



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Medicina Paliativa**

MARIANA FERNANDES ROSALINO NUSS

MANEJO DA DOR ONCOLÓGICA COM ANALGÉSICOS OPIOIDES

**Rio de Janeiro
2026**

MARIANA FERNANDES ROSALINO NUSS

MANEJO DA DOR ONCOLÓGICA COM ANALGÉSICOS OPIOIDES

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Medicina Paliativa.

Orientadora: Dra. Cristhiane da Silva Pinto

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2026

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB 7/ 5952

N975m Nuss, Mariana Fernandes Rosalino

Manejo da dor oncológica com analgésicos opioides. / Mariana Fernandes Rosalino
Nuss. – Rio de Janeiro, 2026.
23 f. il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) – Instituto Nacional de
Câncer, Programa de Residência Médica em Medicina Paliativa, Rio de Janeiro, 2026.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cristhiane da Silva Pinto.

Revisora: Prof^a. Dr^a. Shirley Burburan.

1. Analgésicos Opioides. 2. Dor Oncológica. 3. Cuidados Paliativos. 4. Manejo
da Dor. 5. Segurança do Paciente. I. Pinto, Cristhiane da Silva (Orient.). II. Burburan,
Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 615.783

MARIANA FERNANDES ROSALINO NUSS

Manejo da dor oncológica com analgésicos opioides

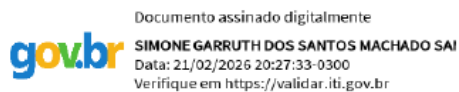
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Medicina Paliativa.

Aprovado em: 14 de Janeiro de 2026.

Examinadores:



Assinatura do Orientador



Assinatura do Avaliador

Rio de Janeiro

2026

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Neyla e Luciano, pelo amor e apoio constante e por nunca medirem esforços para que eu pudesse seguir meus sonhos, mesmo diante das dificuldades e das incertezas. Ao meu irmão, João Neto, agradeço pelo carinho e por ser fonte permanente de incentivo e força. Aos meus familiares e aos amigos de longa data, assim como àqueles que foram agregados nesta nova etapa da minha vida, deixo meu sincero agradecimento pelo acolhimento, pela compreensão e pelo suporte emocional. Aos meus colegas de profissão, aos staffs e à coordenação do curso, em especial à coordenadora, agradeço pelo companheirismo, apoio, troca de conhecimentos e incentivo contínuo ao longo dessa jornada, que foram fundamentais para meu crescimento pessoal e profissional.

Cada palavra de incentivo, cada gesto de cuidado e cada demonstração de confiança foram essenciais para que eu tivesse coragem e resiliência para continuar lutando em um ambiente totalmente diferente daquele ao qual sempre estive acostumada. Todos foram fundamentais para que eu seguisse firme no meu propósito, mas nada disso seria possível se Deus não estivesse presente e à frente, me fortalecendo e transformando desafios em crescimento e tornando essa conquista possível.

“O Senhor é quem vai adiante de ti.”

Deuteronômio 31:8

RESUMO

NUSS, Mariana Fernandes Rosalino. **Manejo da dor oncológica com analgésicos opioides**. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Medicina Paliativa) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2026.

Esta revisão aborda o manejo farmacológico da dor por meio do uso de analgésicos opioides, com foco na prática clínica segura, racional e individualizada, especialmente no contexto da dor oncológica e cuidados paliativos. Os opioides compõem uma classe essencial no tratamento da dor oncológica, devido à sua eficácia, versatilidade de vias de administração e possibilidade de titulação. Enumeram-se os principais opioides disponíveis no Brasil, expondo as indicações, farmacocinética, farmacodinâmica e critérios de elegibilidade, considerando características clínicas, comorbidades, disfunções orgânicas, idade, intensidade e tipo de dor. Abordam-se os detalhes da prescrição inicial, titulação gradual da dose e orientações sobre resgates, reforçando a necessidade de acompanhamento médico especializado. Demonstram-se estratégias práticas para ajuste de doses, conversão entre as diferentes formulações e cálculo de equianalgesia. São explicitados métodos para realização do rodízio de opioides como ferramenta fundamental diante de resposta indesejada (dor mal controlada, efeitos colaterais e toxicidade). Também são explorados os principais efeitos adversos existentes, destacando-se a constipação, além de náuseas, sedação e depressão respiratória, bem como as medidas de prevenção e manejo, reforçando a importância da profilaxia e da educação do paciente e de cuidadores/familiares. A intoxicação por esta classe medicamentosa é abordada como emergência médica, expondo seus sinais clínicos, condutas imediatas e o uso criterioso da naloxona, especialmente em pacientes em tratamento de dor, nos quais objetiva-se reverter a depressão respiratória sem perda completa da analgesia. O capítulo também aborda o Transtorno do Uso de Opioides, enfatizando sua importância clínica, os principais fatores associados, métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas baseadas em evidências, buscando conciliar o uso adequado dos fármacos visando alívio da dor com a prevenção do uso indevido. Ademais, são apresentados os principais aspectos normativos que orientam a prescrição de opioides no Brasil, enfatizando a ética e técnica profissionais na prática clínica. Conclui-se que o manejo de opioides requer assistência especializada e integrada, para obtenção do controle da dor, redução de efeitos adversos e promoção da qualidade de vida e segurança, principalmente para pacientes oncológicos em cuidados paliativos.

Palavras-chave: analgésicos opioides; dor oncológica; cuidados paliativos; manejo da dor; segurança do paciente.

ABSTRACT

NUSS, Mariana Fernandes Rosalino. **Management of cancer pain with opioid analgesics** Final paper (Medical Residency in Palliative Medicine) — Brazilian National Cancer Institute – INCA, Rio de Janeiro, 2026.

This review addresses the pharmacological management of pain through the use of opioid analgesics, focusing on safe, rational, and individualized clinical practice, especially in the context of oncological pain and palliative care. Opioids comprise an essential class in the treatment of oncological pain due to their efficacy, versatility of administration routes, and titration possibilities. The main opioids available in Brazil are listed, explaining their indications, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and eligibility criteria, considering clinical characteristics, comorbidities, organ dysfunction, age, intensity, and type of pain. Details of initial prescription, gradual dose titration, and rescue guidelines are discussed, reinforcing the need for specialized medical follow-up. Practical strategies for dose adjustment, conversion between different formulations, and calculation of equianalgesia are demonstrated. Methods for opioid rotation are explained as a fundamental tool in the face of undesirable responses (poorly controlled pain, side effects, and toxicity). The main adverse effects are also explored, highlighting constipation, as well as nausea, sedation, and respiratory depression, along with prevention and management measures, reinforcing the importance of prophylaxis and education for patients and caregivers/family members. Intoxication by this class of medication is addressed as a medical emergency, outlining its clinical signs, immediate actions, and the judicious use of naloxone, especially in patients undergoing pain management, where the goal is to reverse respiratory depression without complete loss of analgesia. The chapter also addresses Opioid Use Disorder, emphasizing its clinical importance, the main associated factors, diagnostic methods, and evidence-based therapeutic strategies, seeking to reconcile the appropriate use of drugs for pain relief with the prevention of misuse. Furthermore, the main regulatory aspects guiding opioid prescription in Brazil are presented, emphasizing professional ethics and technique in clinical practice. It concludes that opioid management requires specialized and integrated care to achieve pain control, reduce adverse effects, and promote quality of life, especially for oncology patients in palliative care.

