



O manejo da intoxicação por opioides na emergência e formas de prevenção

Management of opioid poisoning in the emergency department and methods of prevention

Manejo de la intoxicación por opioides en situaciones de emergencia y métodos de prevención

Alícia de Alencar Carvalho¹, Érica Harumi Kanai Suzuki¹, Gabriel Barbosa dos Santos¹, Giovanna Santos Fruet¹, Maria Luiza Felipe Rocha Mello¹, Maria Paula Goulart de Abreu Catta Preta¹, Mariana Ribeiro Ramos Abdalla de Vasconcelos¹, Pedro Miranda Vieira Bezerra¹, Salma Sarkis Simão¹, Alisson Juliani².

RESUMO

Objetivo: Analisar as formas de manejo e prevenção da síndrome de intoxicação por opioides na emergência. **Revisão bibliográfica:** Os opioides são medicamentos indispensáveis nas terapias de controle da dor moderada a intensa que possuem efeito analgésico potente. Apesar disso, esses medicamentos podem acarretar alguns efeitos secundários graves que comprometem o bem-estar geral do paciente. Além disso, a prescrição inadequada pode gerar dependência química e síndrome de abstinência. A naloxona foi o medicamento mais utilizado para reverter a intoxicação por opioides, a qual foi desenvolvida na década de 1960 e foi o primeiro antagonista do receptor opioide a reduzir o sintoma clínico de depressão respiratória induzida, sem produzir efeitos agonistas do receptor. **Considerações finais:** O manejo da intoxicação por opioides apresenta a naloxona como um fármaco eficaz para o tratamento medicamentoso atual. Ademais, a abordagem preventiva pré-operatória constitui-se de uma abordagem eficiente para evitar uma possível intoxicação por opioides decorrente do uso incorreto, dependência ou pelo abuso de opioides formalmente prescritos por médicos.

Palavras-chave: Epidemia de opioides, Transtornos relacionados ao uso de opioides, Serviço hospitalar de emergência.

ABSTRACT

Objective: To analyze the management and prevention of opioid intoxication syndrome in the emergency room. **Literature review:** Opioids are essential drugs in the treatment of moderate to severe pain and have a potent analgesic effect. Despite this, these drugs can cause some serious side effects that compromise the patient's general well-being. In addition, inappropriate prescription can generate chemical dependence and withdrawal syndrome. Naloxone was the most widely used drug to reverse opioid intoxication, which was developed in the 1960s and was the first opioid receptor antagonist to reduce the clinical symptom of induced respiratory depression, without producing receptor agonist effects. **Final considerations:** Naloxone is an effective drug for the management of opioid intoxication in the current drug treatment. Furthermore, the preoperative preventive approach is an efficient approach to avoid possible opioid intoxication resulting from the incorrect use, dependence or abuse of opioids formally prescribed by doctors.

Keywords: Opioid epidemic, Opioid-related disorders, Emergency service hospital.

¹ Centro Universitário de Brasília (CEUB), Brasília - DF.

² Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), Unidade de Cirurgia Geral, Brasília - DF.

RESUMEN

Objetivo: Analizar formas de manejar y prevenir el síndrome de intoxicación por opioides en situaciones de emergencia. **Revisión de literatura:** Los opioides son medicamentos esenciales en las terapias de control del dolor de moderado a intenso que tienen un potente efecto analgésico. A pesar de esto, estos medicamentos pueden provocar algunos efectos secundarios graves que comprometen el bienestar general del paciente. Además, una prescripción inadecuada puede provocar dependencia química y síndrome de abstinencia. La naloxona fue el medicamento más utilizado para revertir la intoxicación por opioides, que se desarrolló en la década de 1960 y fue el primer antagonista de los receptores de opioides que redujo el síntoma clínico de la depresión respiratoria inducida sin producir efectos agonistas del receptor. **Consideraciones finales:** El manejo de la intoxicación por opioides presenta a la naloxona como un fármaco eficaz para el tratamiento farmacológico actual. Además, el enfoque preventivo preoperatorio es un enfoque eficaz para evitar una posible intoxicación por opioides resultante del uso incorrecto, la dependencia o el abuso de los opioides recetados formalmente por los médicos.

Palabras clave: Epidemia de opioides, Trastornos relacionados con opioides, Servicio de urgencia en hospital.

