

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Bárbara Behr Martins

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPENDÊNCIA POR
OPIOIDES**

São Paulo
2017

Bárbara Behr Martins

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPENDÊNCIA POR
OPIOIDES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof.^a Danila Torres Leite, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2017

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Martins, Barbara Behr

Tratamento farmacológico da dependência por opioides / Barbara Behr Martins. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2017.
35 p.

Orientação de Danila Torres Leite

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2017.

1. Analgésicos opioides 2. Ópio 3. Transtornos relacionados ao uso de opioides 4. Transtornos relacionados ao uso de substâncias - terapia 5. Tratamento farmacológico I. Leite, Danila Torres II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 615.5

Bárbara Behr Martins

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPENDÊNCIA POR
OPIOIDES**

São Paulo, 26 de outubro, de 2017

Professor Orientador - Prof. Danila Torres Leite

Professor Examinador - Prof. Maria Anete Lallo

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Marcelo Martins e Simone C. Behr Martins por todo o esforço para que nunca me faltasse nada durante essa trajetória e por toda a motivação para que eu não desistisse desse sonho.

A minha namorada Andressa Vieira Moraes que inúmeras vezes me encorajou a seguir em frente. Por ser minha melhor amiga e ouvir todas as minhas angustias e alegrias durante esse tempo, vivendo-as comigo.

Ao meu melhor amigo Rafael Rossetti por todo o amor que ele transborda nestes 10 anos de amizade. Por todos os conselhos e desabafos durante este período e os próximos que virão. Ao Enrico Signori por que the zueira never end.

Aos meus familiares que colaboraram para que eu concluísse este curso.

Aos meus colegas de curso, principalmente as minhas companheiras Alessandra Mayumi Makabe e Bárbara Guimarães pelo carinho, amizade, companheirismo e pelo compartilhamento de conhecimento durante o curso.

Agradeço também a equipe do Laboratório Especial de Dor e Sinalização do Instituto Butantan em especial a minha orientadora Dra. Vanessa Oslon Zambelli por todo o conhecimento e dedicação. As minhas grandes companheiras de laboratório e amigas Bianca Evangelista e Flavia Lopes pelo carinho, amizade e besteiras que passamos juntas.

Não poderia deixar de agradecer aos excelentes mestres que tive o privilégio de conhecer durante o curso, todos colaboraram para me tornar uma profissional, me dando todo o conhecimento possível.

E por fim a minha orientadora Dra. Danilla Torres por acreditar em mim durante este período final, pelo seu conhecimento e dedicação para que eu concluísse essa etapa da minha vida.

MARTINS, Barbara B. **Tratamento farmacológico da dependência por opioides**. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2017.

O ópio é conhecido desde a antiguidade, se destacando pelo seu efeito eufórico e hipnótico, porém somente nos últimos anos que suas propriedades farmacológicas foram esclarecidas. Os opioides atuam através de receptores específicos, localizados ao longo do sistema nervoso. Os opioides são utilizados para o tratamento de dores intensas em pacientes oncológicos e não oncológicos. Contudo o abuso de opioides tem crescido no mundo todo, ocasionando um grande problema de saúde pública. O uso indiscriminado causa graves efeitos adversos como a tolerância, a dependência e a morte por overdose. Este estudo tem como objetivo abordar os aspectos gerais dos opioides, as consequências do consumo prolongado, a neurobiologia da dependência e os tratamentos farmacológicos disponíveis atualmente para os indivíduos que sofrem com a síndrome de dependência de opioides. Trata-se de uma revisão literária em livros, estudos científicos e produções técnicas encontrados em bases de dados, revistas eletrônicas e sites governamentais a partir de 2002 nos idiomas de português, inglês e espanhol. Como resultado da pesquisa foi possível observar que o uso prolongado de forma abusiva leva a adicção. Esta deve ser vista como uma doença neurobiológica crônica, no qual o tratamento representa uma oportunidade para os indivíduos adictos. A terapia de substituição e a terapia de manutenção de opioides, realizados principalmente com a metadona e a buprenorfina constituem um tratamento eficiente, seguro e com baixo risco de recaída se seguido corretamente associado ao tratamento não farmacológico. Assim é possível concluir que indivíduos adictos têm chances de restabelecer suas vidas normais se seguido o corretamente o tratamento. Advertindo que a prescrição de opioides dever ser feita de maneira cuidadosa, levando em consideração seus efeitos colaterais e o mal-uso, que interferem diretamente na saúde pública mundial.

Palavras-chave: Analgésicos opióides. Ópio. Transtornos relacionados ao uso de opióides. Transtornos relacionados ao uso de substâncias - terapia. Tratamento farmacológico.

MARTINS, Barbara B. **Tratamento farmacológico da dependência por opioides**. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2017.

Opium has long been known for its euphoric and hypnotic effect, but only in recent years its pharmacological properties have been clarified. Opioids act through specific receptors, located along the nervous system. Opioids are used for the treatment of severe pain in oncology and non-cancer patients. However, opioid abuse has grown worldwide, leading to a major public health problem. Indiscriminate use causes serious adverse effects such as overdose tolerance, dependence and death. This study aims to address the general aspects of opioids, the consequences of long-term use, dependence neurobiology, and currently available pharmacological treatments for individuals suffering from opioid dependence syndrome. It is a literary revision in books, scientific studies and technical productions found in databases, electronic journals and governmental sites from 2002 in Portuguese, English and Spanish. As a result of the research it was possible to observe that prolonged abusive use leads to addiction. This should be seen as a chronic neurobiological disease, in which treatment represents an opportunity for addicted individuals. Substitution therapy and opioid maintenance therapy, performed primarily with methadone and buprenorphine, are an efficient, safe and low risk of relapse treatment if followed correctly associated with non-pharmacological treatment. So it is possible to conclude that addicted individuals have chances to restore their normal lives if they followed the treatment correctly. Warning that opioid prescription should be made carefully, taking into account its side effects and misuse, which directly interfere with global public health.

