ESTUDO DA ESTRUTURA QUÍMICA DOS OPIOIDES E SUA INFLUÊNCIA NA ATIVIDADE FARMACOLÓGICA

Julia Christina Cardoso Sampaio Silva[1], Monique Oliveira da Silva[1], José Eduardo Pandini Cardoso Filho[2].

[1] Acadêmicos do Curso de Farmácia da Universidade Santa Cecília (UNISANTA) - RuaOswaldo Cruz, 277 – Boqueirão, Santos – SP, CEP: 11045-907. Tel.: (13) 3202-7100.

[2] Farmacêutico, Professor Doutor do Curso de Farmácia da Universidade Santa Cecília(UNISANTA) - Rua Oswaldo Cruz, 277 – Boqueirão, Santos – SP, CEP: 11045-907. Tel.: (13) 3202-7100.

RESUMO: O ópio é um sumo denso e branco extraído de uma herbácea chamada *Papaver somniferum* (Papoula), essa planta que contém cerca de 25 alcaloides, um destes, a Morfina, é derivada do fenantreno, apresentando ações no Sistema Nervoso Central. Apesar do uso extenso do ópio durante a antiguidade, a Morfina teve seu isolamento apenas em 1803, sendo comercializada como analgésico em 1820. A partir de 1925, iniciou-se uma fase de intensivos trabalhos visando sua modificação molecular para a obtenção de melhores analgésicos. Tendo em vista isso, esse trabalho tem como o objetivo comparar as estruturas químicas de opioides quanto a Morfina, destacando suas alterações estruturais e estabelecendo relação de causalidade entre estrutura química e atividade farmacológica, facilitando para o desenvolvimento de novos fármacos. Trata-se de uma revisão bibliográfica obtendo coleta de dados por artigos científicos, livros físicos, dissertações e revistas, usando como base de dados o Google Acadêmico, Scientific Library Science (SciELO) e os livros principais como Química farmacêutica de Andreus Korolkovas e Joseph H. Burckhalter e Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. Foram observadas as estruturas químicas dos fármacos Oxicodona, Codeína, Buprenorfina e Naltrexona e da droga sintética Heroína e notou-se a predominância na semelhança com a estrutura química da Morfina, porém foram encontradas modificações nas posições 3, 6, 7, 14 e 17, cada uma delas alterando parâmetros específicos como aumento ou diminuição da ação depressora no sistema nervoso central e potência do fármaco. Através dos dados apresentados, nota-se que as estruturas químicas estão estritamente relacionadas com a atividade do fármaco, alterando parâmetros como potência de ação analgésica, aumento da ação estimulante e aumento da ação antitussígena. Sendo assim, o conhecimento dessas alterações estruturais e seus possíveis efeitos na farmacologia e/ou farmacocinética se faz importante para o desenvolvimento de novos fármacos.

PALAVRAS-CHAVE: Estrutura Química; Morfina e Congêneres; Atividade Farmacológica.

STUDY OF THE CHEMICAL STRUCTURE OF OPIOIDS AND ITS INFLUENCE ON THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY

Abstract: Opium is a dense, white juice extracted from a herbaceous plant called *Papaver somniferum* (Poppy), a plant that contains around 25 alkaloids, one of which, Morphine, is derived from phenanthrene, acting on the Central Nervous System. Despite the extensive use of opium during antiquity, Morphine was only isolated in 1803, being commercialized as an analgesic in 1820. From 1925 onwards, a phase of intensive work began aimed at its molecular modification to obtain better analgesics. With this in mind, this work aims to compare the chemical structures of opioids and Morphine, highlighting their structural changes and establishing a causal relationship between chemical structure and pharmacological activity, facilitating the development of new drugs. This is a bibliographical review collecting data from scientific articles, physical books, dissertations and magazines, using Google Scholar, Scientific Library Science (SciELO) and the main books such as Pharmaceutical Chemistry by Andreus Korolkovas and Joseph H. Burckhalter and Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. The chemical structures of the drugs Oxycodone, Codeine, Buprenorphine and Naltrexone and the synthetic drug Heroin were observed and a predominance of similarity with the chemical structure of Morphine was noted, however modifications were found in positions 3, 6, 7, 14 and 17, each of them altering specific parameters such as increasing or decreasing the depressant action on the central nervous system and drug potency. Through the data presented, it is noted that the chemical structures are strictly related to the activity of the drug, changing parameters such as potency of analgesic action, increased stimulating action and increased antitussive action. Therefore, knowledge of these structural changes and their possible effects on pharmacology and/or pharmacokinetics is important for the development of new drugs.

Key words: Chemical Structure; Morphine and Congeners; Pharmacological Activity.

1. INTRODUÇÃO

O ópio apresenta-se como um sumo denso branco contendo cerca de 25 alcaloides[1]. Estes foram separados em dois grupos devido ordem química e farmacológica, o primeiro grupo, os derivados de fenantreno, é representado pela morfina, codeína e a tebaína e o segundo grupo, os derivados de belzil-isoquinolina, é representado pela papaverina; o primeiro grupo é considerado o grupo mais importante, apresenta ações principalmente no sistema nervoso central, já o segundo apresenta, basicamente, ações espasmolíticas[2].

A extração do ópio ocorre a partir de uma herbácea anual chamada *Papaver somniferum* (Papoula), esse extrato apresenta propriedades alimentares, oleaginosase medicinais[1].

Acredita-se que a possível origem da *Papaver somniferum* (Papoula) seja na Ásia Menor e norte da Mesopotâmia, Pérsia e Índia, lugares onde ainda continua sendo agricultada. Há relatos de que os povos ancestrais desses locais utilizavam a papoula como analgésico, estimulador de prazer ou sono. Destas regiões, é possível que a planta foi apresentada para o Egito na 18ª dinastia, aproximadamente 1550 a.C.a 1292 a.C., e entre as duas multiplicidades fortemente conexas conhecidas, *Papaversomniferum* e *P. rhoeas*, a última foi relatada como tendo sido cultivado nos jardins dos faraós, representados em seus ornamentos, e representados em suas pinturas antigas[3].