Keywords: analgesics opioid; cancer pain; integrative palliative care; pain management; patient safety.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	METODOLOGIA.....	2
3	REVISÃO DA LITERATURA	3
3.1	<i>INDICAÇÃO.....</i>	<i>3</i>
3.2	<i>MECANISMO DE AÇÃO.....</i>	<i>4</i>
3.3	<i>PRESCRIÇÃO INICIAL E AJUSTE POSOLÓGICO</i>	<i>5</i>
3.4	<i>RODÍZIO DE OPIOIDES.....</i>	<i>11</i>
3.5	<i>EFEITOS ADVERSOS.....</i>	<i>14</i>
3.6	<i>INTOXICAÇÃO</i>	<i>14</i>
3.7	<i>TRANSTORNO DO USO DE OPIOIDES</i>	<i>16</i>
3.8	<i>RECEITAS PARA PRESCRIÇÃO DE OPIOIDES NO BRASIL.....</i>	<i>19</i>
4	CONCLUSÃO.....	20
	REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO

Os analgésicos opioides são fármacos de origem natural, semissintética ou sintética que atuam nos receptores opioides localizados no sistema nervoso central e no sistema nervoso periférico. Amplamente utilizados no tratamento da dor oncológica, no Brasil, dispomos dos seguintes opioides: codeína, tramadol, morfina, metadona, oxicodona, fentanil, buprenorfina e tapentadol¹⁻³.

Este estudo oferece uma visão voltada à prática clínica segura e racional sobre o uso de medicamentos opioides para o manejo da dor, contemplando desde os princípios que norteiam sua indicação até os aspectos práticos e clínicos de sua utilização. Serão abordados o mecanismo de ação desses fármacos, doses e ajustes necessários, bem como as estratégias de rodízio entre os opioides para otimização terapêutica. Também serão explorados os principais efeitos adversos, identificação e condutas frente à intoxicação, e as nuances do transtorno por uso de opioides.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão narrativa da literatura, tendo como objetivo elaborar um capítulo para a obra “Série: Cuidados Paliativos na Prática Clínica – Volume 3: Cuidando da dor em todas as suas dimensões”.

Visando a atualização e sistematização do conhecimento teórico e clínico acerca do manejo da dor no contexto dos cuidados paliativos, integrando evidências científicas recentes, diretrizes nacionais e internacionais e referências clássicas da área.

A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados científicas reconhecidas, incluindo artigos originais, revisões, diretrizes clínicas e documentos institucionais relevantes. Priorizou-se publicações com maior nível de evidência, atualidade e aplicabilidade clínica. A seleção do material manteve o foco na relevância temática, consistência metodológica e pertinência para a prática clínica em cuidados paliativos vinculada ao manejo da dor.

As informações obtidas foram submetidas à análise crítica de forma descritiva e integrativa, permitindo a construção de um texto com abordagem didática, fundamentação científica e aplicabilidade prática.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 INDICAÇÃO

Os opioides são analgésicos potentes indicados para o tratamento da dor aguda, subaguda ou crônica, de moderada a intensa. Destacam-se por sua segurança, múltiplas vias de administração, facilidade de titulação e eficácia em diferentes tipos de dor - nociceptiva (somática e visceral), neuropática e mista. Por essas características, são amplamente utilizados no manejo da dor associada ao câncer ou ao tratamento oncológico, tendo pouca indicação em condições não oncológicas^{4,5}.

A escolha do opioide ideal para o tratamento da dor deve levar em consideração fatores farmacológicos do medicamento, clínicos e individuais do paciente, como: propriedades farmacocinéticas, via de administração, meia-vida, perfil de efeitos adversos e toxicidade, tipo e intensidade da dor, comorbidades do paciente e custo do tratamento⁶⁻⁸.

Para fins didáticos e clínicos, iniciando pelos fármacos de menor potência, destacam-se os opioides disponíveis no Brasil e suas principais indicações. A codeína é um pró-fármaco indicado para dor moderada, geralmente em associação com analgésicos simples. O tramadol, por sua vez, com duplo mecanismo de ação, o que eleva sua potência clinicamente, é útil tanto em dor nociceptiva quanto neuropática, sendo uma opção segura, inclusive para idosos. O tapentadol, também com duplo mecanismo de ação, demonstra boa resposta em dor aguda ou crônica, moderada a intensa, com componente neuropático. Além disso, exibe um perfil de efeitos adversos mais favorável, com menor incidência de efeitos gastrointestinais em comparação aos demais opioides disponíveis⁹⁻¹¹.

Para dores intensas, a morfina é o padrão-ouro, especialmente na dor nociceptiva oncológica, mas requer cautela e ajuste rigoroso em idosos e pacientes com insuficiência renal. Como alternativa à morfina, a oxicodona destaca-se, sendo uma escolha valiosa em casos de intolerância a morfina (como sedação excessiva) ou em casos de dor visceral. É especialmente segura para idosos, desde que a função renal esteja preservada. A buprenorfina, um agonista parcial com efeito teto para depressão respiratória e efeito analgésico semelhante a morfina, é uma excelente opção para dor crônica, nociceptiva e mista, sendo particularmente indicada para

idosos e pacientes com insuficiência renal, com a vantagem de estar disponível em formulação transdérmica no Brasil. A metadona, devido à sua longa meia-vida e mecanismo de ação multimodal, costuma ser preferida para o manejo da dor neuropática crônica complexa e refratária. Por fim, o fentanil é um opioide potente e de ação rápida, sendo indicado para dor intensa e refratária, nociceptiva e mista, com uso restrito em dor não oncológica⁹⁻¹¹.

A diversidade de opioides disponíveis reflete a complexidade do sofrimento algico. Não existe um "melhor" opioide universal, mas sim o mais adequado para cada cenário clínico. Observa-se uma tendência de preferência por agentes de ação mista ou com menor impacto renal e respiratório em pacientes com comorbidades. A fluidez entre essa classe demonstra a necessidade de constante reavaliação e ajuste posológico, a fim de garantir a melhor relação risco-benefício, mantendo sempre o foco no controle sintomático e na manutenção da funcionalidade do paciente^{6,10,12,13}.