Keyword: Opioid analgesics. Opium. Disorders related to the use of opioids. Disorders related to the use of substance - therapy. Pharmacological treatment.

Lista de Figuras

Figura 1 - <i>Papaver Somniferum</i> , conhecida como papoula e o ópio saindo de dentro da planta.....	16
Figura 2 - Esquema representativo da cadeia de ativação do receptor opióide.....	18
Figura 3 - Mecanismos de tolerância: para a obtenção do mesmo efeito a dose da droga deve aumentar.....	19
Figura 4 - Sistema mesolímbico: estruturas relacionadas	22

Lista de Quadros

Quadro 1 - Comparação dos sintomas do uso regular de opioides, overdose e abstinência.....	21
Quadro 2 - Manejo para o tratamento do uso de opioides.....	27
Quadro 3 – Grupos de risco associados aos fármacos opioides durante a gestação.....	28

Lista de Siglas

AC	Adenilato Ciclase
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
AMP	Associação Medica Brasileira
AMPc	Monofosfato de Adenosina Cíclico
ATV	Área Tegmental Ventral
CDC	Control Disease Center
CF	Córtex Frontal
DA	Dopamina
FDA	Food and Drug Administration
GRK	Proteína Cinase Acoplada A Proteína G
GPCR	Receptores Acoplados A Proteína G
IDT	Instituto da drogas e toxicodependência
IV	Intravenosa
LC	Locus coeruleus
NA	Noradrenalina
NAC	Núcleo Accumbens
OE	Opioides endógenos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAG	Substância Cinzenta Periaquedutal
PGi	Proteína G inibitória
RN	Recém-nascido
SNC	Sistema nervoso central

SNP	Sistema nervoso periférico
TMO	Terapia de manutenção de opioides
UNODC	Drugs and Crime United Nations Office on Drugs and Crime

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS.....	14
2.1 Objetivos Gerais.....	14
2.2 Objetivos Específicos.....	14
3. MATERIAIS E METODOS.....	15
4. DESENVOLVIMENTO.....	16
4.1. Definição.....	16
4.2. Receptores opioides.....	17
4.3. Efeitos adversos do uso de opioides e manejo na clínica.....	18
4.4. Neurobiologia da dependência.....	21
4.5. Tratamento farmacológico da dependência por opioides.....	24
4.6. Opioides na gravidez.....	27
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERENCIAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

O ópio, substância extraída da papoula tem sido utilizado há mais de 5 mil anos, para fins medicinais e recreativos. Há indícios de que a papoula teria sido cultivada na Mesopotâmia desde 3400 a.C. pelos sumérios, que se referiam a ela como *Hul Gil*, a “planta da alegria”. Em 1300 a.C. os egípcios utilizavam o ópio para extrações dentárias, devido ao efeito analgésico, além do cultivo e da comercialização do ópio que se estendeu para a Fenícia, Mar Mediterrâneo e Europa. Em 1150 a.C. na Grécia clássica, Homero descreve na Odisseia o efeito do ópio como hipnótico e euforizante. Em 330 a.C. o ópio chegou a Pérsia e a Índia, trazida por Alexandre, o Grande. Durante 2 séculos (1300 – 1500) o ópio sumiu da história europeia, pois era mal vista pela Inquisição, até que em 1527 foi desmistificada por Paracelsus sendo base para a fabricação do láudano, um composto receitado como analgésico e antidiarreico. Até que em 1803, na Alemanha, Friedrich Sertürner sintetizou a morfina que anos depois passou a ser comercializada (PEREIRA *et al*, 2016; ABP, 2012; MARTINS *et al*, 2012).

Apesar de já estar presente há muitos anos, somente nas últimas décadas houve o esclarecimento de suas propriedades e mecanismos representando atualmente um dos grupos de analgésicos amplamente utilizados em todo o mundo para tratar a dor intensa em pacientes oncológicos e não oncológicos (LEMONICA, 2008).

Sabe-se que os efeitos dos fármacos opioides são mediados a partir da interação com os receptores específicos que localizados ao longo do sistema nervoso central (SNC) e do sistema nervoso periférico (SNP). Existem 3 tipos principais de receptores opioides, mu (μ), kappa (κ) e delta (δ), onde cada um está associado a um tipo de resposta (RANG, 2012).

Apesar dos fármacos opioides serem muito utilizados os efeitos adversos têm se tornado um problema. Depressão respiratória, constipação, sedação, hiperalgesia são só alguns dos efeitos adversos observados. As propriedades farmacológicas são influenciadas pelo tempo de uso do fármaco. O uso contínuo leva a um aumento na dose necessária para se obter o mesmo efeito, desenvolvendo tolerância e a dependência pelo uso contínuo (TANAKA, 2008).

