferentes em pacientes dependentes de opioides (atuando como bloqueadores) e em pacientes que não tiveram contato com opioides (atuando como agonista) (LI, 2016). A tabela abaixo apresenta alguns tipos de opioides e sua classificação.

Figura 3: Apresentação de alguns fármacos opioides.



Fonte: Adaptado de Farmacologia Ilustrada, 2016.

Os opioides, majoritariamente, quando administrados indevidamente ou por um tempo prolongado, podem causar riscos ao indivíduo, o que gera preocupação no seu uso (CAMPOS *et al.*, 2020; MELO *et al.*, 2020).

6.2 Os riscos associados aos opioides: Dependência e tolerância

Assim como todo medicamento, os opioides causam efeitos colaterais que geram preocupação e se tornam um obstáculo para a prescrição. Esses efeitos são: depressão respiratória, sedação, bradicardia, náusea, constipação, vômito, tontura, aumento das contrações circulares, redução da mobilidade gastrointestinal, redução da secreção gastrointestinal de muco, espasmos de músculos lisos da vesícula, do trato biliar e da bexiga e aumento da absorção de fluidos no trato gastrointestinal (KRAYCHETE *et al.*, 2014).

Além disso, sabe-se que os opioides possuem alta eficácia quando utilizados no tratamento da dor, o que é consequente do seu efeito de analgesia. Sendo assim, por esse motivo, os opioides são capazes de gerar no organismo uma capacidade a tolerância, fazendo com que os indivíduos sintam a necessidade de progredir com as doses administradas, levando assim a possibilidade de dependência, depressão respiratória e até overdose (VOLKOW ND *et al.*, 2018).

A tolerância é evidenciada quando o organismo se adapta com os efeitos analgésicos-gerados pelos opioides, causando a diminuição da eficiência e com isso levando a necessidade de aumentar a quantidade para que gere o mesmo efeito. (BALDO, 2021). Já a dependência ocorre quando o indivíduo não consegue ficar mais sem utilizá-lo, ou seja, ele passa a ter uma dependência física e psicológica dos opioides (R LEAL, 2020). Isso ocorre em função da

liberação de dopamina, neurotransmissor responsável pela sensação de prazer (BALYAN; HAHN; HUANG; CHIDAMBARAN, 2020).

Há também a possibilidade de o indivíduo entrar em uma síndrome de abstinência, ocasionada pela retirada ou interrupção repentina dos opioides, o que gera sintomas físicos e psicológicos (NASCIMENTO; SAKATA, 2011; APA, 2014) tais quais necessidade do medicamento, irritabilidade, febre, tremor, sudorese, taquicardia, ansiedade e outros (SOARES *et al.*, 2008; SUS/SC, 2015; CAMPOS *et al.*, 2020).

Nesses casos, existem tratamentos que devem ser utilizados. O processo de desintoxicação é feito em casos de dependência. A desintoxicação refere-se a limpar o organismo do indivíduo (DA BALTIERI, 2004) a partir da retirada gradual ou o uso de outros medicamentos, a curto ou a longo prazo, como Metadona, Buprenorfina e Naltrexona (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2012). Já em casos de tolerância, pode ser feita uma substituição para um outro analgésico, processo conhecido com rotação (JBS, GARCIA, 2012) ou incrementação de outras medicações (DA BALTIERI, 2004).

É importante que esses tratamentos estejam associados a terapia comportamental, onde há um apoio e maneiras de lidar com esse processo e evitar recaídas (M PIOVEZAN, 2023).

6.3 Atenção Farmacêutica no uso de opioides

O farmacêutico é capaz de auxiliar no tratamento através de uma avaliação da receita onde há a prescrição de opioides, assim possibilitando a melhor administração e o seu uso racional. (RABELO; BORELLA, 2013).