INTRODUÇÃO

Os analgésicos opioides são fármacos recomendados para tratamento de dores moderadas a intensas em diversas áreas do corpo, como tramadol, morfina e fentanil. Porém, o uso dessas drogas sem a prescrição adequada pode gerar efeitos adversos, como dependência química, síndrome de abstinência e a morte por overdose (BLACKWOOD CA e CADET JL, 2021). A Organização Mundial da Saúde (OMS) determinou, em 2018, que o consumo de drogas estava relacionado com 0,5 milhão de mortes, das quais 70% estavam relacionadas com o consumo de opioides. Esse período foi marcado por diversas epidemias de opioides, principalmente nos Estados Unidos, que geram altos custos para a saúde pública, criando uma crise no sistema de saúde associada à sedação e à depressão respiratória consequentes de intoxicação (GOMEZESE OF, et al., 2021; SKOLNICK P, 2022).

O sistema nervoso central (SNC) possui suas próprias vias de liberação de neurotransmissores capazes de aliviar a dor que são ativadas a partir da ligação pós-sináptica com os receptores opioides *Mu* e *Kappa*. A estimulação desses receptores apresenta como principal consequência além da analgesia, a depressão respiratória que se caracteriza quando induzida por opioides por respiração lenta, superficial e irregular, que em casos graves leva à parada respiratória (ou seja, apneia sustentada) (TRESKOT AM, et al., 2008; BATEMAN JT, et al., 2021). Os principais sintomas da síndrome de intoxicação por opioides incluem sedação, miose, depressão respiratória (sendo esta a principal causa de morte), sendo o diagnóstico confirmado por meio de teste de urina. Após a identificação do caso, é necessária a monitoração de sinais vitais a fim de identificar condições associadas, como traumas e infecções, e fornecer naloxona no tratamento de depressão respiratória (PASHA AK, et al., 2020).

O medicamento mais amplamente utilizado para reverter a intoxicação por opioides é a naloxona que foi desenvolvida na década de 1960 e foi o primeiro antagonista do receptor opioide capaz de reduzir a depressão respiratória induzida por opioides sem produzir efeitos agonistas do receptor. Além disso, a naloxona pode ser administrada por várias vias sendo elas IV (Intravenoso), IM (Intramuscular) e IN (Intranasal) e o tempo para a sua concentração plasmática máxima varia de acordo com a via de administração (BRITCH SC e WALSH SL, 2022). Portanto, a presente revisão teve como objetivo investigar o manejo da intoxicação por opioides na emergência e suas formas de prevenção.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição de Medicamentos Opioides

Os analgésicos opiáceos estão entre os medicamentos mais frequentemente prescritos em todo o mundo, apesar de possuírem efeitos secundários graves, incluindo a possibilidade de abuso e depressão respiratória (BATEMAN JT, et al., 2021). O consumo desenfreado de opioides, seja por uso ilegal, seja pelo uso indevido

dos medicamentos receitados pelos médicos, amplifica os danos associados ao transtorno de dependência, à intoxicação aguda, bem como elevam os casos de morte por overdose relacionados a estas medicações (DEGENHARDT L, et al., 2019).

A dependência de opiáceos é definida como uma perturbação cerebral crônica recidivante, com sintomas prolongados de dependência física, psicológica e recaídas (CAO D, et al., 2023). Já a intoxicação aguda é representada pela tríade clínica: miose, depressão respiratória e coma (BATEMAN JT, et al., 2021). Dentre os fatores de risco para dependência de opioides encontra-se o uso de tabaco, abuso de álcool, abuso de substâncias ilícitas em geral, problemas de saúde mental e distúrbios de dor (RUCINSKI K e COOK JL, 2020). Certas condições clínicas também corroboram para um risco ainda mais elevado de complicações/depressão respiratória, sejam eles: obesidade mórbida, apneia do sono, insuficiência cardíaca crônica ou certas doenças neuromusculares, além dos pacientes nos extremos de idade (geriátricos ou recém-nascidos) (BATEMAN JT, et al., 2021).

O abuso destas substâncias pode resultar ainda em vários problemas adicionais de saúde, além dos já citados aumentos da mortalidade em geral e por overdose, incluindo distúrbios de comportamento, suicídio, infecção por HIV, por vírus da hepatite C, dentre outros (DEGENHARDT L, et al., 2019). Vale ressaltar ainda que alguns fatores socioeconômicos são também considerados fatores adicionais de risco para uma maior ocorrência de complicações do uso abusivo e morte por overdose de opioides e demais complicações, dentre os quais destacamos: institucionalização no sistema de justiça criminal, baixa renda, desemprego, falta de apoio social, dificuldade acesso à saúde de qualidade, falta ou baixa qualidade de moradia, bem como baixa escolaridade (VAN DRAANEN J, et al., 2020).