A síndrome de dependência de opioides é um tema atual e de grande importância visto se tratar de um problema de saúde pública. Segundo a United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), em 2017 estima-se que 5% da população mundial já fez uso de algum tipo de droga ilícita entre 15 e 64 anos, resultando em aproximadamente 250 milhões de pessoas. Os opioides (prescritos ou não) ocupam o terceiro lugar entre as drogas mais utilizadas no mundo, com aproximadamente 35,1 milhões de usuários no qual 17,7 milhões destes possuem algum tipo de distúrbio por conta da droga, logo atrás das anfetaminas com cerca de 36 milhões e a cannabis com 183 milhões de usuários (UNODC, 2017).

Apesar de não ser a droga mais utilizada, os opioides continuam sendo a principal a ocasionar danos à saúde, resultando em uma epidemia clínica, segundo o Control Disease Center (CDC), em 2017. O uso indevido de medicamentos prescritos e o uso de drogas ilícitas de modo recreativo tem aumentado a prevalência da síndrome de dependência e a morte por overdose de opioides. Atualmente o Afeganistão é o maior produtor de opiáceos do mundo, correspondendo a 70% da demanda mundial no qual seus principais consumidores são a Ásia e a Europa. Contudo em países como EUA e Canadá, a procura por de opioides (prescritos ou não) tem sido cada vez maior. No Brasil, o consumo ocorre a partir dos analgésicos de ação central para o tratamento de diversas dores em pacientes oncológicos e não oncológicos. Segundo levantamento realizado em 2005, 1,3% da população brasileira faz uso de opioides e as mulheres entre 18 e 24 anos são as que mais usam. (UNODC, 2017; CDC, 2015; ABP, 2012).

O uso crescente de opioides também impacta diretamente na transmissão de doenças infecciosas, uma vez que a heroína, principal opioide ilícito utilizado é uma droga administrada intravenosa (IV). Cerca de 12 milhões de pessoas utilizam drogas injetáveis assim estima-se que uma em cada sete pessoas que injetam drogas, tem HIV e um em cada dois tem Hepatite C (UNODC, 2017).

A criminalidade e violência também são aspectos que podem ser relacionados as drogas. Neste contexto, o crime é visto como uma forma para se obter recursos para a compra de drogas (UNODC, 2017).

A síndrome de dependência de opioides é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas associado ao uso indiscriminado de opioides sendo observada

após a interrupção ou a redução da substância, podendo surgir em até 24 horas após a última administração. Estima-se que 1 a cada 6 pessoas tem acesso a um tratamento adequado sendo que apenas uma porcentagem dos países oferece uma terapêutica adequada que muitas vezes não atendem a todos os indivíduos (SCHUCKIT, 2016; UNODC, 2017).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Conhecer as opções farmacológicas para o tratamento da dependência de opioides e discutir sua eficácia.

2.2 Objetivos Específicos

- Esclarecer os mecanismos de ação dos opioides e consequências do consumo prolongado;
- Descrever a neurobiologia da dependência por opioides
- Identificar os tratamentos farmacológicos atuais empregados para a reabilitação do indivíduo adicto.

3. MATERIAIS E METODOS

Para este trabalho foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed, Scielo e MEDline, em revistas eletrônicas, produções técnicas e científicas de sites governamentais, ONGs e livros da biblioteca Pe. Inocente Radrizzani do Centro Universitário São Camilo, campus Ipiranga. O período de pesquisa compreendido foi de 2002 a 2017 nos idiomas português, inglês e espanhol, utilizando os seguintes descritores gerais: “Opioides”, “Opioids”; “Analgésicos opioides”, “Opioid analgesics”; “Dependência de opioides”, “Opioid dependence”; “Adicção a opioides”, “Opioid addiction”; “Tratamentos e reabilitação”, “treatment and rehabilitation”.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1. Definição

O ópio é um líquido de aparência leitosa, retirada a partir de pequenas escarificações da *Papaver somniferum*, planta popularmente conhecida como papoula, caracterizada na figura 01. É neste líquido que encontramos diversos alcaloides, como a morfina e a codeína (RANG, 2012).

Figura 1: *Papaver Somniferum*, conhecida como papoula e o ópio saindo de dentro da planta.



Fonte: <http://mundoestranho.abril.com.br/materia/o-que-foi-a-guerra-do-opio>

Pode-se chamar de opióide qualquer composto natural, semissintético ou sintético que atue em receptores opioides e tenha propriedades semelhantes aos opioides naturais. Opiáceos são os opioides naturais, derivados do ópio, como a morfina, por exemplo (Pereira *et al*, 2016).

Opioides naturais podem ser encontradas em plantas ou produzidos pelo corpo humano, chamados de opioides endógenos (OE), distribuídos por todo SNC. OE são pentapeptídios produzidos por uma variedade de neurônios, monócitos, linfócitos e tecidos inflamados que dividem-se em três classes: encefalinas, dinorfinas e endorfinas. Suas ações incluem a modulação da dor, controle do sistema cardiovascular, neuromuscular entre outros (MARTINS, 2014).

4.2. Receptores opioides

Os fármacos opioides são amplamente utilizados no tratamento de dores agudas, de alta intensidade, no tratamento de dores crônicas para pacientes oncológicos e não oncológicos como analgésico. A indicação dessa classe de medicamento deve ser cuidadosa, uma vez que os efeitos adversos e os riscos ao paciente são extremamente prejudiciais à saúde (CHOU, 2009).