3.2 MECANISMO DE AÇÃO

Os opioides exercem seus efeitos farmacológicos por meio da ligação a receptores opioides: μ (mu), κ (kappa) e δ (delta). Esses receptores estão acoplados à proteína G e sua ativação leva à inibição da transmissão nociceptiva por diferentes mecanismos sinápticos^{3,14}.

Ao se ligarem ao receptor, os opioides provocam: (1) inibição da adenilil ciclase, resultando em menor produção de adenosina monofosfato cíclico; (2) fechamento de canais de cálcio pré-sinápticos, reduzindo a liberação de neurotransmissores como o glutamato e a substância P; (3) abertura de canais de potássio pós-sinápticos, promovendo hiperpolarização e inibição do potencial de ação neuronal^{3,14}.

Cada opioide possui um perfil específico de afinidade e ação nos subtipos de receptores. A morfina, codeína (após ser metabolizada a morfina), oxicodona e fentanil são agonistas dos receptores opioides, apresentando maior afinidade pelo subtipo μ ¹⁵. A buprenorfina é agonista parcial dos receptores μ e antagonista dos receptores κ ¹⁶. O tramadol e o tapentadol apresentam mecanismo de ação duplo. O tramadol atua como agonista dos receptores μ e inibe a recaptação de noradrenalina e serotonina (5-HT)¹⁷. O tapentadol atua como agonista dos receptores μ e inibe a recaptação de noradrenalina¹⁸. A metadona apresenta múltiplos mecanismos de ação, atuando como agonista dos receptores μ , antagonista dos receptores N-metil D-Aspartato (NMDA) e inibidora da recaptação de 5-HT e noradrenalina¹⁹.

3.3 PRESCRIÇÃO INICIAL E AJUSTE POSOLÓGICO

A determinação da dose de opioides deve ser individualizada, considerando a intensidade da dor e as condições clínicas do paciente. A dose inicial deve ser conservadora, especialmente em pacientes que estejam em uso de outros depressores do sistema nervoso central, idosos, frágeis, com comorbidades renais e/ou hepáticas. As diretrizes recomendam iniciar com os fármacos de liberação rápida, na menor dose eficaz, com avaliação minuciosa para titulação adequada. O ajuste da dose deve ser gradual, baseado na resposta clínica à analgesia, ocorrência de efeitos adversos e realização de doses extras por dor irruptiva (*breakthrough pain*), visando otimização analgésica¹³.

Em pacientes sem exposição prévia a opioides, recomenda-se iniciar com 30 mg/dia de morfina administrada por via oral (VO) ou equivalente. Em pacientes já expostos, a dose inicial deve ser adaptada ao grau de tolerância previamente desenvolvido. A titulação deve ser feita com incrementos de 25 a 50% da dose, considerando os fatores relacionados ao paciente^{10,20,21}.

Em casos de dor aguda, seu uso deve restringir-se ao menor tempo possível. Já na dor crônica é fundamental reavaliar o paciente após o início ou ajuste de dose, mantendo acompanhamento periódico para monitorar os benefícios clínicos e os potenciais riscos associados. Recomenda-se evitar aumentar ≥ 90 mg equivalentes de morfina oral por dia, ou justificar cuidadosamente tal decisão¹⁰.

O Quadro 1 apresenta os parâmetros de uso clínico dos opioides disponíveis no Brasil, abrangendo a dose inicial, as vias de administração e a necessidade de ajuste em situações de insuficiência renal e/ ou hepática.

O aumento da dose de opioides de ação longa – buprenorfina e metadona – deve ser feito com parcimônia. A buprenorfina só pode ser aumentada com segurança após 72 horas de iniciado seu uso. A metadona, por sua farmacocinética errática, deve ser aumentada idealmente após 5 dias (não menos que 3 dias).

Quadro 1 – Parâmetros de uso clínico dos opioides disponíveis no Brasil

Opioide	Dose Inicial para Dor	Vias de Administração	Ajuste para Função Renal	Ajuste para Função Hepática
Codeína Apresentação oral: comprimidos com 7,5 e 30mg – isolados ou em associação. Solução oral 3mg/ml	15 mg a cada 4 ou 6 horas (máximo de 360 mg/dia)	VO	Reduzir a dose em IR: - ClCr 10 a 50mL/min, administrar 75% da dose usual. - ClCr < 10mL/min, administrar 50% da dose usual.	Titular com cautela. Pode ser necessário redução de dose.
Tramadol Apresentação oral: comprimidos com 50 e 100mg de liberação rápida; comprimidos 50, 100 e 200mg de liberação prolongada. Solução oral – gotas - 100mg/ml. Apresentação parenteral: ampola com 50mg/mL	50 mg a cada 4 ou 6 horas (máximo de 400 mg/dia)	VO, IV, IM, SC	O intervalo entre as doses deve ser aumentado.	O intervalo entre as doses deve ser aumentado.
Morfina Apresentação oral: liberação rápida comprimidos de 10 e 30mg; liberação prolongada cápsulas de 30, 60 e 100mg; solução oral 10mg/mL ^a . Apresentação parenteral: ampola com 0,1, 0,2, 1 e 10mg/mL	5 mg VO a cada 4 horas (liberação rápida); 30mg VO a cada 12 horas (liberação prolongada)	VO, IV, IM, SC	Usar com cautela em IR moderada a grave. ^b Monitorar efeitos e titular lentamente. Evitar formulação de liberação prolongada em IR grave.	Usar com cautela. Monitorar efeitos e titular lentamente. Reduzir a dose em pacientes com cirrose.

Metadona Apresentação oral: comprimidos de 5 e 10mg. Apresentação parenteral: ampola com 10mg/mL	2,5 mg VO a cada 6, 8 ou 12 horas	VO, IM, SC	Usar com cautela. A meia-vida pode ser prolongada. Recomenda-se intervalos posológicos maiores. Monitorar efeitos e titular lentamente.	Usar com cautela. Monitorar efeitos e titular lentamente.
Oxicodona Apresentação oral: comprimidos de liberação prolongada com 10, 20 e 40mg	10 mg a cada 12 horas	VO	Administrar 50% da dose usual em IR moderada a grave. Monitorar efeitos e titular lentamente.	Administrar 50% da dose usual em insuficiência hepática. Monitorar efeitos e titular lentamente.
Fentanil Apresentação parenteral: ampola como 50mcg/mL. Apresentação orodispersível: comprimidos com 100, 200 e 400mcg	0,5 a 2 mcg/kg/hora IV em infusão contínua. Comprimidos orodispersíveis para uso exclusivo em dor irruptiva (<i>breakthrough pain</i>)	IV, IM, SC, transdérmica ^c , intratecal, epidural, transmucosa oral	Reduzir a dose em IR. - ClCr 10 a 50mL/min, administrar 75% da dose usual. - ClCr < 10mL/min, administrar 50% da dose usual.	Usar com cautela em hepatopatia avançada.
Buprenorfina Apresentação: adesivos com 5, 10, 20, 35, 52,5 e 70mcg/h	5 mg = 5 mcg/hora com troca a cada 7 dias ^d	transdérmica	Sem necessidade de ajuste na IR.	Usar com cautela em insuficiência hepática grave e considerar terapia alternativa.
Tapentadol Apresentação oral: comprimidos de 50, 100, 150, 200 e 250mg	50 mg a cada 4 ou 6 horas	VO	Evitar se ClCr < 30 mL/min devido à falta de dados de segurança e possível acúmulo de metabólitos.	Reduzir a dose. - Administrar 50% da dose total diária em insuficiência hepática moderada e monitorar rigorosamente. - Contraindicado em insuficiência hepática moderada a grave .