Sendo assim, a atenção farmacêutica nessa terapêutica é fundamental, sendo capaz de proporcionar uma melhor adesão ao tratamento, diminuir ou evitar interações entre medicamentos e efeitos adversos gerando um resultado positivo para o paciente (RODRIGUES; OLIVEIRA, 2016).

Do mesmo modo, o farmacêutico pode alertar o paciente sobre os efeitos positivos e negativos gerados pelos opioides, orientar sobre a necessidade de ter um profissional da área médica auxiliando e a fazer o tratamento respeitando dosagem, intervalo de tempo de acordo com a prescrição. A função do farmacêutico não se limita somente ao paciente, mas também a correta dispensação de opioides assegurando que não haja uso irracional ou impróprio (SERVIN *et al.*, 2020).

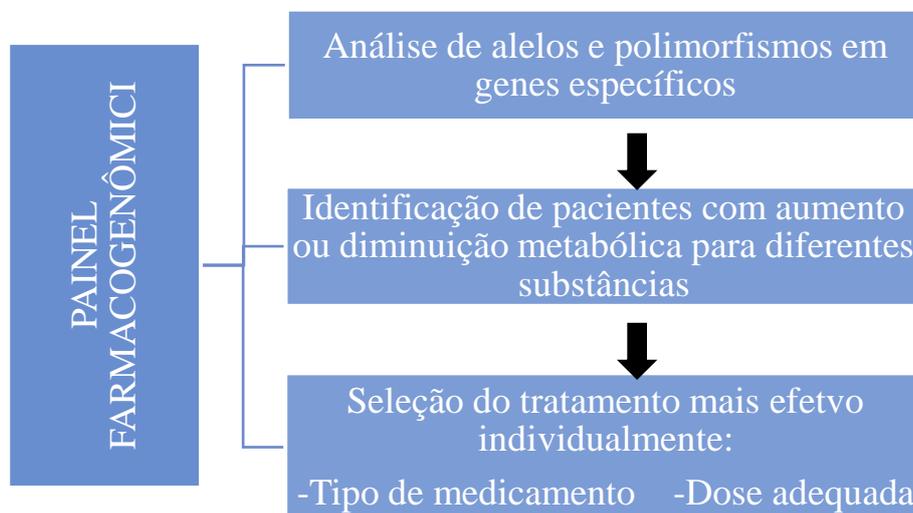
Dessa maneira, fica claro a importância de haver um acompanhamento do paciente em tratamento da dor, fundamentalmente naqueles a longo prazo, com uso de medicamentos opioides. Ocorrendo sempre durante o tratamento, uma avaliação completa do indivíduo para que se tenha conhecimento sobre seu progresso e seus riscos, levando em consideração seu propósito e motivo do tratamento (KRAYCHETE; GARCIA; SIQUEIRA, 2014).

7. Farmacogenômica e a otimização do tratamento

A farmacogenômica é a ciência que estuda a interação entre genes e medicamentos, onde através da análise de regiões específicas do DNA é possível obter informações sobre o perfil de metabolização do paciente para um determinado fármaco, bem como da resposta esperada do tratamento (STEIN *et al.*, 2020). Ou seja, a partir dela é possível analisar como a genética é capaz de afetar nos resultados na terapêutica medicamentosa (BISHOP, 2018).

Sabendo que a utilização de fármacos opioides pode gerar problemas para o paciente e que o diagnóstico da dor crônica é complexo, o uso da farmacogenômica permite conhecimentos sobre as informações genéticas, auxiliando nos dados sobre a eficácia e à tolerância daquele indivíduo a determinado opioide (SMITH *et al.*, 2019).

Figura 4: Papel da farmacogenômica.

