



## Opioides sintéticos ultra-potentes: características e estratégias frente à crise dos Nitazenos

Annelize Rodriguez Veloso<sup>1</sup>, Mateus Dias Corrêa<sup>2</sup>, Adriano Nunes de Paula<sup>3</sup>

 <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n3p285-293>

Artigo publicado em 06 de Março de 2025

### ARTIGO DE REVISÃO

#### RESUMO

A crise dos opioides tem se intensificado globalmente, com o surgimento de substâncias sintéticas ultra-potentes, como os nitazenos, pertencentes à classe dos opioides benzimidazólicos. Inicialmente desenvolvidos na década de 1950 para fins terapêuticos, esses compostos foram abandonados devido ao seu elevado potencial de abuso e toxicidade. Atualmente, substâncias como isotonitazeno, metonitazeno e protonitazeno têm emergido no mercado ilícito, destacando-se por uma potência farmacológica que frequentemente supera a do fentanil. Este artigo de revisão aborda os principais aspectos farmacológicos dos nitazenos, os desafios clínicos associados ao diagnóstico e manejo de overdoses, e as estratégias inovadoras desenvolvidas para enfrentar essa crescente emergência na medicina de emergência. Os nitazenos apresentam afinidade excepcional pelos receptores opioides mu ( $\mu$ ), resultando em depressão respiratória rápida e severa, frequentemente resistente à naloxona, o que eleva os riscos de fatalidade. As limitações dos métodos diagnósticos atuais, associados à ausência de painéis toxicológicos específicos e à variabilidade clínica das overdoses, dificultam o reconhecimento e a intervenção eficaz. A resistência parcial à naloxona exige doses elevadas ou infusão contínua, e a ventilação mecânica frequentemente se torna necessária em casos graves. Estratégias emergentes incluem a utilização de antagonistas combinados, o desenvolvimento de antagonistas específicos e a integração de tecnologias como biossensores e dispositivos portáteis de monitoramento. Conclui-se que a crescente disseminação dos nitazenos requer respostas integradas que combinem avanços clínicos e tecnológicos com políticas públicas robustas. A priorização de pesquisas sobre o perfil farmacológico e terapêutico desses compostos é fundamental para mitigar seus impactos na saúde pública.

**Palavras-chave:** Nitazenos, opioides ultra-potentes, manejo de overdoses, medicina de emergência.

## Ultra-potent synthetic opioids: characteristics and strategies in the face of the nitazene crisis

### ABSTRACT

The opioid crisis has intensified globally, with the emergence of ultra-potent synthetic substances, such as nitazines, belonging to the benzimidazole opioid class. Initially developed in the 1950s for therapeutic purposes, these compounds were abandoned due to their high abuse potential and toxicity. Currently, substances such as isotonitazene, metonitazene and protonitazene have emerged in the illicit market, standing out for a pharmacological potency that often exceeds that of fentanyl. This review article addresses the main pharmacological aspects of nitazines, the clinical challenges associated with the diagnosis and management of overdoses, and the innovative strategies developed to address this growing emergency in emergency medicine. Nitazenes have exceptional affinity for mu ( $\mu$ ) opioid receptors, resulting in rapid and severe respiratory depression, often resistant to naloxone, which increases the risk of fatality. The limitations of current diagnostic methods, associated with the absence of specific toxicological panels and the clinical variability of overdoses, make recognition and effective intervention difficult. Partial resistance to naloxone requires high doses or continuous infusion, and mechanical ventilation is often necessary in severe cases. Emerging strategies include the use of combined antagonists, the development of specific antagonists, and the integration of technologies such as biosensors and portable monitoring devices. It is concluded that the increasing dissemination of nitazenes requires integrated responses that combine clinical and technological advances with robust public policies. Prioritizing research on the pharmacological and therapeutic profile of these compounds is essential to mitigate their impacts on public health.