Epidemiologia

A prevalência do uso de opioides cresceu significativamente desde 2000 ao redor do mundo. De acordo com o Controle Internacional de Narcóticos (INCB), entre os anos de 2000 a 2014, o consumo de narcóticos aumentou cerca de 250%. A maior parte do consumo de opioides está concentrada na América do Norte, Europa e Oceania (MAIA LO, et al., 2021). Apenas no ano de 2019, cerca de 109 mil mortes foram relacionadas ao uso de opioides (DEGENHARDT L, et al., 2019).

A América do Norte é o continente com maior taxa de consumo de opioides. Os anos de 2011-2013 foram os de maior consumo de opioides dos Estados Unidos, que começaram a implementar políticas de saúde para diminuir as mortes relacionadas a opioides, como a menor dosagem nas prescrições de opioides e menor consumo de heroína. Ainda assim, entre 2016-2018, os Estados Unidos representaram cerca de 60% do consumo mundial de opioides (MAIA LO, et al., 2021).

Na última década, o Brasil apresentou aumento do consumo de opioides. Apesar disso, ainda apresenta uma parcela pequena do consumo mundial, com menos de 5% do consumo dos países do G-20. Na América do Sul, o Brasil está no meio-termo. Mesmo sendo geograficamente menores, Chile e Argentina representam um consumo maior do que o Brasil, enquanto Peru, Panamá e Bolívia, apresentam consumo menor (DEGENHARDT L, et al., 2019; MAIA LO, et al., 2021).

Mecanismo de Ação da Intoxicação Aguda

O sistema nervoso central (SNC) possui sistemas opioides paralelos, ou seja, vias próprias de liberação de neurotransmissores capazes de aliviar dor, além de outras funções, a partir da ligação pós-sináptica com receptores opioides Mu, Kappa e Delta. A estimulação do receptor Mu1 induz analgesia, euforia e serenidade, enquanto a estimulação do Mu2 tem a capacidade de causar depressão respiratória e sedação, sendo ambos encontrados no tronco encefálico e tálamo medial.

Os receptores Kappa, localizados no sistema límbico, tronco encefálico e medula espinhal, estão associados a analgesia espinhal, disforia, dispneia, depressão respiratória e sedação. Por fim, os receptores Delta ainda estão sendo estudados, no entanto acredita-se que sejam responsáveis pela disforia e psicotomimética (STAHL SM, 2022; TRESKOT AM, et al., 2008). Após a entrada da droga na corrente sanguínea, essa ultrapassa a barreira hematoencefálica e liga-se aos receptores opioides, desencadeando

um efeito cascata intracelular que termina na inibição do AMP cíclico. Tal mecanismo impede a liberação de substâncias pelas fibras nociceptivas, induzindo analgesia, porém, em altas doses, pode diminuir a atividade rítmica neuronal do nervo frênico, iniciando uma respiração superficial, lenta e irregular devido a menor atividade diafragmática. Isso aumenta a pressão parcial de CO₂ (PaCO₂) no sangue, ocasionando a temida depressão respiratória e eventual apneia.

Para mais, os opioides também são capazes de causar rigidez muscular e inibir quimiorreceptores centrais e periféricos, diminuindo também os reflexos ventilatórios hipercápnicos e hipoxêmicos (TRESKOT AM, et al., 2008; ALGERA MH, et al., 2019; SKOLNICK P, 2022; BATEMAN JT, et al., 2021). A diminuição de frequência respiratória por redução do drive respiratório à nível central leva a uma menor da pressão parcial de O₂ (PaO₂), iniciando um processo de hipoxemia tecidual, com liberação de radicais livres e citocinas inflamatórias.

A menor concentração de oxigênio cerebral inicia um quadro grave que pode evoluir desde desorientação até convulsões, paralisia temporária, coma e isquemia. Tais efeitos causados pelo uso abusivo de opioides podem resultar em danos cognitivos permanentes (BAUD FJ, 2009). É importante mencionar que a depressão respiratória causada pela intoxicação por opioides está intimamente ligada à concentração de substância presente no organismo do paciente, ou seja, quanto maior a concentração de opioides, maior o risco de apneia.