A *Papaver somniferum* (Papoula) possui um caule alto e ramificado, com folhas sésseis e ovaladas, possui flores grandes, sendo capaz de ter alterações de cores entre brancas, rosas, violáceas ou vermelhas e seu fruto apresenta-se em forma de cápsula[3]. Na medicina tradicional islâmica, faz-se uso dos frutos, sementes e látex esperando atividades farmacológicas conforme a parte utilizada; a semente foi relatada por suas propriedades anestésicas, sedativas e nutritivas, apresentando o uso terapêutico para tosse, insônia, leucorreia e disenteria e os frutos, por sua atividade diurética, digestiva e analgésica apresentando o uso terapêutico para conjuntivite, anemia, febre entre outros[4].

Apesar do uso extenso do ópio durante a antiguidade, um dos alcaloides da *Papaver somniferum* (Papoula), a Morfina teve seu isolamento apenas em 1803, pelo assistente de farmacêutico alemão Sertürner, que em seus estudos, mediante uma auto experiência identificou seus riscos, indicando a possibilidade de uma calamidade devido seu efeito viciante. Em 1820, a Morfina já era amplamente comercializada na Europa e América do Norte devido sua ação analgésica, ignorando os avisos de Sertürner, existia a crença que esta não causava nenhum prejuízo, assim desenvolveu-se um problema social e médico onde aconteciam envenenamentos fatais seja por intenção de suicídio ou para obter prazer[2].

Em 1832, tivemos o isolamento da codeína e em 1835, da tebaína e especialmente após a proposição de

sua estrutura por Robinson, em 1925, iniciou-se uma fase de intensivos trabalhos de modificação molecular visando à obtenção de melhores analgésicos[2,5]. Tendo em vista isso, o presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica visando correlacionar as funções orgânicas presentes nos congêneres da morfina com sua atividade farmacológica, facilitando para o entendimento da estrutura química e para o desenvolvimento de novos fármacos.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho é caracterizado como revisão de literatura, obteve coleta de dados por artigos científicos, livros físicos, dissertações e revistas, usando como base de dados o Google Acadêmico, Scientific Library Science (SciELO) e os livros principais como Química farmacêutica de Andreus Korolkovas e Joseph H. Burckhalter e Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. Para elaboração do trabalho foram utilizados dados de pesquisa publicados nos últimos 19 anos, com as seguintes palavras-chave: Receptores Opioides; Ópio; Papoula; Morfina.

Para o critério de inclusão foram consideradas pesquisas que abordaram o tema proposto e corresponderam os objetivos do assunto. Trata-se de estudos com acesso gratuito e textos completos ou publicados entre 2004 e 2023. Para os critérios de exclusão foram estudos que não concordassem com os conteúdos relacionados ao tema superiores a 20 anos.

3. OS RECEPTORES OPIOIDES

Os receptores são definidos como macromoléculas presentes nas células que podem estar localizadas em sua superfície ou em seu citoplasma, participando de sinalização química interna e externa (entre células) [6,7].

Por meio de estudos, foram identificados cinco receptores da classe dos opioides: receptor mu (MOR), receptor kappa (KOR), receptor delta (DOR), receptor de nocicepção (NOR) e receptor zeta (ZOR), sendo nomeados com a correspondente inicial da substância utilizada para seu estímulo. Dentro

desses estão um subconjunto de subtipos, mu1, mu2, mu3, kappa1, kappa2, kappa3, delta1 e delta2[7,8].

A ação dos receptores é definida pelo subtipo dos receptores e por seu posicionamento no sistema nervoso. Considerando os receptores principais, os receptores kappa estão presentes principalmente no hipotálamo e em neurônios sensitivos periféricos, são responsáveis pela regulação da temperatura corporal, controle da secreção de urina e secreção neuroendócrina. Os receptores mu estão presentes no córtex cerebral, tálamo e trato gastrintestinal, sendo responsáveis pela percepção da dor, ciclo respiratório e pela passagem de alimentos durante a digestão.Por fim, os receptores delta estão localizados no córtex cerebral, neurônios sensitivos periféricos, amígdalas etc., sendo responsável pelo alívio da dor, modulação das funções cognitivas e dependência física[9,10].

Os opioides podem ser classificados como agonistas, agonistas parciais e antagonistas, isso dependerá do efeito no receptor. Os agonistas obtêm uma resposta máxima, como exemplo de agonista podemos citar a morfina. Fármacos antagonistasobtêm uma resposta não funcional, e impedem os agonistas a ligarem-se, um exemplo seria a naloxona. Já os agonistas parciais apresentam resposta funcional parcial, dependendo da quantidade administrada, temos como exemplo a buprenorfina[10].

Quando os agonistas se ligam aos receptores MOR, podem causar alívio da dor, ter efeito sedativo, causar depressão respiratória, redução do trânsito intestinal, náuseas e vômitos. Uma ligação de agonistas nos receptores DOR pode decorrer em alívio da dor espinhal e supraespinhal e redução da motilidade gástrica, por fim, a estimulação aos receptores KOR pode causar alívio da dor espinhal, diurese e disforia[8,10].

4. FARMACOLOGIA

Esses receptores são acoplados às proteínas G inibitórias[9]. Quando o receptor é ativado, ocorre uma mudança conformacional em sua estrutura, interagindo com a proteína G. A proteína G tem uma subunidade denominada “α”, essa subunidade troca uma molécula de guanosina

difosfato (GDP) por uma de guanosina trifosfato (GTP), separando as outras subunidades “β” e “γ”. Ocorre a difusão da subunidade “α” através da membrana até encontrar seu alvo, levando à ligação com uma enzima chamada enzima adenilato ciclase, inibindo a produção do segundo mensageiro adenosina monofosfato cíclico, assim ocorrem várias cascatas de sinalização promovendo a excitação do neurônio[11].