Legenda: ClCr: *clearance* de creatinina; IM: intramuscular; IR: insuficiência renal; IV: intravenoso; SC: subcutâneo; TD: transdérmico; VO: via oral. ^a 32 gotas de morfina solução oral contêm 10mg de morfina. ^b Há divergência na literatura quanto ao ajuste da morfina em pacientes com insuficiência renal. No Hospital do Câncer IV (HC IV) adota-se a seguinte prática: 75% da dose usual em ClCr 10 a 50mL/min e 50% da dose usual em ClCr < 10mL/min. ^c Ressalta-se que durante a elaboração desta obra, a produção de fentanil para uso TD encontrava-se suspensa no território brasileiro por opção da indústria farmacêutica. ^d Adesivos com frequência de troca a cada 7 dias possuem apresentação de 5, 10 e 20mg, liberam respectivamente 5, 10 e 20mcg/h. Adesivos a serem trocados a cada 4 dias possuem apresentação de 20mg (libera 35mcg/h), 30mg (52,5mcg/h) e 40mg (70mcg/h).
 Fonte: Adaptado de Santos *et al.*, 2023; Mercadante, 2009; Davis *et al.*, 2025; NCCN, 2025.

3.3.1 Prescrição da dose de resgate e titulação de morfina administrada por via oral

Cabe salientar que se faz necessária a prescrição de dose extra de medicamento que possa ser usada em caso de dor irruptiva ou exacerbação da dor basal. Essa medicação precisa ser de meia-vida curta e rápido início de ação, mesmo que não seja o opioide de uso regular do paciente. Uma maneira simples de determinar a dose de resgate é o cálculo de 10% a 20% da dose diária total regular do opioide, lembrando das conversões que se fizerem necessárias. Sendo a morfina a principal opção no Brasil⁹.

O manejo eficaz da dor demanda a titulação da dose do opioide de liberação rápida. A dose basal deve ser ajustada a cada 24 horas, até que se obtenha controle algico adequado, mantendo-se efeitos adversos em níveis toleráveis.

A seguir orientamos, de maneira prática, como realizar o cálculo e prescrição da dose de resgate a partir de uma dose de morfina 10 mg por via oral, a cada 4 horas:

- 1) **Cálculo da dose total em 24h:** multiplicar a dose de liberação regular pela frequência posológica em 24 horas. Exemplo: 10 mg x 6 doses em um dia (4/4 horas) = **60 mg/ dia**.
- 2) **Cálculo da dose de resgate:** 10 a 20% da dose total de 24 horas. Exemplo: 10% de 60 mg = **6 mg**.
- 3) **Prescrição do resgate:** morfina 6 mg por via oral, a cada 1 hora, se dor. Observação: Aproximar a dose caso a apresentação utilizada seja em comprimido, devido a impossibilidade de múltiplos fracionamentos.

A morfina de liberação rápida é o opioide de escolha para uso como resgate de outros opioide de liberação lenta, como metadona e buprenorfina. Para tal, deve ser calculada a dose equipotente de morfina oral (vide Quadro 4) e prescrever 10 a 20% como resgate (atentar para conversão de morfina oral para venosa caso a prescrição

seja de morfina venosa). O Quadro 2 demonstra os pilares da avaliação clínica e os critérios para análise.

Quadro 2 – Pilares da avaliação clínica após 24 horas

Pilar de avaliação	Crítérios de análise
Controle da dor na últimas 24 horas	Bom: EVN I a 3 Parcial: EVN 4 a 6. Insuficiente: EVN ≥ 7 .
Efeitos adversos	Sonolência, náuseas, constipação, confusão, miose, depressão respiratória.
Uso de resgate	Uso de mais de 3 doses em 24 horas indica dose basal insuficiente.

Legendas: EVN: Escala Verbal Numérica.

Fonte: Adaptado de Portenoy & Lesage, 1999; WHO, 2019; Davis *et al.*, 2025; NCCN, 2025.

O Quadro 3 demonstra como realizar a titulação da dose de morfina de acordo com a resposta clínica, possíveis efeitos adversos apresentados e a utilização de dose de resgate.

Quadro 3 – Cenários de ajuste posológico de acordo com a resposta analgésica obtida, efeitos adversos apresentados e uso de dose de resgate.

Cenário Clínico	Orientação	Exemplo prático: uso morfina 10mg VO a cada 4 horas
Dor bem controlada (EVN ≤ 3) e sem efeitos adversos limitantes	Manter dose atual. Reavaliar em 48 a 72 horas.	Manter morfina 10 mg VO a cada 4 horas.
Dor parcialmente controlada (EVN 4 a 6)	Aumentar a dose basal em 25 a 50% ou calcular pelo uso de resgates.	Aumentar para morfina 15 mg VO a cada 4 horas. ^a
Dor intensa persistente (EVN ≥ 7)	Aumentar a dose basal em 50 a 100% ou calcular pelo uso de resgates.	Aumentar para morfina 20 mg VO a cada 4 horas.

Efeitos adversos leves (Náusea, sonolência discreta)	Manter dose. Tratar o sintoma (ex: antiemético).	Manter morfina 10 mg VO a cada 4 horas e prescrever antiemético.
Efeitos adversos moderados ou graves	Reduzir a dose em 25 a 50% ou avaliar necessidade de rotação de opioide.	Reduzir para morfina 5 mg VO a cada 4 horas.
Uso de 3 ou mais doses de resgate em 24 horas	Recalcular e aumentar a dose basal	

Nota: ^a opção por 15mg e não 13mg pela possibilidade de manutenção de comprimidos por via oral. Se uso de solução oral, poderia haver aumento para 13mg a cada 4 horas. Legendas: EVN: Escala Verbal Numérica; VO: via oral.

Adaptado de Portenoy & Lesage, 1999; WHO, 2019; Davis *et al*, 2019; NCCN, 2025.

Após a estabilização da dor (dose eficaz sem efeitos adversos limitantes), o regime pode ser convertido para uma formulação de liberação prolongada (LP) ou controlada (LC), a fim de facilitar a adesão e o conforto do paciente.