Para mais, como descrito por Skolnick, 2022, características fisiológicas pré-existent, como doença pulmonar obstrutiva crônica, farmacocinética e farmacodinâmica da droga podem aumentar ou diminuir a probabilidade de apneia nesses pacientes. Opioides como a buprenorfina tem menor capacidade de causar depressão respiratória quando comparado à morfina ou heroína, mesmo em doses próximas à Dose Letal 50 (LD50) (ALGERA MH, et al., 2019; BATEMAN JT, et al., 2021; BAUD FJ, 2009).

Receptores opioides são capazes de se adaptar rapidamente à administração exógena de opioides, aumentando o índice de tolerância dos pacientes. No entanto, essa capacidade também permite que doses mais altas de opioides sejam administradas aos pacientes, se aplicadas de forma gradual e lenta, a fim de permitir que os quimiorreceptores percebam o aumento progressivo da PaCO₂ e iniciem compensação (BATEMAN JT, et al., 2021).

Quadro Clínico e Diagnóstico

Para o Diagnóstico Clínico em pacientes com intoxicação, em primeiro plano, é necessário considerar o histórico clínico. Segundo o estudo realizado pelo artigo "Opioid related adverse drug reactions in patients visiting the emergency division of a tertiary hospital), as causas para o uso da medicação incluem: a dor aguda e crônica, tratadas com opioides fracos (45,3% e 42,8%, respectivamente). Já na dor crônica não relacionada ao câncer (44,2%), os opioides fortes foram os mais utilizados, seguidos por terapia de substituição (18,5%), dor relacionada ao câncer (15,2%) e dor aguda (10,1%).

Ademais, a falta de alívio da dor (dor que não responde ao tratamento farmacológico implementado) foi relacionada como uma causa contribuinte das visitas ao serviço de emergência (BATEMAN JT, et al., 2021). Além da história pregressa, a síndrome de intoxicação por opioides é representada clinicamente por sintomas típicos. Nela, manifestam-se, principalmente, a depressão respiratória, a sedação e a mioclonia. Em condições mais leves de intoxicação, pode-se apresentar tontura, vômitos, constipação e prurido.

Nesse contexto, considerando o mecanismo de ação dos opioides, destacando a inibição dos quimiorreceptores do sistema nervoso central e a inibição dos nervos motores, os sinais e sintomas resultam predominantemente nos aparelhos respiratório e neurológico (PASHA AK, et al., 2020). Em vista do sistema respiratório, é esperado encontrar déficit na mecânica respiratória, instaurado com depressão da frequência, mudança do ritmo e da amplitude, o que provoca hipóxia e hipercapnia.

A variabilidade da respiração frequentemente aparece com menos intensidade e, curiosamente, pode ser um melhor preditor da gravidade da depressão respiratória induzida por opioides do que a frequência respiratória. Outrossim, o efeito inibidor dos reflexos protetores das vias aéreas superiores, incluindo a

deglutição e tosse, aumentam o risco de aspiração e posterior piora clínica (BATEMAN JT, et al., 2021). As alterações provocadas no sistema nervoso central também afetam diretamente os sintomas das vias aéreas, visto que o tronco encefálico participa dos mecanismos envolvidos no ritmo respiratório. Além disso, os opioides comprometem a atividade cortical e sensorial, o que, no indivíduo sob intoxicação, corresponde a miose, redução do estado de consciência e até obnubilação, sendo imprescindível avaliar o Glasgow. (BATEMAN JT, et al., 2021).

Conduta na Emergência

A intoxicação por opioides pode ocorrer em qualquer local. Atualmente o protocolo de resposta recomendado é um processo em cinco etapas: (1) checar sinais de intoxicação por opiáceo, como inconsciência, respiração lenta ou ausente, pele fria e viscosa, e batimento cardíaco baixo ou ausente; (2) chamar o serviço de emergência médica para assegurar a assistência.

(3) administrar naloxona; (4) desobstruir as vias respiratórias para efetuar a respiração de emergência e ajudar a fornecer oxigênio ao corpo; (5) administração adicional de naloxona caso o indivíduo não recupere a consciência e a respiração. Uma estratégia adicional é a utilização de oxigênio, no entanto ele não deve ser feito como um tratamento isolado, especialmente na ausência de respiração (LEMEN PM, et al., 2024).