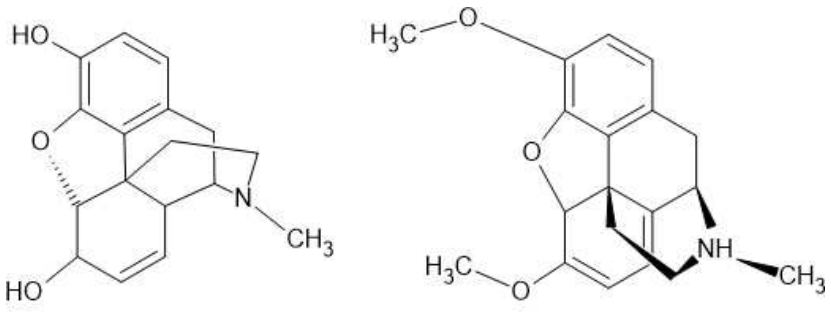
A subunidade “α” também pode alterar a função de um canal iônico, desencadeando uma série de eventos como o fechamento de canais de Ca^{2+} voltagem dependente, diminuição da produção de monofosfato de adenosina cíclico (AMPs), estimulando a saída de potássio do meio intracelular, resultando em hiperpolarizaçãocelular da membrana. Dessa forma, ocorre a redução da excitabilidade do neurônio, diminuindo a neurotransmissão de impulsos nociceptivos[9,11].

Os fármacos opioides agonistas tem alta afinidade com os receptores, os agonistas parciais ao ligarem-se com os receptores tem efeito submáximo e os antagonistas ao ligarem-se aos receptores não apresentam atividade intrínseca[10,11].

5. ESTRUTURA DA MORFINA E CONGÊNERES

A Morfina e a Tebaína (Figura 1) são responsáveis pela obtenção de vários derivados por meio de modificações em suas estruturas químicas. Ambas são estruturas semelhantes, porém a Tebaína possui dois grupos hidroxila metilados e seu anel tem duas ligações duplas.[5,10]

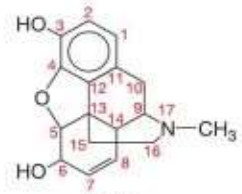
FIGURA 1 – Estrutura Morfina e Tebaína



Morfina Tebaína

Através das modificações estruturais podemos influenciar principalmente na ligação aos receptores opioides, hidrossolubilidade e atividade como agonista ou antagonista. Em suma, os opioides congêneres apresentam em sua constituição comoestrutura base a morfina, modificando os radicais químicos das posições 3, 6 e 17, como podemos observar na tabela a seguir: [5,10]

FIGURA 2 – Radicais químicos e suas posições em comparação com a Morfina.



Morfina

Nome genérico	Radicais químicos e suas posições[a]			Outras alterações[f]
	3	6	17	
Morfina	—OH	—OH	—CH_3	—
Heroína	—$OCOCH_3$	—$OCOCH_3$	—CH_3	—
Hidromorfona	—OH	=O	—CH_3	(1)
Oximorfona	—OH	=O	—CH_3	(1), (2)
Levorfanol	—OH	—H	—CH_3	(1), (3)
Levalorfano	—OH	—H	—$CH_2CH{=}CH_2$	(1), (3)
Codeína	—OCH_3	—OH	—CH_3	—
Hidrocodona	—OCH_3	=O	—CH_3	(1)
Oxicodona	—OCH_3	=O	—CH_3	(1), (2)
Nalmefeno	—OH	$=CH_2$	—CH_2—	(1), (2)
Nalorfina	—OH	—OH	—$CH_2CH{=}CH_2$	—
Naloxona	—OH	=O	—$CH_2CH{=}CH_2$	(1), (2)
Naltrexona	—OH	=O	—CH_2—	(1), (2)
Buprenorfina	—OH	—OCH_3	—CH_2—	(1), (4)
Butorfanol	—OH	—H	—CH_2—	(1), (2), (3)
Nalbufina	—OH	—OH	—CH_2—	(1), (2)
Metilnaltrexona	—OH	=O	—(N)(—CH_3)—CH_2—	(1), (2)

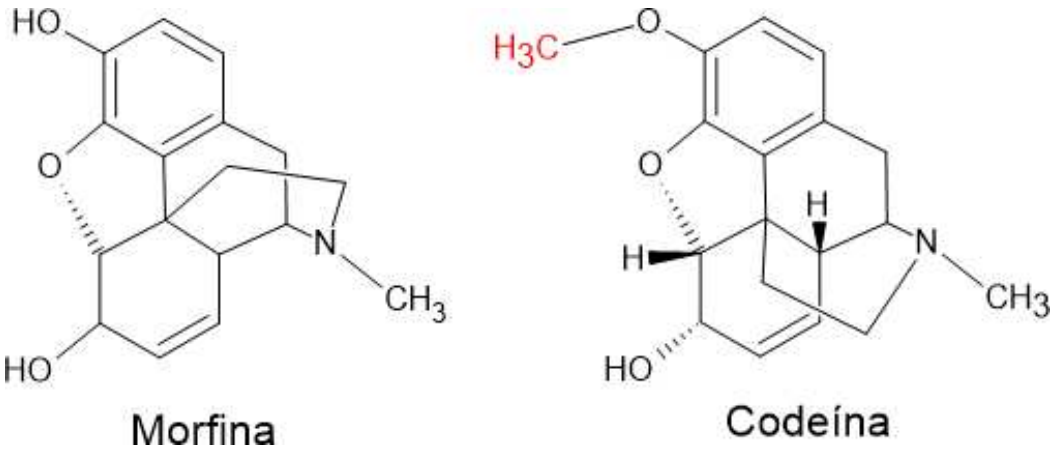
FONTE: Goodman & Gilman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 13ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda.; 2019. p 453.