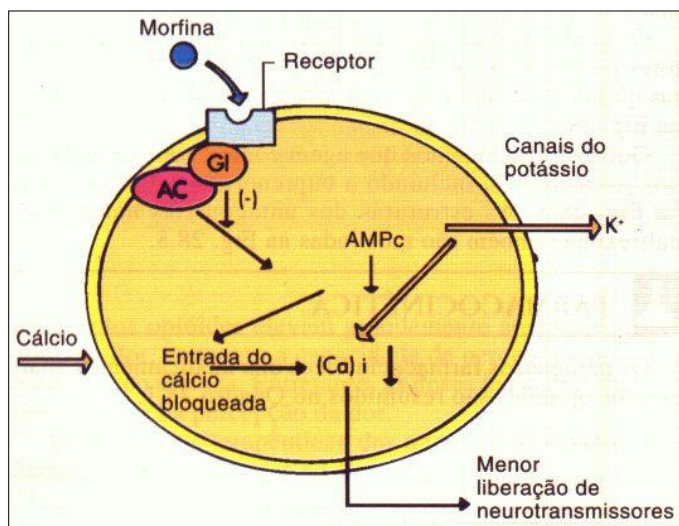
Cada receptor está associado a uma ação específica, o receptor μ está associado à analgesia supraespinhal, à euforia e a dependência, estando localizados em maior concentração no tálamo, substância cinzenta periaquedutal (PAG), área tegmental ventral (AVT). O receptor κ está associado principalmente a analgesia espinhal, a sedação, termorregulação e a secreção neuroendócrina, estando localizados em maior concentração núcleo accumbens, hipocampo e núcleo ambíguo. O receptor δ está associado a analgesia periférica e a modulação do receptor μ , estando localizados núcleos pontinos, núcleo accumbens, amígdalas e hipocampo. A depressão respiratória tem sido atribuída aos três receptores (KRAYCHETE *et al*, 2014; KRAYCHETE *et al*, 2015; MARTINS *et al*, 2012).

Na medula espinhal, os receptores μ representam 70% dos receptores, distribuídos nas camadas superficiais do corno dorsal, enquanto que os receptores κ , é atribuído a 7% e o receptor δ a 23% estão distribuídos no corno dorsal e em diversos segmentos da medula espinhal (ZAMBELLI, 2011).

Os receptores opioides são metabotrópicos e são ligados à proteína G inibitória (PGi), caracterizada por ser uma estrutura monomérica que envolve sete domínios transmembrana com a porção amino terminal na parte externa da célula e a porção carboxi terminal dentro da célula. A proteína G se apresenta em estado trimérico com três subunidades, alfa (α), beta (β) e gama (γ). Assim, quando ocorre a ligação, há a dissociação dessas frações, isolando a fração alfa ($G\alpha$) e formando o complexo betagama ($G\beta\gamma$). Isso ocorre pela fosforilação de GDP para GTP. Essa ativação inicia a transdução do sinal a PGi que leva ao fechamento dos canais de cálcio voltagem dependente, inibem a adenilato ciclase (AC) diminuindo a síntese de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), levando ao efluxo de potássio resultando na hiperpolarização celular. Com isso ocorre uma redução da excitabilidade neuronal

recorrente da redução da liberação de neurotransmissores excitatórios, causando um efeito inibitório, como podemos observar na figura 2 (Al-HASANI, BRUCHAS, 2011).

Figura 2: Esquema representativo da cadeia de ativação do receptor opióide.



Fonte: (RANG, DALE, 2012)

4.3. Efeitos adversos do uso de opioides e manejo na clínica

Nos últimos anos a prescrição de fármacos opioides cresceu muito e apesar dos efeitos benéficos associados ao uso os riscos e danos à saúde como a dependência e morte por overdose também aumentaram (JOLLY *et al*, 2015).

O abuso de opioides, sendo prescritos ou não, levam a um quadro de intoxicação, caracterizado pela analgesia, euforia, miose, entre outros. Quando o indivíduo passa a ser tolerante a droga, ocorre o aumento da dose levando a superdosagem ou overdose, do qual requer atendimento médico imediato. A overdose pode ocorrer também em pessoas com baixa tolerância e/ou fazem a injeção pela primeira vez e a administração junto a outras drogas que deprimem o SNC (BALTIERI *et al*, 2004; ABP, 2012).

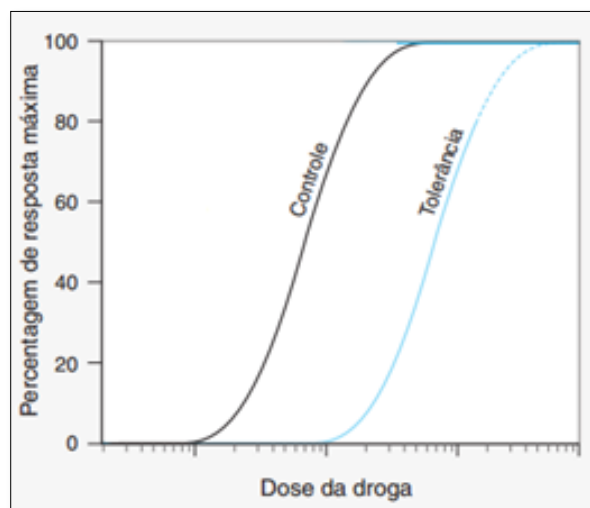
O quadro clínico da overdose apresenta depressão respiratória, desorientação ou coma, arreflexia, hipotensão, bradicardia, midríase e cianose

podendo levar a morte, necessitando de atendimento médico imediato. A heroína é o principal opióide a causar overdose e morte por opioides (JOLLEY et al, 2015).