3.3.2 Conversão de morfina de liberação regular para liberação prolongada: demonstração prática

- 1) **Cálculo da dose total em 24h:** somar todas as doses de liberação rápida (basal + resgates utilizados).
- 2) **Conversão para LC:** dividir a dose total por 2 (devido a posologia a cada 12 horas). Exemplo: 60mg de morfina oral por dia dividido por 2 = 30mg. Prescrever morfina LC 30 mg por via oral a cada 12 horas.
- 3) **Manter resgate com morfina de liberação rápida:** o resgate deve ser mantido, correspondendo a 10% a 20% da dose total em 24 horas. Exemplo: morfina liberação rápida 6mg por via oral, com intervalo mínimo de 1 hora, em caso de dor. Observação: Aproximar a dose caso a apresentação utilizada seja em comprimido, devido a impossibilidade de múltiplos fracionamentos.
- 4) **Reavaliação:** reavaliar a cada 48 horas nas primeiras semanas para garantir que a conversão foi eficaz.

3.4 RODÍZIO DE OPIOIDES

O rodízio de opioides é uma estratégia crucial no arsenal terapêutico da dor crônica, consistindo na substituição de um opioide por outro para otimizar a analgesia e minimizar a toxicidade. Sua indicação surge em três cenários principais: analgesia insuficiente, mesmo após a titulação da dose; efeitos adversos intoleráveis; ou risco aumentado de toxicidade, geralmente devido ao acúmulo de metabólitos em pacientes com disfunção renal^{11,21}.

Por se tratar de um procedimento complexo, a decisão de rotacionar deve ser rigorosamente individualizada. É mandatório considerar as variáveis intrínsecas do paciente, como a idade, a função hepática e renal, as comorbidades presentes e o histórico de exposição prévia aos opioides¹¹.

A execução técnica exige extremo rigor e segurança, começando pelo cálculo da dose de equipotência analgésica entre os dois fármacos. Este cálculo deve, obrigatoriamente, ser acompanhado de um ajuste de segurança (geralmente uma **redução de 25% a 50% na dose do novo opioide**). Esta redução é essencial para compensar uma possível tolerância cruzada incompleta entre os opioides, prevenindo a ocorrência de superdosagem com o novo medicamento e, conseqüentemente, toxicidades como sedação excessiva ou depressão respiratória¹¹.

Os opioides variam significativamente em sua potência analgésica. A equipotência analgésica de morfina oral (EMO) é uma medida padronizada que possibilita a comparação entre diferentes opioides em relação à morfina, permitindo a realização de conversões equipotentes na prática clínica²⁰. Em síntese, a EMO representa uma ferramenta fundamental para a condução segura e eficaz da terapia com opioides, ao viabilizar a expressão da potência relativa desses fármacos em uma unidade de referência comum²⁵. O Quadro 4 apresenta a correspondência equipotência analgésica entre os medicamentos abordados.

Quadro 4 – Equipotência analgésica entre opioides

Opioide	Via	Dose	Equivalente de morfina oral (EMO) ^a	Fator de conversão para EMO
Morfina	VO	30 mg	30 mg	-
Morfina	IV	10 mg	30 mg	3
Codeína ^b	VO	200 mg	30 mg	0,15
Tramadol ^b	VO/IV	300 mg	30 mg	0,1
Oxicodona	VO	20 mg	30 mg	1,5
Fentanil	IV	0,1 mg	30 mg	300
Tapentadol	VO	100 mg	30 mg	0,3
Buprenorfina	TD	Adesivos com frequência de troca a cada 7 dias: 5mg: libera 5mcg/h = 120mcg/24h 10mg: libera 10mcg/h=240mcg/24h 20mg: libera 20mcg/h=480mcg/24h Adesivos com frequência de troca a cada 4 dias: 20mg: libera 35mcg/h=840mcg/24h 30mg: libera 52,5mcg/h=1260mcg/24h 40mg: libera 70mcg/h=1680mcg/24h	12mg/24h 24mg/24h 48mg/24h 84mg/24h 126mg/24h 168mg/24h	0,01

Nota: ^a Atentar que após definida a dose EMO, a dose prescrita deve ser reduzida em 25 a 50% por segurança. ^b na rotação do opioide fraco para forte, pode ser usada dose inicial semelhante a pacientes virgem de opioide. Legenda: VO: via oral; IV: intravenoso; IM: intramuscular; EMO: equivalente de morfina oral; TD: transdérmico.

Adaptado de Davis *et al*, 2019; Friedman & Nabong, 2020; Paice *et al.*, 2023; NCCN, 2025.

Devido à sua meia-vida prolongada, à farmacocinética não linear e variabilidade interindividual, a metadona requer precaução, pois seu uso indevido pode resultar em acúmulo plasmático e risco aumentado de toxicidade²⁶. O Quadro 5 explicita as recomendações para a conversão de morfina oral em metadona oral.

Alguns protocolos sugerem que, ao converter metadona oral para via parenteral, a dose deve ser reduzida em aproximadamente 50%, assumindo uma equivalência oral:parenteral de aproximadamente 2:1, devido à biodisponibilidade

variável do medicamento. No entanto, ainda é questionável, o que corrobora o acompanhamento clínico rigoroso para ajuste de doses^{7,8,27}.

Quadro 5 – Equipotência analgésica entre morfina e metadona.

Dose diária total de morfina oral	Recomendação para metadona oral	Exemplo
< 60 mg/dia	Iniciar com no máximo 7,5 mg/dia	2,5 mg de metadona oral a cada 8 horas
60 – 199 mg/dia e idade < 65 anos	Usar conversão 10:1	100 mg de morfina oral por dia = 10 mg de metadona oral por dia (5mg de metadona oral a cada 12 horas)
≥ 200 mg/dia e/ou idade ≥ 65 anos	Usar conversão 20:1	200 mg de morfina oral = 10 mg metadona oral por dia (5mg de metadona oral a cada 12 horas)

Adaptado de Mercadante, 2009; Knotkova, 2021; Davis *et al.*, 2025; NCCN, 2025.

3.4.1 Rodízio de morfina de liberação regular administrada por via oral para metadona por via oral: demonstração prática

- 1) **Prescrição:** morfina 5 mg por via oral, a cada 4 horas.
- 2) **Cálculo da dose total de morfina em 24h:** multiplicar a dose de liberação regular pela frequência posológica em 24 horas. Exemplo: 5 mg x 6 doses em um dia (4/4 horas) = **30 mg/dia**.
- 3) **Rodízio para metadona:** de acordo com o quadro 5 a recomendação é de até **7,5 mg de metadona oral por dia**.
- 4) **Redução de 25% a 50% da dose:** de acordo com a recomendação devido a possibilidade de tolerância cruzada incompleta entre os opioides. Exemplo: 7,5 mg de metadona oral/ dia - 25% = **5,6 mg/ dia de metadona oral**.
- 5) **Ajuste de acordo com a apresentação do comprimido disponível no mercado brasileiro:** faz-se necessário ajuste prático para 5 mg/ dia de metadona oral.
- 6) **Prescrição:** metadona 2,5 mg por via oral, a cada 12 horas.