5.1 CODEÍNA

A Codeína é agonista do receptor opioide tipo mu, diferencia-se da morfina através da posição 3, onde ao invés de uma hidroxila (OH) temos um metoxila (OCH_3),ou seja, temos um bloqueio da hidroxila fenólica por eterificação.[10,12] Com esse processo acontece o aumento de dois parâmetros: teremos uma maior ação convulsionante e uma maior ação antitussígena, porém com a ocorrência de menor depressão do sistema nervoso central (SNC).[10]

A Codeína é conhecida como um antitussígeno de ação central, apresenta menor afinidade aos receptores opioides que a morfina, e sua analgesia está ligada a aproximadamente 10% de sua fração ser convertida em Morfina. Para uma ação analgésica equivalente a 30mg de Morfina, faz-se necessário o uso de 130mg de Codeína[10]. Podemos ver a comparação entre ambas na figura 2:

FIGURA 3 – Comparação estrutural Morfina e Codeína



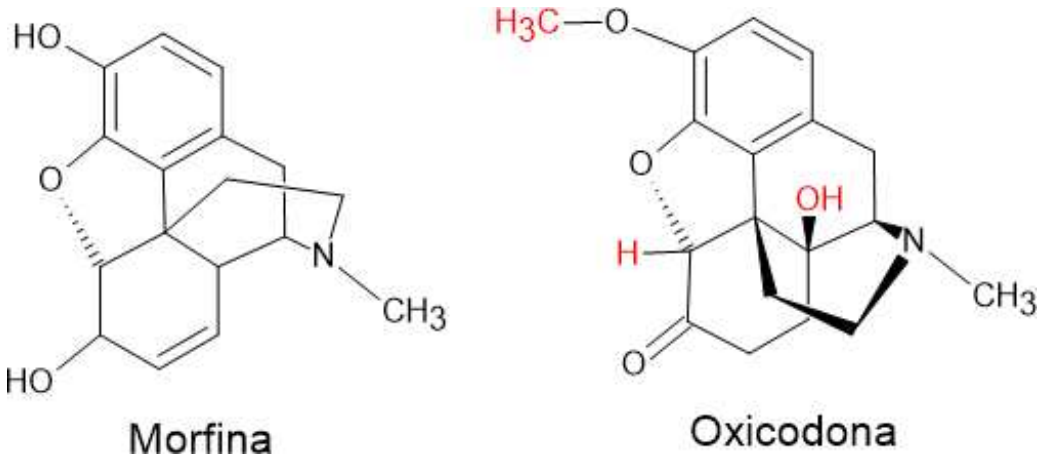
5.2 OXICODONA

A Oxicodona (Figura 3) é um agonista mu, com atividade também como agonista kappa. Por sua ação nos receptores kappa, apresenta vantagens na dor de origem visceral. Diferencia-se da Morfina devido a alterações na posição 3, pela troca de uma hidroxila (OH) por um metoxila (OCH_3), ou seja, ocorreu um bloqueio

da hidroxila fenólica via uma eterificação, causando a diminuição da ação depressora no SNC a aumento da ação antitussígena e ação convulsionante. Também ocorrem alterações na posição 6 onde o grupo hidroxila (OH) por uma ligação dupla com o oxigênio, ou seja, ocorre o bloqueio da hidroxila alcoólica por oxidação, resultando em aumento da ação depressora no SNC, aumento moderado da ação estimulante e aumento da toxicidade. Além disso, ocorre a quebra da dupla ligação na hidroxila alcoólica com a adição de um grupo hidroxila na posição 14, essa hidrogenação da dupla ligação entre 7 e 8 resulta sob a atividade depressora aumentando-a ou mantendo-a.[10,13,14]

Sua potência analgésica é maior que a da morfina. Uma das diferenças mais relevantes entre Oxicodona e Morfina diz respeito à questão de segurança e frequência de eventos adversos. Estudos demonstram menor ocorrência de sedação,delírio, vômito e prurido com Oxicodona, em comparação com Morfina.[13,14]