O atendimento deve ser rápido, iniciando pela estabilização das vias aéreas, com um suporte ventilatório adequado. A administração de naloxona intravenosa (IV) em pacientes que sofrem de overdose por opioides é indispensável. A medicação se inicia com doses de 0,8 mg de naloxona IV e pode ser administrada a cada 15 minutos em doses gradativas, sendo a maior delas de 3,2 mg caso o paciente não reaja. Sinais como midríase, controle da hipotensão, melhora no nível de consciência e padrão respiratório são indicativos de melhora. Após a retomada dos sentidos o paciente deve ser instruído sobre os riscos corridos e encaminhado a instituições de tratamento, se preferirem (BALTIERI *et al*, 2004).

A administração prolongada de opioides induz diversas alterações celulares responsáveis pelo desenvolvimento da tolerância e da dependência levando a adicção. A tolerância é caracterizada pela redução do efeito esperado decorrente do uso contínuo do fármaco, de modo que seja necessário aumentar a dose para se obter o efeito desejado, como podemos observar pelo desvio da curva de dose-resposta para a direita na figura 3 (KRAYCHETE *et al*, 2015; ABP, 2012).

Figura 3: Mecanismos de tolerância: para a obtenção do mesmo efeito a dose da droga deve aumentar.



Fonte: (SWIFT, LEWIS, 2008)

A exposição contínua do fármaco pode levar a perda progressiva da função dos receptores, fenômeno conhecido como dessensibilização. Esta se refere a

mudanças moleculares na sinalização dos receptores, diminuindo a capacidade responsiva de um receptor específico ou de outros receptores não estimulados porém presentes na mesma célula, sendo homóloga ou heteróloga. A dessensibilização homóloga ocorre no próprio receptor que ativou a proteína cinase. Neste caso, a ativação do receptor fosforila a proteína cinase acoplada a proteína G (GRK) que permite o recrutamento da β -arrestina a partir do citoplasma, formando um sítio de ligação a arrestinas, impedindo o acoplamento entre as proteínas G heteroméricas, sendo incapaz de conduzir sinais intracelulares. A inativação do receptor leva a internalização, no qual a arrestina será removida e o receptor pode ser reciclado ou degradado. A dessensibilização heteróloga acontece quando a fosforilação ocorre em outro receptor que não ativou a proteína cinase, levando a dificuldade de acoplamento entre as proteínas G e o receptores acoplados a proteína G (GPCR) e não envolve arrestinas (VENTURA, 2010; RANG, 2012; KRAYCHETE *et al*, 2015).

Outro fenômeno observado é a *downregulation*, que implica na diminuição do número de receptores relacionado a diversos fatores, como o aumento da degradação, redução de síntese e modulação da expressão genica, porém ainda não é totalmente compreendido (VENTURA, 2010).

A dependência é um estado de adaptação causado pelo uso crônico de um fármaco, manifestada após um quadro de abstinência. É uma desordem física apresentando sinais e sintomas característicos e uma desordem psicológica por afetar o sistema de recompensa cerebral, também conhecido como sistema mesolímbico (KRAYCHETE *et al*, 2015).

Estes sinais levam a adicção, que pode ser interpretada como uma doença neurobiológica crônica, geralmente relacionada ao uso de drogas de forma abusiva. Esta pode ser influenciada por diversos fatores, sendo eles internos como a condição psicológica do indivíduo, fatores externos como o estresse, o contexto que levou o uso do medicamento, a natureza da droga, fatores genéticos e fatores ambientais (KRAYCHETE *et al*, 2015; KOSTEN, GEORGE, 2002).

A tolerância e a dependência física de opioides ocorre geralmente após 3 semanas de uso contínuo. Os sinais e sintomas da abstinência podem se iniciar de 6 a 12 após a última dose de um opióide de ação curta ou de 24 a 48 horas após a

última dose de um opióide de ação longa. Os pacientes com síndrome de abstinência podem apresentar dores musculares, fadiga, letargia, tremores, desejo pela substância, náusea, vômitos, dificuldade em dormir, entre outros, como mostra o quadro 1 (BRENES, ESQUIVEL, 2016).

Quadro 1 – Comparação dos sintomas do uso regular de opioides, overdose e abstinência.

Uso Regular	Overdose	Abstinência
Miose	Midriase	Craving
Euforia	Depressão respiratória	Estresse
Analgesia	Cianose	Disforia
Constipação	Edema Pulmonar	Piloereção
Náusea	Arreflexia	Dores musculares
Vômito	Rigidez muscular	Hiperalgisia
Sonolência	Desorientação ou coma	Diarreia, náusea e vômitos
Dificuldade de concentração	Hipotensão	Insônia
	Bradycardia	Sudorese
	Choque	
	Aumento da pressão intracraniana	

Fonte: Adaptado (BALTIERI, 2004).