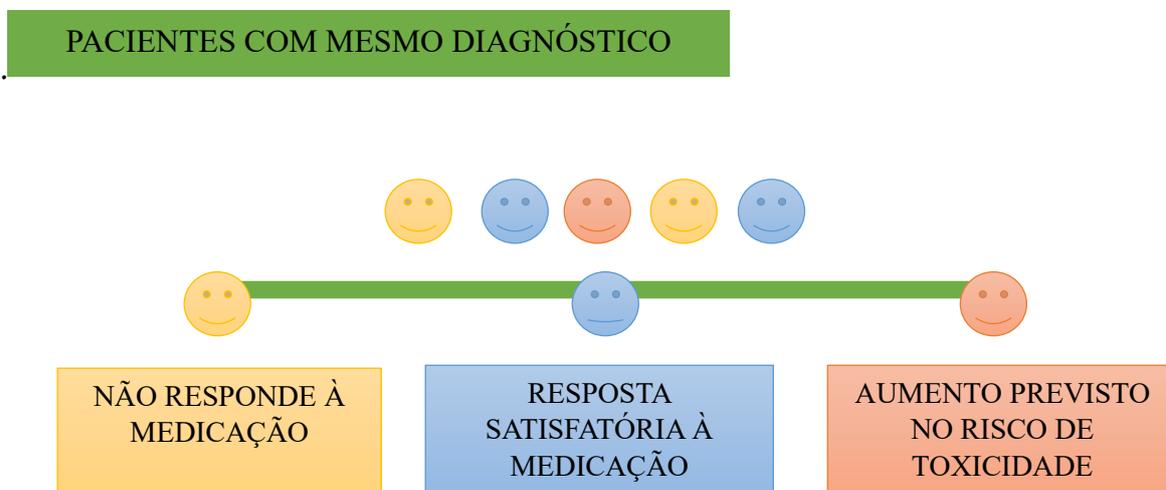


Fonte: Fleury, 2023.

Nela, são utilizados mapeamento genético, sequenciamento de DNA e bioinformática com objetivo de ter uma prescrição feita a partir do genótipo de cada indivíduo (SUAREZ-KURTZ, 2018). É evidente, que cada paciente responde ao tratamento de uma maneira diferente, por isso a padronização pode ser evitada, proporcionando o

tratamento mais especializado e individual a partir do conhecimento e avaliação da base genética da resposta a determinado fármaco e seus efeitos tóxicos (CHIN, 2020).

Figura 5: Formas diferentes que um paciente pode reagir a um mesmo tratamento.



Fonte: Adaptado de Johnson, 2023.

Em um tratamento com o mesmo fármaco, é possível que os pacientes apresentem respostas diferentes, em razão dos nossos genes, que são capazes de interferir em tratamentos medicamentosos. Com isso, alguns pacientes podem apresentar efeitos indesejados, outros uma resposta terapêutica positiva ou até mesmo não apresentarem resposta a medicação (PESSÔA; NÁCUL; NOEL, 2006; NOVA, 2016).

3224

Na prática, os testes farmacogenômicos utilizados possibilitam um melhor resultado (IBÁÑEZ ALARIO; OTERO CUESTA, 2021), analisando a dose do fármaco, possível ausência de resposta ao tratamento ou até mesmo se aquele paciente possui risco de toxicidade a certo medicamento (ANN, 2017). Com a implementação da farmacogenômica, e consequentemente tratamentos individualizados, será possível promover uma minimização de efeitos adversos, assim como uma maior eficácia na terapêutica medicamentosa, possibilitando a análise da resposta de cada paciente a um determinado fármaco (BRITO, 2015).

A farmacogenômica é uma incrementação que pode ajudar e auxiliar na terapêutica medicamentosa com opioides aumentando o alívio da dor e diminuindo efeitos indesejados (OWUSU OBENG; HAMADEH; SMITH, 2017). Portanto, ela é uma ferramenta capaz de amenizar a alternância entre fármacos opioides que podem não ter eficácia em um paciente, diminuir a intolerância, e consequentemente o tempo que aquele paciente irá ser tratado (WONG; SOMOGYI; RUBIO J; PHILIP J, 2022).