FIGURA 4 – Comparação estrutural Morfina e Oxicodona

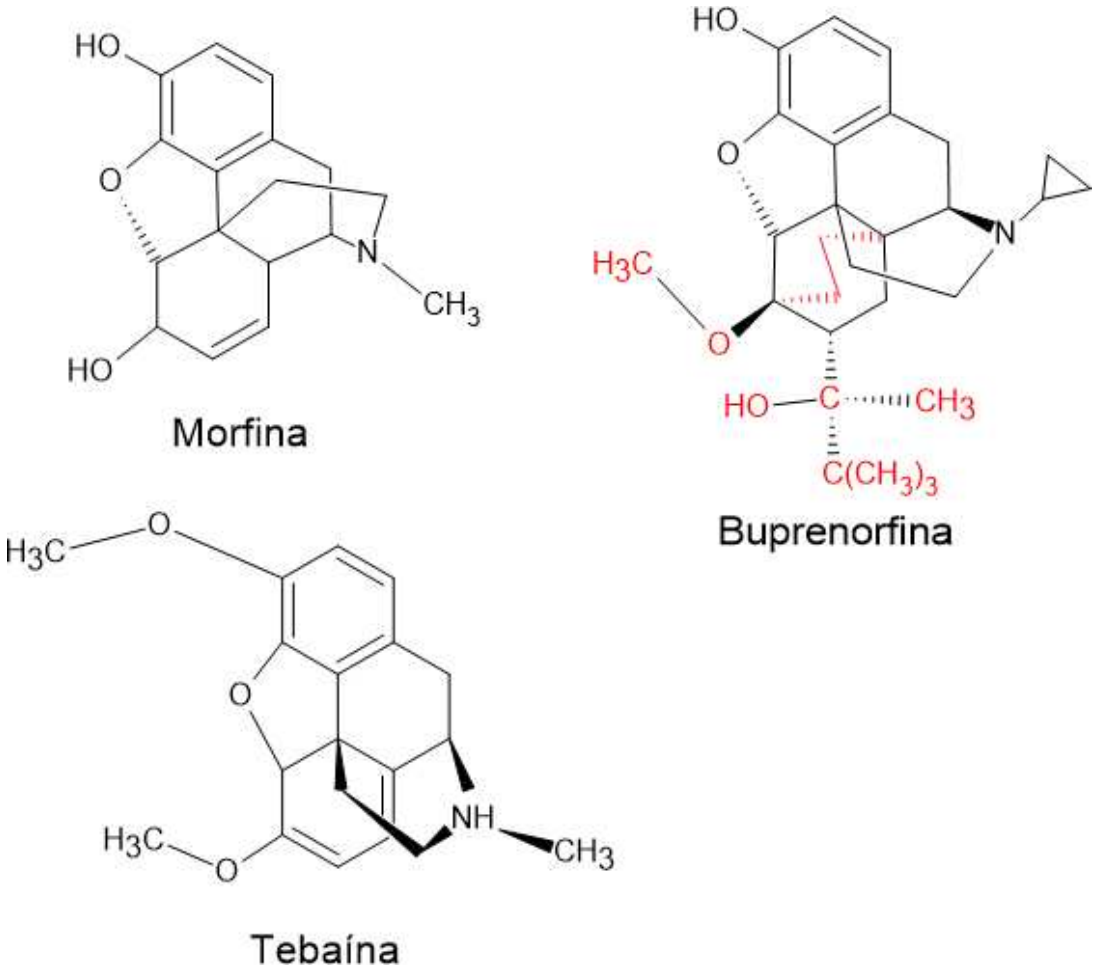


5.3 BUPRENORFINA

A Buprenorfina é um analgésico sintético, um agonista do receptor MOR altamente lipofílico, derivado da Tebaína. Comparando com a Morfina temos mudanças na posição 6, onde temos o bloqueio da hidroxila alcoólica por eterificação,pois o grupo hidroxila foi substituído por um grupo metoxila, ocorrendo o aumento da ação depressora no SNC, aumento moderado da ação estimulante, e aumento da toxicidade, também ocorrem alterações como a quebra da ligação dupla da hidroxila alcoólica onde temos na posição 7 um trimetilpropril causando uma atividade depressora igual ou superior à Morfina. Também ocorrem mudanças na posição 17 onde o substituinte apresenta 3 carbonos insaturados, significando ação antagonista competitiva[5,15].

Esse fármaco é 25-50 vezes mais potente que a Morfina, embora seja considerado um agonista parcial. Sua interação com o receptor é estável e a velocidade de dissociação lenta. É utilizada no tratamento de dor no pós-operatório, em politraumatizados, pacientes com câncer, infarto do miocárdio e cólica renal[14,15].

FIGURA 5 – Comparação estrutural Morfina, Tebaína e Buprenorfina



5.4 HEROÍNA

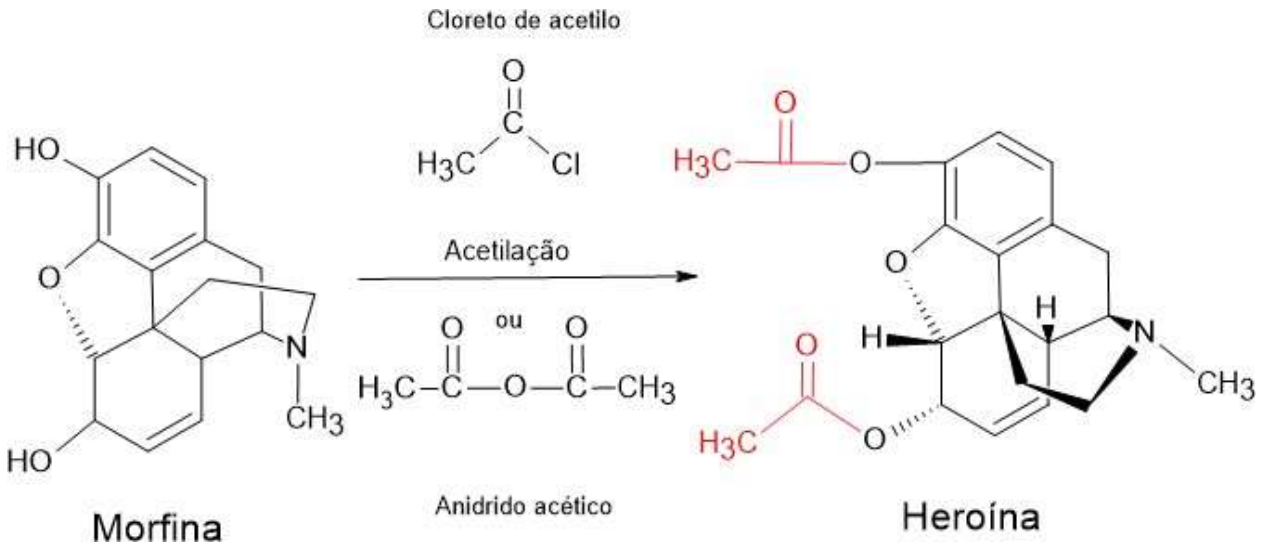
A Heroína é um análogo da Morfina, a substância foi comercializada pela empresa farmacêutica Bayer e era indicada para o tratamento de tuberculose, exerce seus efeitos ligando-se ao receptor μ (mu) [16]. Apresenta mudanças na posição 3 ondeocorreu a troca de um grupo hidroxila por um éster, ocorrendo uma esterificação e porconsequência causando o bloqueio da hidroxila fenólica, o que resulta em aumento da ação antitussígena e convulsionante. Também ocorre alteração na posição 6, com um bloqueio da hidroxila alcoólica por esterificação, causando aumento da ação depressora no SNC e aumento moderado da ação estimulante e toxicidade[5,16].