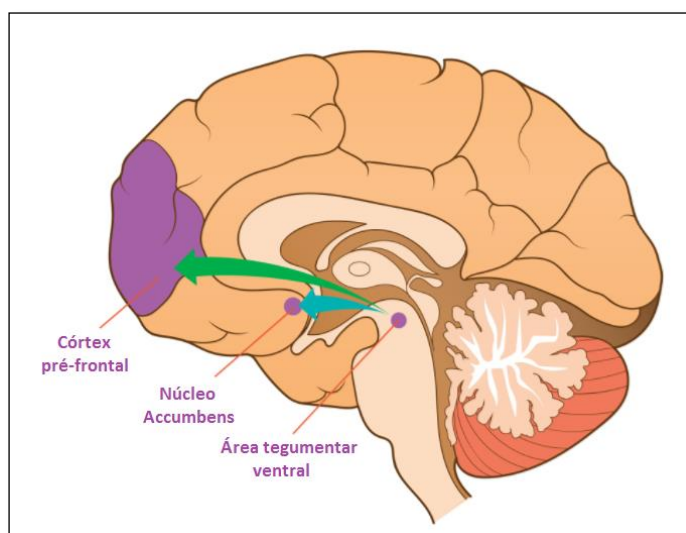
4.4. Neurobiologia da dependência

Ao utilizar opioides, ocorre a dissociação do composto na corrente sanguínea que irá se ligar aos receptores opioides, amplamente distribuídos no SNC. Essa ligação desencadeia uma sensação de prazer, por ativar o sistema de recompensa, bioquimicamente falando o mesmo processo quando desempenhamos atividades básicas como comer. Essa sensação de prazer é o que motiva o uso constante de opioides, sem motivos aparentes (KOSTEN, GEORGE, 2002, SILVA, 2011).

O sistema mesolímbico é o responsável por sinalizar a outras áreas do cérebro a presença ou ausência de coisas que trazem prazer. A dopamina (DA) é o principal neurotransmissor sintetizado dentro desse sistema e é armazenada nas vesículas dos terminais pré-sinápticos e liberada na fenda após um estímulo neuronal. Esse estímulo pode ser uma comida preferida, afeto ou qualquer outra

situação prazerosa. Uma vez liberada na fenda atua sobre os receptores dopaminérgicos, cujo efeito é uma sensação de bem-estar e euforia. Após a ligação aos receptores, a DA é retirada da fenda. A região envolvida nesse sistema, importante para o entendimento da neurobiologia da dependência química é o trato mesolímbico-mesocortical, que se projeta principalmente a partir da área tegmental ventral (ATV), núcleo accumbens (NAC) e o córtex frontal (CF) como podemos observar na figura 4. O sistema límbico e o locus coeruleus (LC) também são fundamentais para um melhor entendimento (RANG, 2012, ABP, 2012).

Figura 4: Sistema mesolímbico: estruturas relacionadas.



Fonte: Adaptado http://sgmd.nute.ufsc.br/content/porta-aberta-sgmd/e01_m03/pagina-02.html

O opióides ativam o sistema de recompensa através da inibição de interneurônios gabaérgicos, responsável pela inibição da liberação de DA, assim estimulando a ATV que resulta na liberação de DA no NAC, deste modo os efeitos da se prolongam, tornando-se mais potente (OLIVEIRA, PEDROSO, 2015, KOSTEN, GEORGE, 2002).

Com o uso contínuo se desenvolve a tolerância, assim é necessário mais opióides a fim de estimular a ATV para liberar a mesma quantidade de DA no NAC, para obter o mesmo efeito. Essa ativação constante reduz a liberação de DA em condições normais, impedindo o indivíduo de ter prazer em atividades cotidianas. Em condições normais o LC, é responsável pela produção e distribuição de noradrenalina (NA), que é um neurotransmissor liberado em pequenas doses

constantes a fim de manter a pressão sanguínea, além de estar associado ao sistema de vigília e alerta. Quando os receptores opioides são ativados nessa região, eles suprimem a liberação de NA, resultando em baixa pressão sanguínea, respiração lenta e sonolência. Com o uso constante os neurônios de LC se adaptam aumentando seu nível de atividade, assim na presença de opioides o impacto da inibição é menor, liberando quantidades quase normais de NA. Entretanto na ausência de opioides ocorre uma liberação excessiva de NA desencadeando arritmia, ansiedade, câibras musculares e diarreia, sintomas associados a dependência e abstinência. Essas mudanças apesar de não totalmente compreendidas são importantes na caracterização da dependência química (OLIVEIRA, PEDROSO, 2015; KOSTEN, GEORGE, 2002; OMS, 2008).

Essas mudanças fisiológicas e a criação de memória muitas vezes associadas as circunstâncias e ao ambiente geralmente levam ao desejo da substância, afim de repetir a experiência dos efeitos, sendo essa a definição de *craving*, segundo a Organização mundial da saúde (OMS). Esse desejo é uma experiência subjetiva que pode ocorrer tanto na fase aguda quanto no início da abstinência, após um longo tempo sem utilizar a droga ou pelo uso crônico, acompanhado por alterações de humor e comportamentais (OLIVEIRA, PEDROSO, 2015).

Existem 3 modelos principais que explicam o *craving*: o comportamental, o psicossocial e o neurobiológico. Todos se complementam de forma que ajudam a compreender o mecanismo. O modelo comportamental, se refere a relação entre o estímulo e o prazer condicionado ao uso, sendo que a disponibilidade da substância é usada como argumento. O modelo psicossocial explica o *craving* através das expectativas que o indivíduo tem quanto aos efeitos da substância. Aspectos como estresse, convívio social, variáveis de personalidade, aspectos emocionais entre outros devem ser levados em consideração. O modelo neurobiológico, é caracterizado pela diminuição dos níveis de DA e o aumento dos níveis de NA, assim dando continuidade ao uso da droga afim de evitar mal-estar e manter a sensação de prazer (OLIVEIRA, PEDROSO, 2015).