**Keywords:** Nitazenes, ultra-potent opioids, overdose management, emergency medicine.

**Instituição afiliada** – 1 Universidad de La Integración de Las Américas, 2 Universidade Paranaense, 3 Centro Universitário Integrado

**Autor correspondente:** Annelize Rodriguez Veloso, [annelizerodriguezveloso@gmail.com](mailto:annelizerodriguezveloso@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a crise dos opioides assumiu proporções alarmantes, impulsionada pelo surgimento de substâncias sintéticas cada vez mais potentes e de difícil manejo clínico. Entre essas novas ameaças, destacam-se os nitazenos, uma classe de opioides sintéticos da família dos benzimidazóis que têm se disseminado rapidamente no mercado ilícito global. Desenvolvidos inicialmente na década de 1950 como potenciais agentes analgésicos, os nitazenos foram abandonados devido ao seu alto risco de abuso e toxicidade. Recentemente, compostos como isotonitazeno, metonitazeno e protonitazeno emergiram como opioides ultra-potentes, muitas vezes superando a potência do fentanil, um dos opioides mais potentes conhecidos na prática clínica (Pergolizzi *et al.*, 2023).

Os nitazenos são caracterizados por uma afinidade extremamente elevada pelos receptores opioides mu ( $\mu$ ), que são os principais mediadores dos efeitos analgésicos e depressivos respiratórios dos opioides. Essa afinidade resulta em um perfil farmacodinâmico que combina rápida indução de depressão respiratória com uma resposta frequentemente limitada aos antagonistas opioides tradicionais, como a naloxona. O reconhecimento e manejo de overdoses por nitazenos representam um desafio crítico para a medicina de emergência, uma vez que as manifestações clínicas podem evoluir rapidamente para insuficiência respiratória e morte, mesmo em pacientes previamente saudáveis (Bendjilali-Sabiani *et al.*, 2024).

A complexidade no manejo dessas overdoses é ampliada pela falta de ensaios toxicológicos específicos que permitam a detecção rápida e precisa desses compostos na prática clínica. Além disso, relatos crescentes de resistência parcial ou completa à naloxona reforçam a necessidade de estratégias inovadoras e adaptativas no tratamento. Tais abordagens incluem o uso de doses elevadas de naloxona, a necessidade de ventilação mecânica precoce e a implementação de protocolos intensivos de suporte à vida (Edinoff *et al.*, 2023).

Este artigo tem como objetivo explorar as características farmacológicas dos nitazenos, delinear os principais desafios enfrentados pelos profissionais de saúde na identificação e tratamento de overdoses, e discutir as estratégias

inovadoras que estão sendo desenvolvidas para enfrentar essa emergência crescente. A análise aprofundada dessas estratégias é crucial para aprimorar a resposta médica a uma das crises mais complexas e urgentes na medicina de emergência contemporânea.

## METODOLOGIA

Este artigo constitui uma revisão narrativa, com o objetivo de fornecer uma análise abrangente sobre o uso de nitazenos no contexto da medicina de emergência, focando especialmente no manejo de overdoses de opioides ultra-potentes. A metodologia utilizada neste estudo seguiu os princípios de uma revisão narrativa, caracterizada pela síntese qualitativa de evidências científicas disponíveis, sem a aplicação de critérios rigorosos de meta-análise ou revisão sistemática. Este tipo de abordagem é particularmente adequado para explorar tópicos emergentes e de alta complexidade clínica, onde a literatura ainda está em desenvolvimento e as diretrizes formais estão em fase de consolidação.

Para compor esta revisão, uma busca extensiva foi realizada nas principais bases de dados científicas, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar, abrangendo publicações de janeiro de 2020 até janeiro de 2025. Os termos de busca combinados incluíram: “nitazenos”, “opióides sintéticos”, “isotonitazeno”, “overdose de opioides”, “naloxona”, “fentanil”, “manejo de overdose”, “emergência médica” e “tratamento de opioides ultra-potentes”. A seleção de artigos foi baseada na relevância do conteúdo para o tema em análise, priorizando estudos clínicos, revisões, relatos de casos, e diretrizes de sociedades médicas que abordassem as características farmacológicas, os desafios clínicos e as estratégias terapêuticas relacionadas aos nitazenos.