O principal medicamento para reverter a intoxicação é a naloxona, um antagonista semissintético, lipofílico, competitivo e não seletivo dos receptores opioides (no inglês, *μ-opioid receptor* - MOR), tendo forte afinidade por eles (SAARI TI, et al., 2024). A forma de administração da naloxona disponível são endovenosa (EV), intramuscular (IM) e *spray* intranasal (IN), sendo o tempo de concentração plasmática máxima variável de acordo com cada via de utilização.

Quando realizada na forma EV situa-se entre 2-3 minutos; de modo IM há um aumento para 10-20 minutos, já de maneira IN o pico é atingido em 15-30 minutos (BRITCH SC e WALSH SL, 2022). Quando administrada, retira os opioides dos MOR no sistema nervoso central e periférico e liga-se sem ativação, invertendo assim os efeitos desejados (analgesia) e não desejados (depressão/parada respiratória, redução do nível de consciência ou coma, miose e obstipação) do uso de opiáceos. (SAARI TI, et al., 2024; LEMEN PM, et al., 2024).

Atualmente, a *Federal Drug Administration* (FDA), aprovou a dosagem inicial de naloxona IM em 0,4 a 2 mg, podendo ser repetida até a dose máxima de 10 mg; já na sua formulação *spray* IN (genérico), está disponível na dose de 4 mg/0,1 ml (BRITCH SC e WALSH SL, 2022). Entretanto, muitos fatores determinam a quantidade de naloxona necessária para reversão do quadro, incluindo: tipo, quantidade, meia-vida e método do opioide usado, nível de tolerância, estado de saúde do paciente e via de administração da naloxona, e também pelos sintomas apresentados pelo paciente (LEMEN PM, et al., 2024, SKOLNICK P, 2022).

Em casos quando há interações com outras substâncias (estimulantes, benzodiazepínicos, álcool), altas doses são recomendadas para ter sucesso no resgate do que as doses normalmente utilizadas, principalmente, pois estas podem estar presentes e contribuem para a intoxicação (SKOLNICK P, 2022). Geralmente, as substâncias que contribuem para uma intoxicação relacionada com polifármacos são normalmente desconhecidas e os riscos da administração de naloxona são ultrapassados pelo risco de morte por depressão respiratória devido às altas doses de opiáceos (BRITCH SC e WALSH SL, 2022).

A naloxona é considerada segura e eficiente de forma generalizada, todavia é preciso ter cautela, pois um dos riscos mais comuns relacionados com sua administração é a precipitação abrupta dos opioides em pacientes fisicamente dependentes, causando sintomas de abstinência (confusão, inquietação, náuseas e vômitos), hostilidade e auto-descarga com procura de mais drogas, um padrão designado como “toxicidade comportamental” (SAARI TI, et al., 2024).

O uso ≥ 2 doses de naloxona está relacionada com aumento da incidência de sintomas de abstinência a opioides, o que pode ter implicações na utilidade/aceitabilidade da formulação de doses mais elevadas. De forma mais rara, efeitos cardiovasculares e pulmonares podem ser visualizados em pessoas que injetam altas doses de opioides ou usam estimulantes (SAARI TI, et al., 2024; BRITCH SC e WALSH SL, 2022).

Prevenção e Educação

A abordagem preventiva pré-operatória do paciente, por profissional especializado, no que se refere ao uso de opioides durante o pós-operatório para o manejo da dor, constitui um dos principais recursos de profilaxia ao uso incorreto, dependência e abuso de opioides formalmente prescritos por médicos (RUCINSKI K e COOK JL, 2020). Por outro lado, a inclusão de uma intervenção educacional específica a respeito do manejo das sobras dos medicamentos, também tem papel muito relevante para evitar o uso inadequado dessas substâncias pelo paciente, bem como a intoxicação acidental ou a adição entre os mais jovens da família (VOEPEL-LEWIS T, et al., 2022).

Adicionalmente, a abordagem multimodal e multiprofissional de protocolos alternativos complementares de analgesia e controle da dor, bem como, gerenciamento da ansiedade e das expectativas do paciente no pré e pós-operatório, colaboram para uma melhor compreensão, implementação e adesão das estratégias educativas. (RUCINSKI K e COOK JL, 2020).