3.4.2 Orientações adicionais sobre a conversão de morfina para metadona e titulação de dose da metadona ^{8,11,12,26}.

- Não exceder 30–40 mg/dia, independentemente da dose do opioide anterior.
- O rodízio deve ser supervisionado, pois há variabilidade individual considerável em farmacocinética e resposta analgésica.
- Só iniciar a titulação (aumento) da dose de metadona após 3 dias de rodízio.
- Após 3 a 5 dias → aumentar **no máximo** 5 mg por dose a cada 5 dias.
- Caso persistam sintomas dolorosos, a dose pode ser aumentada em 30–50%, sempre com intervalo mínimo de 5 dias entre os ajustes.

3.5 EFEITOS ADVERSOS

Os opioides estão associados à ocorrência de reações adversas cuja frequência e gravidade dependem do fármaco empregado, da dose administrada e das características individuais do paciente²⁸. A **constipação** induzida por opioides é a reação adversa mais prevalente, com incidência relatada entre 15% e 81%. Entre os demais efeitos comumente observados destacam-se náuseas, vômitos, sonolência e sedação, frequentemente relacionados à ação central desses agentes. Outros possíveis efeitos adversos incluem: boca seca, vertigem, delírio, prurido, retenção urinária, hipotensão, alterações no ritmo cardíaco e fadiga³⁰. A depressão respiratória é considerada o efeito mais grave e potencialmente fatal³¹.

O uso prolongado desses medicamentos pode resultar em tolerância, dependência física, dependência psíquica e em alguns casos, hiperalgesia induzida por opioides - um aumento paradoxal da sensibilidade à dor, que requer abordagens de manejo específicas, como o rodízio de opioides ou a redução gradual da dose³².

O manejo dos efeitos adversos, e quando possível profilaxia (destaque para a constipação), é crucial para garantir a segurança do paciente e a adesão ao tratamento²⁸.

3.6 INTOXICAÇÃO

A intoxicação por opioides ocorre quando um indivíduo ingere uma quantidade excessiva, seja de forma acidental (erro de prescrição, erro de administração), por uso

indevido (quando não tem a indicação dessa medicação) ou por abuso deliberado^{33,34}. A educação de pacientes e seus familiares sobre os sinais de overdose é vital para a redução dos riscos²⁰.

3.6.1 *Sintomas da intoxicação por opioides*

Os sinais de intoxicação por opioides variam de acordo com a gravidade e o tipo de opioide utilizado. Os sintomas mais comuns incluem:

- Miose: bilateral, foto reage e simétrica.
- Vertigem e confusão mental.
- Náuseas e vômitos.
- Bradicardia
- Hipotensão
- Sonolência extrema, torpor, coma.
- Respiração lenta e superficial ou ausente: Este é o sinal mais grave e pode ser fatal³¹.

3.6.2 *Tratamento da intoxicação por opioides*

A intoxicação por opioides é uma emergência médica e requer atendimento imediato. O tratamento principal envolve:

- **Suporte ventilatório:** em casos graves, pode ser necessário intubar o paciente e fornecer ventilação artificial para garantir a oxigenação adequada até a reversão do quadro.
- **Suporte geral:** monitoramento dos sinais vitais, correção da hipotensão e manejo de outras complicações que possam surgir.
- **Naloxona:** medicamento antagonista de opioides que reverte rapidamente os efeitos tóxicos no organismo, especialmente a depressão respiratória e a inconsciência. Pode ser administrada por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. Muitas vezes, são necessárias múltiplas doses, principalmente quando o opioide gerador da intoxicação possui meia vida longa. A dose para adultos é geralmente 0,2 mg a 2 mg por via intravenosa, podendo repetir a cada 2-3 minutos até obter melhora na respiração e nível de consciência. Se não houver resposta após

a dose máxima (geralmente 10 mg), outras causas para a depressão respiratória ou coma devem ser consideradas (como co-intoxicação por outras drogas).

Após a administração da naloxona o paciente deve ser rigorosamente monitorado por dois motivos principais:

- **Recorrência da intoxicação:** a meia-vida da naloxona é tipicamente mais curta (cerca de 30 a 80 minutos) do que a da maioria dos opioides. Isso significa que, após o efeito da naloxona passar, o opioide original ainda pode estar ativo, levando ao retorno da depressão respiratória e coma. Pode ser necessário doses repetidas ou infusão contínua de naloxona.

- **Síndrome da abstinência:** em pacientes dependentes, a naloxona bloqueia rapidamente os receptores opioides, induzindo uma abstinência intensa (caracterizada por náuseas, vômitos, dor, taquicardia e sudorese) que, embora geralmente não seja fatal, é extremamente desconfortável e pode levar a complicações secundárias^{33,34}.

Uma questão importante deve ser considerada na intoxicação por opioide: **ao reverter o efeito danoso e a gravidade do quadro, reverte-se também o efeito analgésico**, o que não é desejado. Por este fato, em caso de uso de opioide por dor - especialmente em quadros com dor de difícil controle, o **uso de naloxona é restrito a quadros de risco respiratório**, quando a frequência respiratória estiver em 8 ou menos incursões respiratórias por minuto, e com dose suficiente apenas para reverter a depressão respiratória (em geral 0,04 a 0,2mg), mantendo o efeito analgésico. Pela meia vida da naloxona ser em geral menor que dos opioides, é possível que seja necessário repetir. Redução das doses subsequentes do opioide é necessária para reversão da intoxicação sem perda da analgesia eficaz. Para morfina, uma alternativa é suprimir a dose seguinte e reduzir em 50% as doses posteriores^{32,33,34}.

3.7 TRANSTORNO DO USO DE OPIOIDES

O Transtorno do Uso de Opioides (TUO) é um transtorno crônico recidivante caracterizado por um padrão problemático de uso de opioides que leva a comprometimento ou sofrimento clinicamente significativo³⁵.

O cenário atual de crescimento do TUO é multifatorial, impulsionado pela convergência de fatores médicos, sociais e econômicos, destacando-se:

- Prescrição excessiva de opioides (contexto global): a principal raiz da crise foi a agressiva e, muitas vezes, inadequada prescrição de analgésicos opioides para o tratamento de dores crônicas não oncológicas, a partir do final do século XX. O uso prolongado desses medicamentos, mesmo em doses corretas, levou ao desenvolvimento de tolerância e dependência física em uma ampla parcela da população. Tal fato exige do prescritor muito critério para o início do uso de opioides.