Os critérios de inclusão englobaram estudos publicados em inglês e português que fornecessem informações sobre o mecanismo de ação dos nitazenos, a resposta clínica observada em casos de overdose, e as intervenções adotadas em cenários de emergência. Estudos com metodologia robusta, como ensaios clínicos, estudos de coorte, e revisões sistemáticas de qualidade foram priorizados sempre que disponíveis. Relatos de caso e séries de casos foram incluídos devido à natureza emergente do tema e à escassez de



grandes estudos controlados. Excluíram-se artigos que não apresentassem relevância direta ao tema, estudos duplicados e publicações com dados insuficientes ou metodologicamente fracos.

A análise das informações coletadas foi realizada de forma crítica, com enfoque na identificação de padrões comuns e lacunas na literatura atual. A discussão dos resultados foi estruturada para destacar as implicações clínicas das overdoses por nitazenos, com ênfase nas dificuldades de diagnóstico, eficácia do uso de naloxona, e as intervenções emergentes que têm demonstrado potencial na prática clínica. A natureza qualitativa desta revisão permite uma visão holística e integrada dos desafios associados aos nitazenos, proporcionando aos profissionais de saúde um entendimento aprofundado das melhores práticas atuais e das áreas que requerem maior investigação científica.

## RESULTADOS

### FARMACOLOGIA DOS NITAZENOS

Os nitazenos, pertencentes à classe dos opioides benzimidazólicos, são substâncias sintéticas de alta potência que têm ganhado notoriedade pela sua presença crescente no mercado ilícito e pelo impacto severo nas emergências médicas. Esses compostos, incluindo isotonitazeno, metonitazeno e etonitazeno, foram inicialmente desenvolvidos na década de 1950 como analgésicos potentes, mas rapidamente foram descartados para uso terapêutico devido ao elevado risco de dependência, toxicidade e potencial letalidade. Os nitazenos se destacam por sua afinidade marcante pelos receptores opioides mu ( $\mu$ ), que são os principais mediadores dos efeitos analgésicos, euforizantes e, de forma mais crítica, dos efeitos depressivos respiratórios que caracterizam os quadros de overdose (Pergolizzi *et al.*, 2023).

Farmacologicamente, os nitazenos exibem uma afinidade pelos receptores opioides que é significativamente superior à de opioides tradicionais como a morfina e, em muitos casos, até mesmo ao fentanil, que já é amplamente reconhecido por sua extrema potência. Compostos como o isotonitazeno podem ser até 20 a 100 vezes mais potentes que a morfina e entre 2 a 10 vezes mais potentes que o fentanil, variando de acordo com o isômero e a conformação



estrutural específica do composto. Essa alta afinidade se traduz em uma potente ativação dos receptores  $\mu$ , resultando em analgesia intensa, mas também em depressão respiratória severa, que é a principal causa de fatalidade associada a essas substâncias (Zawilska *et al.*, 2023).

A farmacocinética dos nitazenos envolve rápida absorção e distribuição nos tecidos devido à sua alta lipossolubilidade, o que contribui para a rápida manifestação de seus efeitos, muitas vezes dentro de minutos após a administração. Os nitazenos são metabolizados principalmente no fígado, envolvendo vias enzimáticas semelhantes às de outros opioides, como o citocromo P450. No entanto, devido às diferenças moleculares sutis, esses compostos podem ter variações significativas na meia-vida, que ainda não estão completamente estabelecidas na literatura. Relatos sugerem que a duração dos efeitos pode ser prolongada, complicando o manejo clínico das overdoses, pois o retorno dos sintomas depressivos respiratórios após uma resposta inicial à naloxona é um fenômeno comum (Hasegawa *et al.*, 2022; Bendjilali-Sabiani *et al.*, 2024).