Com isso, em razão das variações genéticas, o tratamento com um medicamento pode ser eficaz ou não (SILVA, 2010; OLIVARES, 2017; RODEN *et al.*, 2019) e, a farmacogenômica torna possível que a terapêutica medicamentosa de um paciente tenha uma maior probabilidade de resultados positivos.

Além disso, os profissionais farmacêuticos são fundamentais nesse processo e em testes farmacogenômicos, possuindo responsabilidade na execução da farmacogenômica, tanto na solicitação quanto na interpretação dos resultados (HAIDAR *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A dor atinge diretamente a qualidade de vida, limitando seus portadores e gerando um incomodo doloroso, afetando não só fisicamente, mas também psicologicamente. O uso de opioides tem crescido significativamente, razão da qual possui alta eficácia terapêutica, sendo benéficos nos diversos tratamentos da dor. Entretanto, sua utilização gera certa resistência na hora da prescrição, já que possui alta capacidade de gerar diversos transtornos físicos e/ou psicológicos, como por exemplo, a dependência e tolerância, tornando assim fundamental uma avaliação e prescrição correta, junto com a atuação de um profissional farmacêutico no acompanhamento desses pacientes. A farmacogenômica ainda que não muito utilizada na prática clínica, se mostrou fundamental no auxílio desses tratamentos, apresentando benefícios e diminuição de efeitos maléficos na terapêutica com opioides. Sendo capaz de reduzir efeitos adversos aos medicamentos, fornecendo uma melhor adesão e resposta aos opioides e tornando possível uma terapia mais segura. Assim, quando administrados conforme a prescrição adequada e sob a supervisão de um farmacêutico profissional que considera os princípios da farmacogenômica, os medicamentos opioides, que são extremamente importantes e funcionais, podem ser incrivelmente valiosos e revolucionários no tratamento da dor crônica.

3225

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-DUARTE, D. F. **Uma breve história do ópio e dos opioides.** Rev Bras Anestesiol, Campinas, v. 55, n. 1, p.135-146, jan./fev., 2005.

2-PEREIRA MM.; ANDRADE LP.; TAKITANE J. **Evolução do uso abusivo de derivados de ópio.** Saúde, Ética & Justiça. 2016;21(1):12-7.

3-COSTA, L. M.; CALVO, F. **USO DE FÁRMACOS OPIOIDES NO TRATAMENTO DA DOR.** Revista Saber Científico, Porto Velho, v. 6, n. 1, p. 1-6, jan. 2017.

4-SMITH, D. M.; WEITZEL, K. W.; CAVALLARI, L. H.; ELSEY, A. R.; SCHMIDT, S. O. **Clinical application of pharmacogenetics in pain management.** *Per Med.*, v. 15, n. 2, p. 117-126, mar. 2018. doi:10.2217/pme-2017-0032. Acesso em: 21 mar. 2022.

5-FERREIRA, N. *et al.*, **Dor e analgesia em doente crítico.** *Revista Clínica do Hospital Prof Doutor Fernando Fonseca*, v. 2, ed. 2, p. 17-20, 24 nov. 2014. Disponível em: <https://revistaclinica.hff.min-saude.pt/index.php/rhff/article/view/95/59>.

6- KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia Básica e Clínica.** Décima terceira edição. AMGH Editora Ltda, (Páginas: 531-542) 2017.

7-STEIN, Ricardo *et al.*, **Farmacogenômica e Doença Cardiovascular. Onde Estamos e Para Onde Vamos.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online], v. 115, n.4, p. 690-700, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20200151>. Acesso em: 16 set. 2021.

8-GARCIA, J. B. S.; CARDOSO, M. G DE M.; DOS SANTOS, M. C. **Opioides e o sistema imunológico; relevância clínica.** *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v 62, n. 5, p. 713-718, set. 2012.

9-PLEIN, L. M.; RITTNER, H. L. **Opioids and the immune system – friend or foe.** *British Journal of Pharmacology*, v. 175, n. 14, p. 2717-2725, jul. 2018. DOI: 10.1111/bph.13750.