Esta droga é um depressor do sistema nervoso central, induz efeitos de leveza, euforia, torpor, inibe a angústia, e causa ausência de dor, alucinações.[16,17]

A Heroína apresenta uma menor afinidade de ligação ao receptor opioide, mas apresenta elevada lipofilia. Por vezes é designada de pró-fármaco, sendo rapidamente metabolizada pelas carboxilesterases existentes no fígado, no cérebro e no sangue, dando origem a 6-monoacetilmorfina, sendo um metabólito mais potente que a Morfina, porém com biodisponibilidade oral inferior.[16,18]

O método de produção de heroína mais conhecido é o Thiboumery e Mohr, ocorrendo com base na acetilação dos grupos de hidroxila, representado no esquema1, resultando em um aumento da potência analgésica e da capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica.[18]

ESQUEMA 1 – Comparação estrutural Morfina e Heroína



5.5 NALTREXONA

A Naltrexona é um antagonista opioide derivado da Morfina que foi sintetizada pela primeira vez na

década de 1960 pela Endo Laboratories. É um antagonista competitivo nos receptores mu, kappa e delta, com grande afinidade pelo receptor mu, porém sem eficácia significativa no receptor μ. Ocorre mudança na posição 6 por meio de uma oxidação, resultando em aumento da ação depressora no SNC, aumentando moderadamente a ação estimulante e toxicidade, também ocorre a adição de um grupo hidroxila na posição 14, acontecendo a quebra da ligação 7-8, causando alteração na atividade depressora, podendo ser mantida ou aumentada, por fim, ocorrem mudanças na posição 17 com o aumento da cadeia alifática com o aumento de 3 carbonos insaturados causando ação antagonista competitiva como podemos notar na figura 6. [5,19,20]

Antes da Naltrexona, outras substâncias provenientes da Morfina eram usadas para a terapêutica do abuso de drogas opioides, como a Naloxona e a Ciclazocina. Mas, por conta dos efeitos colaterais e má absorção, esses foram substituídos pela Naltrexona. Estruturalmente, a naltrexona está relacionada com a Oximorfona, pertencente ao grupo de antagonistas opioides, como notado na figura 7, diferindo entre si apenas pela existência de um grupo ciclopropila ligado ao nitrogênio do esqueleto da Oximorfona.[19,20]

O princípio ativo “Naltrexona” começou a ser comercializado na forma de um sal de cloridrato. Esse sal é formado a partir de uma reação ácido-base entre a Naltrexona e o ácido clorídrico em solução. A reação ocorre devido a protonação no átomo de nitrogênio terciário, o que propicia a formação deste sal. O uso dos fármacosna forma de sal visa melhorar características tais como, solubilidade, higroscopicidadee taxa de dissolução, entre outras.[19,20]

FIGURA 6 – Comparação estrutural Morfina e Naltrexona

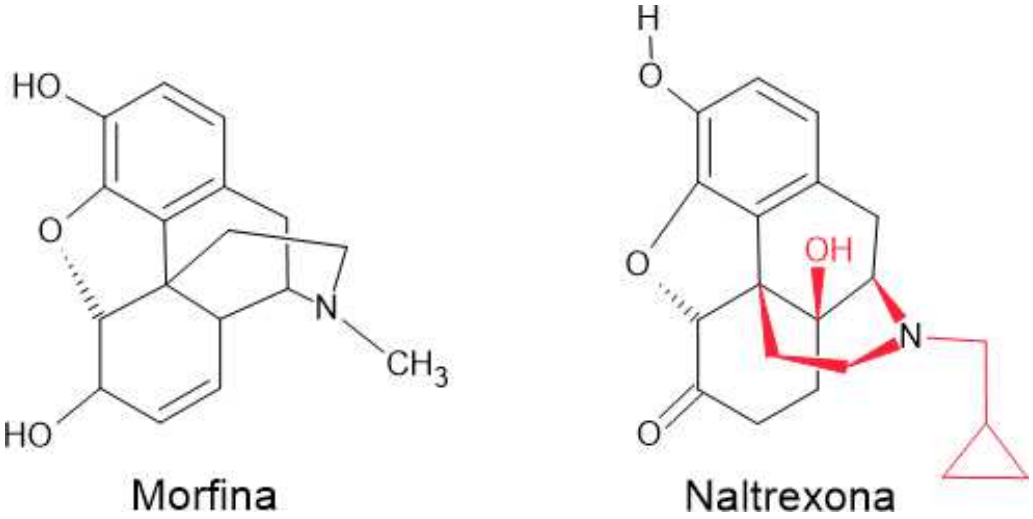
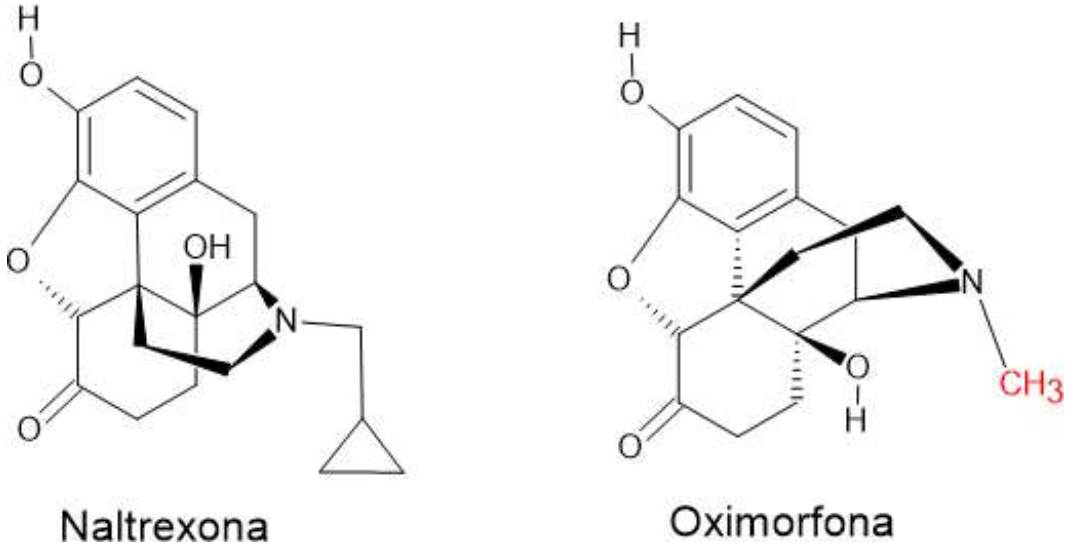