O *craving* pode ser atribuído a outras comorbidades, como o estresse, ansiedade e depressão, geralmente associados a retirada da substância. Isso ocorre

por que o agonista opioide diminuem a concentração de cortisol. Assim durante a abstinência, os níveis do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e do cortisol aumentam, resultando no aumento do *craving* e o risco de recaída. Entretanto estudos recentes demonstram que administração oral de cortisol em pacientes que fazem uso diário de heroína, com doses de até 203 mg por dia, leva a diminuição do *craving*, porém não fazem diferença quanto aos outros sintomas. O mecanismo envolvido nessa diminuição ainda não é totalmente esclarecido, mas hipóteses sugerem que o mecanismo pode estar envolvido na recuperação da memória aversiva quanto á dependência por opióides (GRAEFF, 2007; WALTER *et al*, 2015).

4.5. Tratamento farmacológico da dependência por opioides

O tratamento para a dependência de opioides tem poucas abordagens, assim cada modelo que explica o *craving* pode ser relacionado a um tipo de intervenção, sendo farmacológica ou não. O modelo neurobiológico é bastante valorizado no tratamento farmacológico, uma vez que o uso contínuo ou a retirada da droga vem acompanhados de várias alterações neuroquímicas. O modelo comportamental e o psicossocial são utilizados no tratamento não farmacológico em psicoterapias e grupos de autoajuda (KOSTEN, GEORGE, 2002; OLIVEIRA, PEDROSO, 2015).

Segundo a Associação Médica Brasileira (AMP), há duas abordagens terapêuticas para a dependência de opioides: a desintoxicação total e a terapia de manutenção de opioides (TMO). A desintoxicação ocorre pela descontinuação do medicamento e o início da terapia que substituição que é caracterizada por utilizar medicamentos da mesma classe da droga de abuso, porém sendo dosada controladamente, seguida de uma redução progressiva. Os principais medicamentos utilizados são a metadona, buprenorfina e a naltrexona. A TMO é semelhante à de substituição, porém é um processo mais longo que deve ser visto como uma doença crônica. Os principais medicamentos utilizados são a metadona, buprenorfina e a naltrexona após a retirada completa de opioides (NICHOLLS, 2010; ABP, 2012; GRANERUD, TOFT, 2015).

A metadona é o medicamento mais utilizado no tratamento de dependentes de opioides desde 1960, quando foi aprovada. É um opióide agonista com ação em receptores μ e δ administrado via oral, iniciando seu efeito em 30 minutos. É classificada como essencial no tratamento pela sua eficácia, segurança e custo em relação a sua efetividade. Seu efeito leva a supressão dos sintomas de abstinência, diminui tolerância aguda e o *craving* (em altas doses leva a supressão total do *craving*), além de facilitar a terapia comportamental, permitindo que os pacientes retornem as atividades normais. Possui baixa mortalidade e baixas taxas de recaída. A dose varia conforme o indivíduo, mas geralmente se inicia entre 20 mg a 30 mg, podendo aumentar de 5 mg a 10 mg a cada 3 ou 5 dias, atingindo uma dose máxima de 100 mg por dia. O tratamento pode durar de 6 meses a 3 anos e deve ser estritamente monitorado afim de manter o paciente em abstinências de outras substancias que possam prejudicar o tratamento (IDT, 2006; PEREIRA, ANDRADE, 2016; GOREN *et al*, 2014).

A buprenorfina é utilizada no tratamento desde 2002 quando foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA). É um opióide agonista parcial com ação em receptores μ e antagonistas em receptores κ . É comumente administrado pela via sublingual, obtendo seu efeito em 30 minutos. É um medicamento seguro e seu efeito é similar à da metadona, suprimindo os sintomas da abstinência e diminui o *craving*, porém o custo elevado é uma desvantagem. Entretanto a buprenorfina pode ser prescrita por um clinico geral, enquanto a metadona não. A dose é variável, iniciando com comprimidos de 4mg a 8 mg por dia (KOSTEN, GEORGE, 2002; PEREIRA, ANDRADE, 2016; NICHOLLS, 2010).

A combinação buprenorfina + naloxona também é utilizada, através de medicamento conhecido como Suboxone® que pode chegar a doses de 24 mg por dia em comprimidos. Essa variação é bastante aceita uma vez que evita o mal-uso, já que a naloxona quando injetada possui efeito antagonista aos receptores opioides (VEILLEUX *et al*, 2010; GOREN *et al*, 2014).

Como medida alternativa para um melhor aproveitamento do tratamento, implantes subcutâneos de buprenorfina, conhecido como Probuphine®, foram desenvolvidos e recentemente aprovados pelo FDA. Eles podem durar até 6 meses

no paciente, garantindo uma liberação constante e segura. Evitando complicações por meio da autoadministração e a supervisão diária (BARNWAL *et al*, 2017).