10- HARSTALL C, OSPINA M. **How prevalent is chronic pain?** *Pain Clin Updates.* 2003;11(2):1-4.

11- LIMA, Mônica; TRAD, Leny. **Dor crônica: objeto insubordinado.** *História, Ciências, Saúde, Rio de Janeiro*, v. 15, n. 1, p. 117-133, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010459702008000100007&lng=en&nrm=iso. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-59702008000100007>. Acesso em: 17 nov. 2019

3226

12- TEIXEIRA, Manoel J. *et al.*, **Epidemiologia clínica da dor músculo-esquelética.** *Revista de Medicina, São Paulo*, v. 80, p. 1-21, 2001.

13- VALE, Nilton Bezerra do. **Analgesia adjuvante e alternativa.** *Revista Brasileira de Anestesiologia, Campinas*, v. 56, n. 5, p. 530-555, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942006000500012&lng=en&nrm=iso. Acesso em 03 Jun de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942006000500012>.

14- FERREIRA-VALENTE, MA; PAIS-RIBEIRO, JL; JENSEN, MP. **Validity of four pain intensity rating scales.** *Pain. International Association for the Study of Pain*; 2011;152(10):2399-404. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21856077/> acesso em: 24 de maio.

15- JANEIRO, Inês Margarida Inácio. **Fisiologia da dor.** 2017. 52 f. 2018. PhD Thesis. Dissertação (Mestrado)-Curso de Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2017. Disponível em: <http://recil.ulusofona.pt/handle/10437/8904> Acesso em: 19 maio.

16-MANUAL DE AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA DOR. Belém: Editora da Universidade do Estado do Pará - Eduepa, 2020.

17- TREEDE R-D, RIEF W, BARKE A, AZIZ Q, BENNETT MI, BENOLIEL R et al. **Chronic pain as a symptom or a disease.** *Pain.* 2019;160(1):19-27. <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>. PMID:30586067.

18- FONSECA JC, LOPES MJ, RAMOS AF. **Pessoas com dor e necessidades de intervenção: revisão sistemática da literatura.** *Rev Bras Enferm.* 2013;66(5):771-8. doi: <https://doi.org/10.1590/s0034-71672013000500019>.

19- BARBOSA, Isadora Marques *et al.*, **Caracterização da dor em pacientes onco-hematológicos e sua associação com a analgesia.** *Revista Dor*, v. 17, n. 3, p. 178-182, 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-00132016000300178&script=sci_arttext&tlng=pt acesso em: 23 de maio.

20- STUDART-PEREIRA, Luciana Moraes; CORDEIRO, Ana Augusta De Andrade; QUEIROGA, Bianca Arruda De Manchester. **Descritores de dor presentes nas narrativas de crianças em tratamento oncológico.** *Estudos de Psicologia (Natal)*, v. 20, n. 4, p. 241-250, 2015. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-294X2015000400241&script=sci_abstract&tlng=pt acesso em: 23 de maio.

21-SOARES, Hugo Leonardo Rodrigues *et al.*, **Dependência de opioides: uma revisão da literatura.** Monografia (Especialização em Dependência Química) - Universidade Federal de São Paulo, SP, p. 37, 2008.

22- ANTUNES, Felipe. **Medicamentos opioides – o que preciso saber?** Cartas ao Editor, *Acta Med Port*, Portugal, v. 31, n. 12, p. 796-798, dez. 2018.

23-O'MALLEY, Gerald. F.; O'MALLEY, Rika. **Opioides. Assuntos especiais - Manual MSD Versão Saúde para a Família**, jun. 2020. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt/casa/assuntos-especiais/drogas-recreativas-e-entorpecentes/opioides>>. Acesso em 15 mar. 2021.

24-SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PORTARIA Nº 1.083, DE 2 DE OUTUBRO DE 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica.** *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 03 out. 2012. Nº 1083, Seção 1, p. 54.