- Transição do uso prescrito para o ilegal: com a dependência estabelecida, muitos indivíduos migram do uso de medicamentos prescritos para a busca de opioides mais baratos e acessíveis no mercado ilegal, como a heroína e, mais recentemente, o fentanil (opioide sintético extremamente potente e letal), elevando drasticamente o risco de overdose fatal.

- Maior potência e disponibilidade de opioides sintéticos: a disseminação de opioides sintéticos ilícitos, notavelmente o fentanil e seus análogos, que são significativamente mais potentes que a heroína, aumentou exponencialmente o risco de overdose inadvertida.

- Fatores de vulnerabilidade pessoal: a predisposição genética, a coexistência de outros transtornos psiquiátricos (como depressão e ansiedade) e fatores psicossociais (como trauma, estresse crônico e baixo suporte social) aumentam a vulnerabilidade de um indivíduo ao desenvolvimento do transtorno após a exposição inicial aos opioides.

Inicialmente impulsionado pela ativação de neurocircuitos de recompensa cerebral, o TUO progressivamente envolve neurocircuitos anti-recompensa que promovem estados emocionais adversos e aumentam o risco de recaída. O diagnóstico é estabelecido através dos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM-5), que requer a presença de pelo menos dois de onze critérios específicos relacionados ao uso problemático de opioides, incluindo tolerância, síndrome de abstinência, uso em quantidades maiores ou por períodos mais longos que o pretendido, e comprometimento significativo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes da vida³⁵.

A magnitude epidemiológica do TUO constitui uma preocupação global de saúde pública, com estimativas indicando que 26,8 milhões de pessoas viviam com este transtorno mundialmente em 2016. O impacto em termos de mortalidade é devastador, com mais de 100.000 mortes anuais por overdose de opioides globalmente, incluindo mais de 47.000 nos Estados Unidos apenas em 2017³⁵. A

complexidade clínica do TUO é amplificada pela alta prevalência de comorbidades psiquiátricas, com estudos demonstrando que 59,5% das pessoas com TUO apresentam transtornos comórbidos de uso de substâncias não-opioides no momento, enquanto 72,0% experimentaram algum transtorno comórbido de uso de substâncias ao longo da vida. Entre as comorbidades mais frequentes destacam-se o transtorno do uso de cocaína (30,5%), álcool (27,1%), cannabis (22,7%) e sedativos (16,1%)^{35,36}.

O tratamento baseado em evidências para o TUO fundamenta-se primariamente no tratamento assistido por medicação, o qual demonstrou eficácia superior em comparação ao placebo ou ausência de medicação. As três principais medicações aprovadas incluem metadona, buprenorfina e naltrexona, cada uma com mecanismos de ação distintos e perfis específicos de eficácia. Estudos demonstram que a metadona está associada a melhores taxas de retenção em comparação à buprenorfina e naloxona, embora ambas sejam significativamente superior ao placebo. As taxas de retenção no tratamento apresentam considerável variabilidade, oscilando entre 19% e 94% aos três meses, 46% e 92% aos quatro meses, 3% e 88% aos seis meses e 37% e 91% aos doze meses de seguimento em ensaios clínicos randomizados. Esta variabilidade reflete a complexidade multifatorial que influencia a adesão ao tratamento, incluindo características individuais dos pacientes, tipo de medicação utilizada e fatores psicossociais associados^{37,38}.

As abordagens terapêuticas complementares têm demonstrado potencial promissor na otimização dos resultados do tratamento do TUO. Intervenções inovadoras como o *Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement* (MORE) têm mostrado eficácia quando implementadas em combinação com psicoterapia, terapia cognitivo-comportamental e tratamentos convencionais de dependência, oferecendo uma abordagem integrativa para o manejo da dor crônica, uso de opioides e dependência³⁹. A integração de abordagens farmacológicas e psicossociais representa a direção contemporânea mais promissora para o tratamento abrangente do TUO.

O prognóstico do TUO, embora desafiador, oferece perspectivas otimistas quando o tratamento adequado é implementado. A recuperação bem-sucedida é possível, embora persista uma propensão à recaída que requer vigilância contínua e suporte de longo prazo. A natureza crônica do transtorno demanda uma abordagem terapêutica sustentada, similar ao manejo de outras condições médicas crônicas^{35,37}. As evidências científicas atuais enfatizam a importância de tratamentos

individualizados que considerem as características específicas de cada paciente, incluindo comorbidades psiquiátricas, histórico de uso de substâncias e fatores psicossociais^{36,38}. A pesquisa contínua permanece fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, incluindo investigações sobre combinações medicamentosas, duração ótima do tratamento e integração mais efetiva de intervenções psicossociais³⁷.

3.8 RECEITAS PARA PRESCRIÇÃO DE OPIOIDES NO BRASIL

No Brasil, a prescrição de opioides é regulamentada pela Portaria nº 344/1998, recentemente atualizada pela RDC nº 784/2023. Os opioides como, morfina, metadona, fentanil e tapentadol, exigem Notificação de Receita A (talonário amarelo). Já os medicamentos opioides sujeitos a prescrição em Receita de Controle Especial (branca), em duas vias são:

- Preparações medicamentosas na forma farmacêutica de comprimidos de liberação controlada à base de oxicodona, contendo até 40 mg dessa substância, por unidade posológica.
- Preparações medicamentosas na forma de adesivos transdérmicos contendo buprenorfina em matriz polimérica adesiva, ou seja, sem reservatório de substância ativa.
- Preparações à base de codeína e tramadol, inclusive quando associados a mais componentes, em que a quantidade não exceda 100 mg do opioide por unidade posológica.

Uma prescrição é considerada elegível (ou válida) quando cumpre todos os critérios formais, técnicos e legais estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O cumprimento dessas exigências garante acesso seguro e adequado ao tratamento^{23,24}.

4 CONCLUSÃO

O uso de opioides no manejo da dor continua sendo um componente essencial da prática clínica, especialmente em cenários de dor associada ao câncer moderada a intensa. A prescrição segura e eficaz desses fármacos requer compreensão detalhada de suas propriedades farmacológicas, das relações de equivalência entre agentes e vias de administração, bem como atenção às particularidades de cada paciente.

O manejo adequado dos efeitos adversos, a prevenção de complicações e o monitoramento contínuo da resposta terapêutica são responsabilidades compartilhadas por toda a equipe multiprofissional. A integração entre médicos, enfermeiros, farmacêuticos e outros profissionais de saúde é fundamental para assegurar o uso racional dos opioides, promovendo alívio efetivo da dor, qualidade de vida e segurança ao paciente. Assim, o conhecimento técnico aliado à abordagem empática e interdisciplinar constitui o alicerce para uma terapêutica analgésica ética e eficiente.