A farmacodinâmica dos nitazenos destaca um perfil que combina ativação potente e rápida dos receptores  $\mu$  com um potencial reduzido de resposta à naloxona, o antagonista opioide padrão utilizado no manejo de overdoses. Isso se deve à alta afinidade e à ocupação prolongada dos receptores, que demandam doses maiores e repetidas de naloxona para obter uma reversão clínica significativa. Essa característica distingue os nitazenos de outros opioides ultra-potentes, elevando os desafios no manejo emergencial, pois a depressão respiratória pode persistir ou recidivar mesmo após intervenção inicial aparentemente eficaz (Raffa *et al.*, 2023).

Há uma escassez de estudos clínicos robustos sobre a toxicidade aguda e os efeitos crônicos dos nitazenos, o que limita o entendimento completo do seu perfil de risco e complicações a longo prazo. Observações clínicas sugerem que, além da depressão respiratória, outros efeitos adversos incluem sedação profunda, bradicardia e hipotensão, o que reforça a necessidade de suporte avançado de vida em casos de intoxicação. A alta variabilidade na resposta dos pacientes e a possível resistência à naloxona fazem dos nitazenos uma preocupação emergente e significativa no campo da toxicologia clínica, destacando a urgência de mais pesquisas para desenvolver antagonistas mais



eficazes e protocolos de manejo adaptados a essa nova realidade (Green; Veltri; Grundmann, 2024).

### **DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DE OVERDOSES POR NITAZENOS**

O diagnóstico de overdoses por nitazenos apresenta desafios substanciais na prática clínica, principalmente devido à natureza emergente desses compostos, sua alta potência e a ausência de métodos de detecção amplamente disponíveis e sensíveis. Os nitazenos, diferentemente de opioides mais conhecidos como a heroína, morfina ou mesmo o fentanil, são frequentemente ausentes dos painéis toxicológicos convencionais, dificultando o reconhecimento precoce e preciso de casos de intoxicação. Essa lacuna diagnóstica é agravada pela falta de sintomas específicos que distingam claramente a overdose por nitazenos de outras overdoses de opioides, levando a subnotificações e atrasos críticos na intervenção (Vandeputte *et al.*, 2021).

Os sinais clínicos de uma overdose por nitazenos incluem depressão respiratória severa, miose (pupilas contraídas), sedação profunda, bradicardia e hipotensão, que são manifestações típicas de qualquer overdose por opioides, tornando a distinção baseada apenas no quadro clínico virtualmente impossível. O início rápido e a intensidade dos sintomas podem mimetizar overdoses de fentanil, um opioide já associado a alta mortalidade. No entanto, a resistência à naloxona observada em alguns casos de nitazenos, caracterizada pela necessidade de doses mais elevadas ou administração repetida do antagonista para reverter a depressão respiratória, pode servir como um indicativo indireto da presença dessas substâncias, ainda que não exclusivo (Miller *et al.*, 2024).

A ausência de testes diagnósticos rápidos e específicos para nitazenos nos serviços de emergência é um dos maiores obstáculos. Enquanto a detecção laboratorial por técnicas avançadas, como cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LC-MS), oferece alta sensibilidade e especificidade, essas metodologias são complexas, caras e não estão amplamente disponíveis em tempo real para o manejo de urgências médicas. Além disso, muitos dos novos nitazenos não são rotineiramente incluídos nas bibliotecas de referência desses equipamentos, o que exige atualizações constantes e dificulta ainda mais a identificação correta do agente causador. Essa limitação técnica impõe uma barreira crítica ao diagnóstico e subsequente documentação epidemiológica



dessas substâncias, dificultando o desenvolvimento de estratégias de saúde pública eficazes (De Vrieze; Stove; Vandeputte, 2024).