25- FRIEDEN TR, HOURY D. **Reducing the Risks of Relief–The CDC Opioid-Prescribing Guideline.** *N Engl J Med.* 2016;374:1501-4.

26-MESQUITA, K. K. B. *et al.*, **Análise dos aprazamentos de fármacos analgésicos em terapia intensiva.** *Revista de Enfermagem UFPE online*, v. 13, n. 2, p. 385-393, 2019. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1010187>.

27- CORLI, O. *et al.*, **Non-responsiveness and susceptibility to opioid side effects related to the clinical characteristics of cancer patients: a post-hoc analysis,** *Pain Practice*, V. 18, Issue 6, P. 748-757, July 2018.

28-DIRETRIZES DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR NOS PRONTO ATENDIMENTOS, 2018, Joinville, SC.

29- BRASIL. **Diretriz De Tratamento Farmacológico Da Dor Nos Pronto Atendimentos.** Joinville – SC, 2018. Disponível em: <https://www.joinville.sc.gov.br/public/portalamd/pdf/jornal/7726f97aodi85fc743e5507c26e540a7.pdf> acesso em: 23 de maio.

30- BICCA, Carla Hervê Moram *et al.* **Abuso e Dependência dos Opioides e Opiáceos.** Projeto Diretrizes. Associação Brasileira de Psiquiatria, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. São Paulo: Associação Médica Brasileira, 2012. Disponível em: <https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/abuso_e_dependencia_de_opioides.pdf>. Acesso em 10 mar. 2021.

31- REZENDE MC; PAIVA ES - **Analgésicos simples e opioides**, 2018 (acessado em: 20 de maio de 2022). Disponível em: <https://www.drmarcelorezende.com/site/wpcontent/uploads/2018/01/Analge%CC%81sicos-simples-e-opioides.pdf>

32- AZEVEDO, Alda Sofia Condez Anes De. **Uso de opioides na dor crônica não oncológica: resistência e mitos.** 2017. 42 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade da Beira Interior - Ciências da Saúde, Covilhã, 2017.

33- BRASIL. Ministério da Saúde/SNVS. **Portaria nº344 de 12 de maio de 1998 Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.** Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 31 de dez. de 1998.

34- HENRIQUE, Danielle De Mendonça; SILVA, Lolita Dopico Da. **O uso seguro de opioides em pacientes queimados: fundamentando o cuidado de enfermagem.** Revista Brasileira de Queimaduras. 2014;13(1):6-10.

35- REZENDE MC; PAIVA ES - **Analgésicos simples e opioides**, 2018 (acessado em: 20 de maio de 2022). Disponível em: <https://www.drmarcelorezende.com/site/wpcontent/uploads/2018/01/Analge%CC%81sicos-simples-e-opioides.pdf>

36- ROCHA, A. G; MEDEIROS, R. B. L. **MANEJO DA DOR EM PACIENTES TERMINAIS: REVISÃO INTEGRATIVA.** 2016. Monografia (Bacharel em medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras-PB, 2016. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/bitstream/riufcg/8381/3/ANDR%C3%89%20DE%20GOIS%20ROCHA%3B%20ROBERTO%20BRUNO%20LIMA%20MEDEIRO.%20TCC.%20BACHARELADO%20EM%20MEDICINA.%202016>. Acesso em: 13 nov. 2021.

37- JESKE, N. **Dynamic Opioid Receptor Regulation in the Periphery, Molecular Pharmacology** vol. 95, no. 5, p. 463-467, 1 May 2019.

38- LI, Robin Moorman *et al.*, **Farmacologia Ilustrada. 6ª edição.** Porto Alegre: Artmed, 2016.

39- DORTA, D. J. *et al.*, **Toxicologia Forense.** São Paulo: Blucher, 2018. Acesso em 23 de março de 2021.

40- CAMPOS, Helaine Sinezia Pinto *et al.*, **Opioides: toxidade e efeitos indesejados.**

Única Cadernos Acadêmicos, Ipatinga, v. 3, n. 1, ano 6, jun./set. 2020. ISSN 2594-9624.