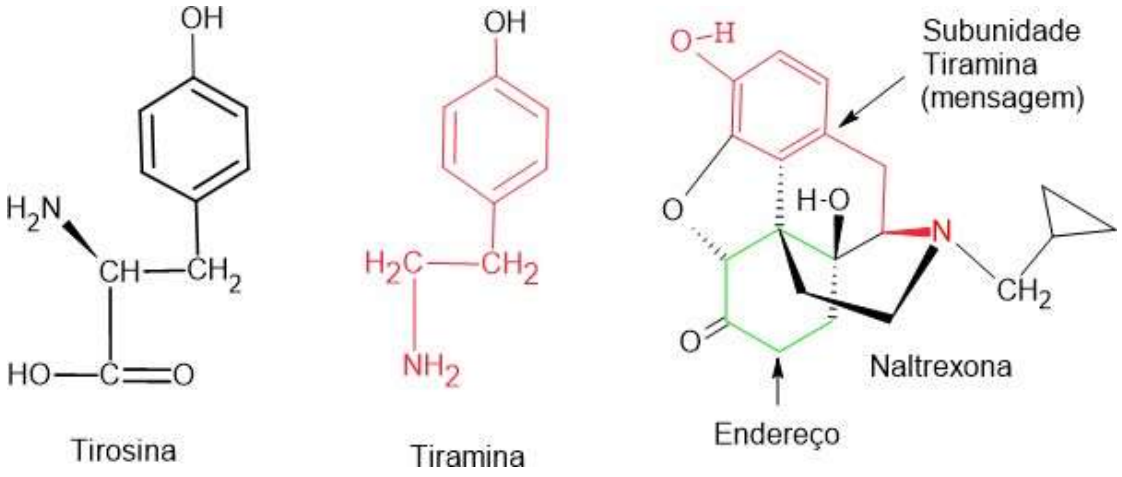
FIGURA 7 - Comparação estrutural Morfina e Naltrexona



Os antagonistas opioides tem uma subunidade chamada tiramina que está relacionada ao aminoácido tirosina presente nos ligantes endógenos, responsável pelo reconhecimento molecular dos receptores opioides. [20,21]

A seletividade desses compostos é conferida pela substituição no anel do núcleo da Morfina. A naltrexona, por não ter nenhuma modificação neste anel, age como um antagonista não seletivo como podemos notar na imagem seguinte: [20]

FIGURA 8 – Estrutura tirosina, tiramina e estrutura da Naltrexona com destaque da tirosina



6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram observadas as estruturas químicas dos fármacos Oxicodona, Codeína, Buprenorfina e Naltrexona e da droga sintética Heroína e notou-se a predominância na semelhança com a estrutura química da Morfina, porém foram encontradas modificações nas posições 3, 6, 7, 14 e 17.

A mudança na posição 3, presente na maioria dos comparativos, está relacionada com o aumento da ação antitussígena, convulsionante e diminuição da ação depressora do SNC. Nota-se que a Codeína apresenta modificações apenas naposição 3, o que causou um aumento na ação antitussígena e menor depressão do sistema nervoso

central, correlacionando com suas informações por ser um fármaco menos potente que a Morfina por precisar de maior quantidade do fármaco para uma analgesia equivalente, e sendo utilizado para crises de tosse.

Quando observado o fármaco Oxicodona, que apresenta a mesma modificaçãona posição 3, que deveria causar uma diminuição na ação depressora do SNC, sua potência analgésica é maior que a Morfina, essa alteração pode decorrer da alteração na posição 6, que causa o aumento da ação depressora, assim como a hidrogenação da dupla ligação na posição 7 e 8.

Na Buprenorfina, temos alterações nas posições 6 e nas posições 7 e 8, que como pontuadas antes causam o aumento da ação depressora do SNC, o que está de acordo, pois é um fármaco 25-50 vezes mais potente que a Morfina. Essas alterações são altamente lipossolúveis colaborando com o aumento da sua potência analgésica. Também ocorrem mudanças na posição 17, onde apresenta 3 carbonos insaturados, causando uma ação antagonista competitiva, a Buprenorfina é umagonista parcial, o motivo pode estar relacionado com essa alteração.

A Heroína possui apenas duas modificações em comparação com a Morfina, na posição 3 e na posição 6, em ambas ocorre a substituição por um éster, apesar decertas alterações na posição 3 causarem diminuição da ação depressora, a alteração na posição 6 causa o seu aumento, e no fim a Heroína acaba sendo mais potente que a Morfina, com grande capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica.

Apesar do fármaco Naltrexona ser proveniente da Morfina, ele é usado de forma terapêutica no abuso de drogas opioides. Isso deve-se a ser um antagonista, esse antagonismo é proveniente de uma mudança na posição 17, onde temos 3 carbonos insaturados causando uma ação antagonista competitiva. As demais alterações estão presentes também nos agonistas, como oxidação da posição 6 e quebra da posição 7 e 8.

7. CONCLUSÃO

O presente trabalho comparou

as estruturas químicas de opioides quanto a Morfina para pontuar suas divergências, acentuando a relação entre estrutura do fármaco *versus* efeito do mesmo em comparação à Morfina. Foi evidenciado ao longo do trabalho que essas mudanças em determinadas posições da estrutura como as posições 3, 6 e 17, apesar de mínimas, causam alterações nas propriedades farmacológicas. Portanto, através dos dados apresentados, nota-se que as estruturasquímicas estão estritamente relacionadas com a atividade do fármaco, alterando parâmetros como potência de ação analgésica, aumento da ação estimulante e aumento da ação antitussígena. Sendo assim, o conhecimento dessas alterações estruturais e seus possíveis efeitos na farmacologia e farmacocinética se faz importante para o desenvolvimento de novos fármacos.