Outra complexidade significativa no diagnóstico está relacionada à natureza clandestina da fabricação e distribuição dos nitazenos, que frequentemente são misturados com outras substâncias, como heroína ou fentanil, sem qualquer controle de qualidade. Essa adulteração pode não apenas alterar o perfil clínico da overdose, mascarando ou potencializando sintomas, como também introduz variações imprevisíveis na potência e toxicidade da mistura consumida. A variabilidade na composição dessas substâncias ilegais contribui para uma apresentação clínica heterogênea e imprevisível, confundindo o diagnóstico e complicando a abordagem terapêutica (Byles *et al.*, 2024).

A falta de conscientização entre os profissionais de saúde sobre a existência e a letalidade dos nitazenos contribui para a subestimação de seu impacto clínico. Muitos médicos e profissionais de emergência podem não estar familiarizados com esses compostos ou com as particularidades de seu manejo, levando a um diagnóstico presuntivo de overdoses por opioides tradicionais e à aplicação de protocolos que podem ser insuficientes para esses casos. A educação continuada e a disseminação de informações atualizadas sobre as novas ameaças representadas pelos nitazenos são, portanto, essenciais para melhorar a capacidade diagnóstica e a resposta clínica (Ahmad *et al.*, 2024).

Adicionalmente, o estigma associado aos usuários de drogas e a suposição errônea de que todos os casos de overdose seguem padrões previsíveis de resposta à naloxona podem levar à inação ou à abordagem inadequada em cenários de intoxicação por nitazenos. O diagnóstico de overdose deve ser conduzido com uma abordagem de alto índice de suspeição e com flexibilidade para adaptar intervenções terapêuticas baseadas na resposta clínica observada, reconhecendo as limitações impostas pela ausência de confirmação laboratorial imediata (Roberts, 2022).

## **INOVAÇÕES NO MANEJO DE OVERDOSES DE NITAZENOS**

O manejo de overdoses por nitazenos representa um dos maiores desafios emergentes na medicina de emergência, exigindo a adaptação de estratégias tradicionais e a implementação de abordagens inovadoras para



mitigar os riscos associados a esses opioides ultra-potentes. O tratamento de overdoses por nitazenos se diferencia principalmente pela resistência frequente à naloxona, o antagonista opioide convencionalmente utilizado, o que demanda uma reavaliação das práticas clínicas e a consideração de novas intervenções que possam oferecer maior eficácia e segurança aos pacientes (Malcolm *et al.*, 2023).

A naloxona permanece o pilar inicial na reversão da depressão respiratória induzida por nitazenos; no entanto, o seu uso apresenta limitações notáveis. A afinidade excepcionalmente alta dos nitazenos pelos receptores opioides mu pode superar a capacidade da naloxona de deslocar essas substâncias de forma efetiva, resultando em uma resposta terapêutica incompleta ou transitória. Estudos clínicos e relatos de casos indicam que doses substancialmente mais altas de naloxona, administradas de forma contínua ou em infusão intravenosa, podem ser necessárias para alcançar uma reversão clínica satisfatória, diferentemente do que se observa com outros opioides. No entanto, esse manejo intensivo pode estar associado a riscos adicionais, como precipitação de abstinência severa e efeitos colaterais significativos, o que demanda monitoramento rigoroso em ambiente de cuidado intensivo (Alhosan *et al.*, 2024).

Uma das abordagens inovadoras que tem ganhado atenção é a combinação de antagonistas opioides para potencializar o efeito reversor. Pesquisas preliminares sugerem que a associação de naloxona com naltrexona, outro antagonista opioide com diferentes propriedades farmacocinéticas, pode oferecer uma resposta mais duradoura e eficaz em overdoses por nitazenos. A naltrexona, com sua meia-vida mais prolongada e perfil de ligação distinto, pode complementar a ação da naloxona, reduzindo o risco de retorno da depressão respiratória após a fase inicial de reversão. Embora essa estratégia seja promissora, ainda carece de estudos robustos que validem sua eficácia e segurança em larga escala, e seu uso permanece experimental em muitos contextos clínicos (Dahan *et al.*, 2024).