41- MELO, Andressa Piva De *et al.*, **Retirada de opioides: uma revisão bibliográfica.** Braz. J. of Develop., Curitiba, v. 6, n. 9, p. 67098-67112, set. 2020.

42- KRAYCHETE, Durval Campos; GARCIA, João Batista Santos; SIQUEIRA, José Tadeu Tesseroli De. **Recomendações para uso de opioides no Brasil: Parte IV. Efeitos adversos de opioides.** Rev. dor, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 215-223, set. 2014.

43- VOLKOW ND, EB JONES, EB EINSTEIN, EMWARGO. **Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review.** JAMA Psychiatry. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.3126 Published online December 5, 2018.

44- BALDO, Brian A. **Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity.** Archives Of Toxicology, [S.L.], p. 2627-2642, 11 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. DOI: 10.1007/s00204-021-03068-2.

45- LEAL, Rafael S. **USO INDEVIDO E DEPENDÊNCIA DE OPIOIDES: DA PREVENÇÃO AO TRATAMENTO.** REVISTA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E SAÚDE MENTAL, [S.L.], v.2, n.1, pp. 29-44/ISSN 2674-7219, 2020.

46- BALYAN R, HAHN D, HUANG H, CHIDAMBARAN V. **Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in developing a response to the opioid epidemic.** Expert Opin Drug Metab Toxicol. Published online 2020. doi:10.1053/j.gastro.2016.08.014.CagY

3229

47- NASCIMENTO, D. C. H; SAKATA, R. K. **Dependência de opioide em pacientes com dor crônica.** Revista dor, São Paulo, SP, p. 160-165, 2 jun. 2011. DOI <https://doi.org/10.1590/S1806-00132011000200013>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/vLYDQVjYkXdfjPpvTDvdZsk/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 13 nov. 2021.

48- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5.** Tradução de Maria Inês Corrêa Nascimento et al. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

49- SOARES, Hugo Leonardo Rodrigues *et al.*, **Dependência de opioides: uma revisão da literatura.** Monografia (Especialização em Dependência Química) - Universidade Federal de São Paulo, SP, p. 37, 2008.

50- SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS/SC). Estado de Santa Catarina. **Abuso e dependência de derivados do ópio: protocolo clínico.** Santa Catarina, 2015. Disponível em: <<https://www.saude.sc.gov.br/index.php/documentos/atencao-basica/saude-mental/protocolos-da-raps/9213-dependencia-de-derivados-do-opio/file>>. Acesso em 10 mar. 2021.

51- CAMPOS, Helaine Sinezia Pinto *et al.*, **Opioides: toxidade e efeitos indesejados.** Única Cadernos Acadêmicos, Ipatinga, v. 3, n. 1, ano 6, jun./set. 2020. ISSN 2594-9624.