Rucinski K e Cook JL (2020) conclui que os pacientes que receberam informações úteis pré-operatórias sobre a dor tiveram mais probabilidade de ter pontuações de dor mais baixas na visita de acompanhamento de 2 semanas após a cirurgia, além de maior probabilidade de usar um método não medicamentoso (como gelo) para aliviar a dor, além de melhor índice de recuperação no período de 6 meses após a cirurgia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os opioides são indispensáveis nas terapias de controle da dor moderada a intensa, entretanto, possuem diversos efeitos secundários graves como dependência química e depressão respiratória. Nesse viés, o predomínio do uso de opioides cresceu significativamente desde os anos 2000, tendo em 2018 sido responsável por 70% das mortes por uso de drogas em todo o mundo e se tornado uma questão de saúde pública. Os principais sintomas da intoxicação por opioides incluem miose, sedação, mioclonia e depressão respiratória e seu tratamento de escolha é a naloxona. Dessa forma, o manejo adequado da intoxicação por opioides na emergência tem um papel fundamental no tratamento da depressão respiratória e de seu curso fatal. Outrossim, devido aos seus efeitos psicotrópicos, o uso indevido e o abuso são particularmente perigosos sendo de suma importância as formas de prevenção tanto da dependência quanto da intoxicação por opioides. Por fim, são necessários mais estudos clínicos sobre o manejo e outros tipos de tratamento para a intoxicação por opioides.

REFERÊNCIAS

1. ALGERA MH, et al. Opioid-induced Respiratory Depression in humans: a Review of Pharmacokinetic–pharmacodynamic Modelling of Reversal. *British Journal of Anaesthesia*, 2019; 122(6): 168–179.
2. BATEMAN JT, SAUNDERS, SE, LEVITT, ES. Understanding and countering opioid-induced respiratory depression. *British Journal of Pharmacology*, 2021; 180(7): 813–828.
3. BAUD FJ. Étude du mécanisme des overdoses aux opioïdes: apport de l'expérimental à la clinique. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2009; 67(5): 353–359.
4. BLACKWOOD CA, CADET JL. The molecular neurobiology and neuropathology of opioid use disorder. *Current Research in Neurobiology*, 2021; 2(2): 100023.
5. BRITCH, SC. WALSH, SL. Treatment of opioid overdose: current approaches and recent advances. *Psychopharmacology*, 2022; 239(7): 2063-2081.
6. CAO D, et al. "Insights into the Mechanisms Underlying Opioid Use Disorder and Potential Treatment Strategies". *British Journal of Pharmacology*, 2023, 180(7): 862–878.
7. DEGENHARDT L, et al. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *The Lancet*, 2019, 394(10208): 1560-1579.
8. GOMEZESE OF, SEIJA D, VIVAS SM, et al. Recomendaciones para la prescripción segura de opioides en pacientes con historia o riesgo de abuso. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 2022; 28(6): 343-349.
9. LEMEN PM, et al. High-dose naloxone formulations are not as essential as we thought. *Harm Reduction Journal*, 2024; 21(1): 93.
10. MAIA LO, et al. Opioid use, regulation, and harms in Brazil: a comprehensive narrative overview of available data and indicators. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 2021; 16(1): 12-22.

11. PASHA AK, et al. "Substance Use Disorders: Diagnosis and Management for Hospitalists." *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 2020; 10(2): 117–126.
12. RIBERO OFG, et al. Recomendaciones para la prescripción segura de opioides en pacientes con historia o riesgo de abuso. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 2021; 28: 343–49.
13. RUCINSKI K, COOK JL. Effects of preoperative opioid education on postoperative opioid use and pain management in orthopaedics: a systematic review. *Journal of orthopaedics*, 2020; 20: 154-159.
14. SAARI TI, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Naloxone. *Clinical Pharmacokinetics*, 2024; 63(4): 397-422.
15. SKOLNICK P. Treatment of overdose in the synthetic opioid era. *Pharmacology & Therapeutics*, 2022; 233: 108019.
16. STAHL SM. *Stahl psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas*. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2022.
17. TRECOT AM, et al. Opioid pharmacology. *Pain Physician*, 2008; 11: 133-153.
18. VAN DRAANEN J, et al. Socioeconomic marginalization and opioid-related overdose: A systematic review. *Drug and Alcohol Dependence*, 2020; 214: 108127.
19. VOEPEL-LEWIS T, et al. A risk education program decreases leftover prescription opioid retention: an RCT. *American journal of preventive medicine*, 2022; 63(4): 564-573.