Além dos antagonistas, a ventilação mecânica e o suporte respiratório avançado podem auxiliar no manejo de overdoses severas, particularmente quando a resposta à naloxona é insuficiente ou ausente. Em cenários onde a depressão respiratória persiste, o uso de dispositivos de ventilação não invasiva



ou intubação traqueal pode ser necessário para garantir a oxigenação adequada até que o efeito dos nitazenos diminua. Esta abordagem intensiva requer recursos especializados e é frequentemente limitada a centros de tratamento de alta complexidade, destacando a importância de protocolos de transferência rápida para unidades de terapia intensiva quando necessário (Baldo, 2024).

A pesquisa em novas moléculas antagonistas específicas para opioides ultra-potentes como os nitazenos também está em progresso, com o desenvolvimento de compostos que visam superar as limitações da naloxona. Antagonistas experimentais que exibem alta afinidade competitiva e perfis farmacodinâmicos ajustáveis estão sendo avaliados para uso em situações onde os antagonistas convencionais falham. No entanto, esses agentes estão em fases iniciais de desenvolvimento e ainda não estão disponíveis para uso clínico, representando uma área crítica de inovação futura (Gavrila *et al.*, 2024).

Outra estratégia emergente envolve o uso de biossensores e dispositivos portáteis de monitoramento para detectar sinais precoces de depressão respiratória e outras complicações associadas à overdose. Esses dispositivos, ainda em fase de validação, utilizam algoritmos de inteligência artificial para monitorar parâmetros vitais e alertar profissionais de saúde para intervenções imediatas, potencialmente melhorando o tempo de resposta e os desfechos clínicos em contextos de overdose por nitazenos. A integração dessas tecnologias com sistemas de telemedicina e protocolos de resposta rápida pode oferecer uma camada adicional de segurança para pacientes em risco (Tas *et al.*, 2024).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A crise dos opioides, amplificada pelo surgimento dos nitazenos, reflete uma ameaça crescente à saúde pública e destaca as limitações das abordagens tradicionais no manejo de overdoses. Esses compostos, caracterizados por sua extrema potência e afinidade elevada pelos receptores opioides  $\mu$ , têm desafiado a medicina de emergência devido à rápida evolução dos quadros clínicos, à resistência parcial ou total à naloxona e à ausência de métodos diagnósticos amplamente acessíveis e específicos. Esses fatores, somados à complexidade



do tratamento e à alta letalidade, reforçam a urgência de uma resposta multidimensional que integre inovação, pesquisa e capacitação profissional.

O enfrentamento dessa crise exige não apenas o aprimoramento de estratégias farmacológicas, como o uso de doses ajustadas de naloxona, a combinação com outros antagonistas opioides e o desenvolvimento de novas moléculas antagonistas, mas também avanços em suporte avançado de vida, incluindo ventilação mecânica precoce e protocolos intensivos de cuidado. Tecnologias emergentes, como biossensores e dispositivos de monitoramento equipados com inteligência artificial, apresentam um potencial significativo para melhorar o reconhecimento precoce das overdoses e otimizar a resposta terapêutica, ainda que sua implementação em larga escala dependa de validação adicional.

Além das inovações tecnológicas e farmacológicas, é indispensável fortalecer a conscientização e a educação dos profissionais de saúde sobre os desafios específicos associados aos nitazenos, incluindo sua farmacologia singular, os sinais clínicos de overdose e as melhores práticas para manejo emergencial. Políticas públicas voltadas para o monitoramento dessas substâncias no mercado ilícito, a ampliação do acesso a testes toxicológicos avançados e o incentivo a pesquisas clínicas robustas são passos essenciais para compreender melhor o impacto dessas substâncias e mitigar seus danos.

Portanto, a resposta à ameaça representada pelos nitazenos exige uma abordagem abrangente que combine avanços científicos, fortalecimento da infraestrutura de saúde e um compromisso contínuo com a educação e pesquisa. Apenas com esforços coordenados e sustentados será possível enfrentar efetivamente essa nova dimensão da crise dos opioides, reduzindo mortes e danos e promovendo maior resiliência no sistema de saúde diante de desafios futuros.