- 52- BALTIERI D. A. *et al.*, **Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opioides no Brasil**. Rev Bras Psiquiatr, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 259-69, dez., 2004.
- 53- Associação Médica Brasileira. **Projeto Diretrizes: Abuso e Dependência dos Opióides e Opiáceos**. 2012. Disponível em: https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/abuso_e_dependencia_de_opioides.pdf. Acesso em: 14 março 2022.
- 54- BALTIERI D. A. *et al.*, **Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opioides no Brasil**. Rev Bras Psiquiatr, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 259-69, dez., 2004.
- 55- PIOVEZAN, M. *et al.*, **Opioid consumption and prescription in Brazil: integrative review**. BrJP, v. 5, n. 4, p. 395-400, out. 2022.
- 56- RABELO, M. L. & BORELLA, M. L. L. (2013). **Papel do farmacêutico no seguimento farmacoterapêutico para o controle da dor de origem oncológica**. Rev. Dor. 14(1): 58-60.
- 57- RODRIGUES, Maria Cristina Soares; OLIVEIRA, Cesar De. **Interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos em polifarmácia em idosos: uma revisão integrativa**. Revista Latino-Americana de Enfermagem 2016;24:e2800.
- 58- SERVIN, E. T. N; FILIPE, L. N. S. MATIAS; LEAL, P. C; OLIVEIRA, C. M. B; MOURA, EC. R; GOMES, L. M. R. S. **A crise mundial de uso de opioides em dor crônica não oncológica: causas e estratégias de manejo e relação com o Brasil**. Brazilian Journal of health Review, Curitiba, ano 2020, v. 3, n. 6, p. 18692-18712, 16 nov. 2020.
- 59- BISHOP, J.R. **Pharmacogenetics**. Handb Clin Neurol, v. 147, p.59-73, 2018.
- 60-SUAREZ-KURTZ, Guilherme. **Pharmacogenetic testing in oncology: a Brazilian perspective**. Clinics, v. 73, p. e565s, 2018.
- 61-CHIN EDU, OKEKE *et al.*, **Polymorphisms in the heme oxygenase-1 and bonemorphogenetic protein receptor type 1b genes and estimated glomerular filtration ratein Brazilian sicklecellanemia patients**. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 43, n. 2, p.165170, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.01.009>. Acesso em: 01 fev. 2022.
- 62-PESSÔA, R. F.; NÁCUL, F. E.; NOEL, F. **Farmacogenética e Farmacogenômica. Evidências de como a genética pode influenciar a eficácia de fármacos e a busca por novos alvos farmacológicos**. Infarma, v. 18, n. 11/12, 2006.
- 63-NOVA, J. R. R. V. **Desafios Técnicos e Regulamentares da Farmacogenômica**, 2016. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2016.
- 64-IBÁÑEZ ALARIO, M.; OTERO CUESTA, S. **Farmacogenómica em psiquiatria de niños y adolescentes: Una revisión del estado actual de lacuestión**. Revista de Psiquiatria Infante-Juvenil, v. 38, n. 4, p. 33-45, 29 dic. 2021.

65-ANN, K. DALY. **Pharmacogenetics: a general review on progress to date**, British Medical Bulletin, v. 124, n. 1, p. 65-79, 2017

66-BRITO, M. **A farmacogenética e a medicina personalizada**. Revista Saúde & Tecnologia, v. 14, p. 05- 10, 2015.

67-OWUSU OBENG A, HAMADEH I, SMITH M. **Review of opioid pharmacogenetics and considerations for pain management**. Pharmacotherapy. 2017;37(9):1105-1121. doi:10.1002/phar.1986

68-WONG AK, SOMOGYI AA, RUBIO J, PHILIP J. **The role of pharmacogenomics in opioid prescribing**. Curr Treat Options Oncol. 2022;23:1353-1369. doi:10.1007/s11864-022-01010-x

69-SILVA, Mariana Saragiotto Da. **Estudo de associação entre polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes candidatos e refratariedade medicamentos**. Campinas, SP: [s.n.], 2010. Disponível em: http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/309737/1/Silva_MarianaSaragiotto_D.pdf. Acesso em: 11 mar. 2021.

70-OLIVARES, Luis *et al.*, **Polimorfismo Val/Met en gen OCT1 de respuesta a metformina en muestras de Lima y Puno**. Enfoque farmacogenético de la diabetes. An. Fac. med., v. 78, n. 2, p. 126-131, 2017.

71- RODEN, D.M.; MCLEOD, H.L.; RELLING, M.V.; *et al.* **Pharmacogenomics**. v. 394, n.10197, p.521-532, 2019.

72-HAIDAR, C. E. *et al.*, **ASHP Statement on the Pharmacist's Role in Clinical Pharmacogenomics**. Am J. Health Syst Pharm., v. 79, p. 704-707, 2022. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajhp/advancearticle/doi/10.1093/ajhp/zxab339/6364930>. Acesso em: 20 set. 2021.