REFERÊNCIAS

1. ABDEL SHAHEED, C. *et al.* Opioid analgesics for nociceptive cancer pain: A comprehensive review. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 74, n. 3, p. 286-313, 2024.
2. FRIEDMAN, A.; NABONG, L. Opioids: Pharmacology, physiology, and clinical implications in pain medicine. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, v. 31, n. 2, p. 289–303, 2020.
3. GOODMAN, L. S. *et al.* Analgésicos opioides e antagonistas. In: BRUNTON, L. L. *et al.* (ed.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. cap. 18.
4. BROZOVIĆ, G. *et al.* Cancer pain and therapy. **Acta Clinica Croatica**, v. 61, supl. 2, p. 103, 2022.
5. PAICE, J. A. *et al.* Use of opioids for adults with pain from cancer or cancer treatment: ASCO guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 41, n. 4, p. 914-930, 2023.
6. BRUERA, E.; HIGGINSON, I. J.; VON GUNTEN, C. F.; MORITA, T. (eds.). **Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care**. 3. ed. Boca Raton: CRC Press, 2021.
7. KALSO, E. Oxycodone. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 29, supl. 5, p. 47–56, 2005.
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents**. Genebra: WHO, 2019.
9. SANTOS, C. L.; ALMEIDA, G. R.; COSTA, E. L. Equivalência e titulação de opioides: revisão crítica das principais tabelas de conversão. **Revista Dor**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 14–27, 2023.
10. MERCADANTE, S. Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 38, n. 3, p. 396–408, 2009.
11. DAVIS, M. P. *et al.* Opioid conversion in adults with cancer: MASCC-ASCO-AAHPM-HPNA-NICSO guideline. **Supportive Care in Cancer**, v. 33, n. 3, p. 243, 2025.
12. KNOTKOVA, H.; PALLAZZOLI, F.; CLARK, D. J. Methadone: Utility, dosing and safety in palliative care. **Pain Management**, v. 11, n. 1, p. 5–10, 2021.
13. PERGOLIZZI, J. V., Jr. *et al.* Pharmacological management of pain in patients with renal insufficiency: Focus on opioids. **Pain Practice**, v. 10, n. 3, p. 207–221, 2010.

14. LISTOS, J. *et al.* The mechanisms involved in morphine addiction: a overview. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 17, p. 4302, 2019.
15. FREYE, E.; LEOPOLD, H. Opioids in medicine: A brief history and overview. **Pain Practice**, v. 8, n. 2, p. 94–101, 2008.
16. KRESS, H. G. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. **European Journal of Pain**, v. 13, n. 3, p. 219–230, 2009.
17. FAROOQUI, R.; KHAN, H. A review on tramadol toxicity: Mechanism of action, clinical presentation, and treatment. **Forensic Toxicology**, v. 39, p. 175–185, 2021.
18. HARTRICK, C. T.; KOURI, D. L. Tapentadol: a review of experimental pharmacology studies and clinical application. **Pain and Therapy**, v. 12, p. 145–158, 2023.
19. BARBOSA NETO, J. O.; GARCIA, M. A.; GARCIA, J. B. S. Revisiting methadone: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical indication. **Revista Dor**, v. 16, p. 60-66, 2015.
20. DOWELL, D. *et al.* CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain — United States, 2022. **MMWR Recommendations and Reports**, v. 71, n. 3, p. 1–95, 2022.
21. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Adult Cancer Pain**. Version 3.2025. Plymouth Meeting, PA: NCCN, 2025. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/adultcancerpain.pdf. Acesso em: 3 nov. 2025.
22. PORTENOY, R. K.; LESAGE, P. Management of cancer pain. **The Lancet**, v. 353, p. 1695–1700, 1999.
23. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 15 maio 1998.
24. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 784, de 31 de outubro de 2023. Altera a Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, que aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 1º nov. 2023.
25. LEGAKIS, L. P.; WOO, W.; CASSEL, J. B.; DEL FABBRO, E. Comparison of opioid rotation on pain, symptoms, and daily opioid dose in a supportive care clinic. **Annals of Palliative Medicine**, Richmond, VA, v. 10, n. 2, p. 2364–2370, 2021.
26. EKENDAHL, A.; BJÖRNSDOTTIR, I.; TOFTEGÅRD, A. A review of methadone pharmacokinetics and implications for dosing strategies in pain management and opioid substitution therapy. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 78, p. 1–12, 2022.

27. DANA-FARBER CANCER INSTITUTE. **Adult Palliative Care: Opioid Conversion and Rotation**. Boston: Dana-Farber Cancer Institute, 2024. Disponível em: <https://pinkbook.dfci.harvard.edu/>. Acesso em: 01 nov. 2025.
28. BENNETT, M. I. *et al.* Epidemiology of opioid use and related adverse events in cancer pain: A systematic literature review. **Palliative Medicine**, v. 33, n. 5, p. 575–583, 2019.
29. LANG-ILLIEVICH, K.; BORNEMANN-CIMIENI, H. Opioid-induced constipation: a narrative review of therapeutic options in clinical management. **Korean Journal of Pain**, v. 32, n. 2, p. 69-78, 2019
30. KING, S. *et al.* An evidence-based review of the use of opioids in chronic non-cancer pain. **Pain Physician**, v. 14, n. 2, p. E133–E156, 2011.
31. WHITE, M. D.; IRWIN, S. A. Managing opioid side effects in cancer patients: a focus on respiratory depression. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 15, n. 2, p. 130–136, 2021
32. LEE, M.; SILVERMAN, S. M.; FISHMAN, S. M. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. **Pain Physician**, v. 14, n. 2, p. 145–161, 2011.
33. BOYER, E. W. **Opioid intoxication**. Waltham (MA): Wolters Kluwer; UpToDate, 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com>. Acesso em: 02 nov. 2025.
34. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Information sheet on opioid overdose**. Geneva: World Health Organization, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose>. Acesso em: 02 nov. 2025.
35. STRANG, J. *et al.* Opioid use disorder. **Nature reviews Disease primers**, v. 6, n. 1, p. 3, 2020.
36. SANTO JR, T. *et al.* Prevalence of comorbid substance use disorders among people with opioid use disorder: a systematic review & meta-analysis. **International Journal of Drug Policy**, v. 128, p. 104434, 2024.
37. CONNERY, H. S. Medication-assisted treatment of opioid use disorder: Review of the evidence and future directions. **Harvard Review of Psychiatry**, v. 23, n. 2, p. 63-75, 2015.
38. TIMKO, C. *et al.* Retention in medication-assisted treatment for opiate dependence: a systematic review. **Journal of addictive diseases**, v. 35, n. 1, p. 22-35, 2016.
39. GARLAND, E. L. Mindfulness-oriented recovery enhancement: implementing an evidence-based intervention for chronic pain, opioid use, and opioid addiction in clinical settings. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 90, n. 1, p. 1–15, 2024.