## REFERÊNCIAS

AHMAD, Raahyma et al. Substances and substance combinations among accidental substance-related acute toxicity deaths (AATDs) in Canada from 2016 to 2017. 2024.

ALHOSAN, Norah et al. Slow dissociation kinetics of fentanyl and nitazenes correlates with reduced sensitivity to naloxone reversal at the  $\mu$ - opioid receptor. **British Journal of Pharmacology**, 2024.



BALDO, Brian A. Opioid-induced respiratory depression: clinical aspects and pathophysiology of the respiratory network effects. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, 2024.

BENDJILALI-SABIANI, Jean-Joseph et al. Isotonitazene, a synthetic opioid from an emerging family: the nitazenes. **Therapies**, 2024.

BYLES, Hannah et al. Barriers to calling emergency services amongst people who use substances in the event of overdose: a scoping review. **International Journal of Drug Policy**, v. 132, p. 104559, 2024.

DAHAN, Albert et al. Fact vs. fiction: naloxone in the treatment of opioid-induced respiratory depression in the current era of synthetic opioids. **Frontiers in Public Health**, v. 12, p. 1346109, 2024.

DE VRIEZE, Liam M.; STOVE, Christophe P.; VANDEPUTTE, Marthe M. Nitazene test strips: a laboratory evaluation. **Harm Reduction Journal**, v. 21, n. 1, p. 159, 2024.

EDINOFF, Amber N. et al. New synthetic opioids: Clinical considerations and dangers. **Pain and Therapy**, v. 12, n. 2, p. 399-421, 2023.

GAVRILA, Ana-Mihaela et al. Hazardous Materials from Threats to Safety: Molecularly Imprinted Polymers as Versatile Safeguarding Platforms. **Polymers**, v. 16, n. 19, p. 2699, 2024.

GREEN, MeShell; VELTRI, Charles A.; GRUNDMANN, Oliver. Nalmefene Hydrochloride: Potential Implications for Treating Alcohol and Opioid Use Disorder. **Substance Abuse and Rehabilitation**, p. 43-57, 2024.

HASEGAWA, Koutaro et al. Non-fentanyl-derived synthetic opioids emerging during recent years. **Forensic toxicology**, v. 40, n. 2, p. 234-243, 2022.

MALCOLM, Nicholas J. et al. Mu-opioid receptor selective superagonists produce prolonged respiratory depression. **Iscience**, v. 26, n. 7, 2023.

MILLER, Jessica J. et al. New psychoactive Substances: A Canadian perspective on emerging trends and challenges for the clinical laboratory. **Clinical Biochemistry**, p. 110810, 2024.

PERGOLIZZI JR, Joseph et al. Old drugs and new challenges: a narrative review of nitazenes. **Cureus**, v. 15, n. 6, 2023.

RAFFA, Robert et al. Old Drugs and New Challenges: A Narrative Review of Nitazenes. **Cureus**, v. 15, n. 6, 2023.

ROBERTS, Allison. Notes from the field: nitazene-related deaths—Tennessee, 2019–2021. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 71, 2022.

TAS, Basak et al. Overdose Detection Among High-Risk Opioid Users Via a Wearable Chest Sensor in a Supervised Injecting Facility: Protocol for an Observational Study. **JMIR research protocols**, v. 13, n. 1, p. e57367, 2024.



**Opioides sintéticos ultra-potentes: características e estratégias frente à crise dos nitazenos**

A.R. Veloso *et. al.*

VANDEPUTTE, Marthe M. et al. Synthesis, chemical characterization, and  $\mu$ -opioid receptor activity assessment of the emerging group of “nitazene” 2-benzylbenzimidazole synthetic opioids. **ACS chemical neuroscience**, v. 12, n. 7, p. 1241-1251, 2021.

ZAWILSKA, Jolanta B. et al. Non-fentanyl new synthetic opioids—An update. **Forensic science international**, p. 111775, 2023.