REFERÊNCIAS

1. Direção Regional de Agricultura e Pescas do Alentejo, Direcção de Serviços de Desenvolvimento Agroalimentar e Rural, Divisão de Sanidade Vegetal e Segurança Alimentar: A Papoila do Ópio. 2014 [Acesso em 20 de fevereiro de 2023]. Disponível em: http://www.drapal.min-agricultura.pt/drapal/index.php

2. Duarte DF. Uma breve história do ópio e dos opióides. Revista Brasileira de Anestesiologia [Internet]. 2004 [Acesso em 07 Jun 2023]. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rba/a/jphPg6dLHxQJDsxGtgmhjfJ/?lang=pt

3. Hamarneh Sami. Pharmacy in Medieval Islam and the History Of Drug Addiction. 2012 [Acesso em 10 de fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/F7B7D4562BFC3B03B874D0D972E5E772/S0025727300017725a.pdf/pharmacy-in-medieval-islam-and-the-history-of-drug-addiction.pdf

4. Masihuddin M, Jafri M, Siddiqui A, Chaudhary S. Traditional uses, phytochemistry and pharmacological activities of Papaver Somniferum with special reference of unani medicine: an update review. Journal of Drug Delivery and Therapeutics [Internet]. 2018 [Acesso em 07 Jun 2023]. Disponível em: https://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/2069/1396

5. Korokolvas A., Burckhalter JH. Química Farmacêutica. 1ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 159-178.

6. Farinde A. Interações fármaco-receptor. Manuais MSD edição para profissionais. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/farmacologia-clínica/farmacodinâmica/interações-fármaco-receptor

7. Nacional Institutes of Health (NIH). Physiology, Opioid Receptor. Center for Biotechnology Information (NCBI). 2022 [Acesso em 07 Jun 2023]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546642/

8. Trivedi M, Shaikh S, Gwinnutt C. Farmacologia dos opioides (parte 1). Tutorial de anestesia da semana. Disponível em: https://tutoriaisdeanestesia.paginas.ufsc.br/files/2013/03/Farmacologia-dos-opi%C3%B3ides-parte-1.pdf

9. Nacional Institutes of Health (NIH). Basic Opioid Pharmacology. Center for Biotechnology Information (NCBI). 2008 [Acesso em 08 Jun 2023]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4589929/

10. Goodman & Gilman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10ª ed. Rio de janeiro: McGraw-Hill; 2005. p 426-458.

11. Cardoso-Ortiz J, López-Luna MA, Lor KB, Cuevas-Flores MR, Flores de la

Torre JA, Covarrubias SA et al. Farmacología y Epidemiología de Opioides. Revista Bio Ciencias [Internet]. 2020 [Acesso em 08 Jun 2023]. Disponível em: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2007-33802020000100104&script=sci_arttext&tlng=es

12. DE LIMA WITKOWSKI, Alesson Dalbosco et al. A IMPORTANCIA DA ESTRUTURA QUÍMICA DA CODEÍNA PARA SUA ATIVIDADE FARMACOLOGICA. Mostra de Inovação e Tecnologia São Lucas (2763-5953), v. 3, n. 2, 2022. [Acesso em 25 de Junho] Disponível em: https://periodicos.saolucas.edu.br/index.php/mit/article/view/2052
13. Governo do Distrito Federal, Secretaria de Estado de Saúde, Subsecretaria de atenção à saúde, Comissão permanente de protocolos de atenção à saúde. Uso de oxicodona na dor crônica moderada a intensa. 2014. [Acesso em 20 jul 2023]. Disponível em: https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/87400/Uso+de+Oxicodona+na+Dor+Cr%C3%B4nica+Moderada+%C3%A0+Intensa.pdf/0c27d48c-51e4-25a7-ea23-dd82a833e702?t=1648648141277&download=true
14. Barcelos IF. CONTROLE DA DOR COM OPIÓIDES NO PACIENTE ONCOLÓGICO EM CUIDADOS PALIATIVOS [monografia]. Vitória: Requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Clínica Médica; 2018.[Acesso em 20 de julho de 2023].Disponível em : https://residenciamedica.ufes.br/sites/residenciamedica.ufes.br/files/field/anexo/tcc_controle_da_dor_isabella_favato_barcelos.pdf
15. Gozzani JL. Opióides e Antagonistas. Rev Bras Anestesiol [Internet]. 1994 [Acesso em 13 Jul 2023]. Disponível em: https://www.bjan-sba.org/article/5e498bc60aec5119028b47c6/pdf/rba-44-1-65.pdf
16. SWIFT, Robert M.; LEWIS, David C. Farmacologia da dependência e abusode drogas. Princípios da farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. Nova Guanabara, 2009. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3319241/mod_resource/content/1/Farmacologia%20da%20dependencia%20e%20abuso%20%20de%20drogas.pdf
17. Nagurniak GR. Análise da relação entre a estrutura química e a atividade biológica de antagonistas moleculares do receptor μ-opióide. [dissertação]. São Carlos: Instituto de Química de São Paulo da Universidade de São Paulo; 2013.
18. Neves, JRS. Análise toxicológica de opióides em contexto forense [monografia]. Porto: Projeto de Pós Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa; 2016.
19. SILVESTRE, Ana Rodrigues Oliveira. Fármacos usados no tratamento da dependência de opioides. 2020. Tese de Doutorado. Universidade Fernando Pessoa (Portugal). [Acesso em 20 de junho de 2023] . Disponível em : https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/9316/1/PPG_30979.pdf
20. Borges KOG. CLORIDRATO DE NALTREXONA: ESTABILIDADE DE POLIMORFOS HIDRATADOS E AVALIAÇÃO DA DEGRADAÇÃO EM CONDIÇÕES ÁCIDAS E BÁSICAS [dissertação]. Goiânia:UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS; 2019.

21. Tesch R, Sant'Anna C MR, Fraga CAM. Revisitando o Conceito Mensagem-Endereço em Química Medicinal. Rev. Virtual Quim. [Internet]. 2015 [Acesso em 10 Jun 2023]. Disponível em: https://rvq-sub.sbq.org.br/index.php/rvq/article/view/1000/548