A naltrexona é um antagonista dos receptores μ e κ opioides muito utilizado após a desintoxicação e a TMO. Deve ser administrada 7 dias após o final do tratamento da dependência com buprenorfina e de 10 a 14 dias com a metadona. Possui duração mais longa que a naloxona, por isso é utilizado pós tratamento. Seu efeito evita recaída e diminui o *craving*, porém precipita a sintomatologia da abstinência. Isso ocorre devido a sua afinidade com o receptor μ , que pode chegar a ser 100 vezes mais forte do que outros medicamentos opioides. Sua dose é de 50 mg a 100 mg por dia ou 200 mg duas vezes na semana, varia conforme o indivíduo. A naltrexona é constantemente associada a outro fármaco, como a clonidina, que ajuda na supressão dos sintomas de abstinência, já que não induz a sensação de alívio e prazer como os outros opioides, por isso que apenas 15% dos pacientes aceitam o tratamento completo com essa medicação (RANG, 2012; KOSTEN, GEORGE, 2002; NICHOLLS, 2010; CASTRO, BALTIERI, 2004).

A clonidina é um agonista parcial de receptores α -2 adrenérgico, que possui efeito anti-hipertensivo e de sedação, reduzindo os sintomas adrenérgicos de abstinência, porém sem ação pelo *craving*. Quando ativados, os receptores α -2 inibem a liberação de NA levando a sedação e baixa da pressão sanguínea. A dose pode variar de 0,2-1,2 mg ao dia por pacientes (NASCIMENTO, SAKATA, 2011).

O levo-alfa-acetilmetadol (LAAM) um agonista opióide de receptores μ de longa duração, foi alternativa a metadona no tratamento de dependentes a opioides aprovada em 1993, pelo FDA. Seu efeito, assim como os anteriores oferece um alívio aos sintomas da abstinência, porém administrado com menos frequência, 3 vezes na semana em doses que podem variar de 40 mg a 140 mg. Bloqueia os efeitos de outros opioides e previne a recaída. É eficaz como a metadona, porém o LAAM parece levar a um estado fisiológico mais estável e consistente, normalizando as funções biológicas mais rápido. Entretanto segundo relatos de caso o uso prolongado ocasiona problemas cardíacos, como o QTc longo levando ao *torsade de pointes*, sendo retirado do mercado em 2003. O *torsade de pointes* é um fenômeno pouco esclarecido, porem sabe-se que ocorre devido a uma anormalidade na

repolarização cardíaca, levando a síncope cardíaca e a morte súbita (WIENEKE, 2009).

Geralmente o tratamento para a dependência se inicia após alguma ocorrência mais grave, como a overdose de opioides. Após a desintoxicação, se o paciente aceitar, é realizada uma avaliação médica que vai encaminhá-lo para a terapia de substituição e em seguida a TMO, como apresenta o quadro 2 (BALTIERI, 2004; ABP, 2012).

Quadro 2: Manejo para o tratamento do uso de opioides

Tratamento de dependência de opioides	
Desintoxicação: Terapia de substituição	Terapia de manutenção de opioides
<p>Curta (medicação até 30 dias) Longa (medicação de 30 a 60 dias)</p> <p>Manejo:</p> <p>Anamnese</p> <p>Exame médico</p> <p>Avaliação da gravidade da dependência</p> <p>Minimização do desconforto</p> <p>Retirada progressiva do opioide em uso (5 a 14 dias) ou troca por opioide menos potente e retirada gradual</p> <p><u>Metadona</u> (20 a 30 mg, 2 a 4 vezes/dia por 24 a 72 horas e após fazer redução progressiva de 10 a 20% ao dia, conforme sintomatologia, até retirada total)</p> <p><u>Clonidina</u> 0,3 a 1,2 mg/dia</p> <p><u>Naloxone</u> (0,4 a 0,8mg IM) + <u>Clonidina</u> (1mg/dia)</p> <p>Associar:</p> <p>Monitoramento do <i>craving</i></p> <p>Psicoterapias</p> <p>Entrevista motivacional e grupos de autoajuda</p> <p>Acompanhamento familiar</p>	<p>Duração de 6 a 36 meses</p> <p>Medicações:</p> <p><u>Metadona</u> (até 180 dias, na menor dose tolerada, sem sintomas de privação)</p> <p><u>Buprenorfina</u> (4 a 8mg/dia, sublingual)</p> <p><u>Clonidina</u> (0,3 a 1,2 mg/dia)</p> <p><u>Naltrexone</u> 50 a 100 mg/dia (início após 10 dias em opioides)</p> <p>Associar:</p> <p>Suporte Social</p> <p>Terapia cognitivo-comportamental/longo prazo (prevenção da recaída e resolução de problemas)</p> <p>Grupos de autoestima</p>

Fonte: Adaptado (ABP, 2012).

4.6. Opioides na gravidez

A prevalência do uso de opioides na gravidez tem aumentado, assim o FDA desenvolveu uma classificação de risco baseada no potencial da medicação e o potencial teratogênico do fármaco, que podem ser usados tanto no tratamento de

dependentes durante a gravidez, como no pré e pós-operatório como podemos observar no quadro 3 (KRAYCHETE *et al*, 2014).

Quadro 3: Grupos de riscos associados aos fármacos opioides durante a gestação.

Riscos	Classificação	Fármacos opioides
A	Estudos controlados não apresentam risco	--
B	Não há evidencia de risco no ser humano	Metadona, buprenorfina, morfina, fentanil e meperidina
C	Podem ocorrer riscos	Codeína e tramadol
D	Evidencia de risco positivo	--
X	Não indicados na gravidez	--

Fonte: Adaptado (KRAYCHETE, 2014)

A codeína é teratogênica se administrada durante o primeiro e o segundo trimestre e causa constipação. O tramadol apresenta características lipofílicas atravessando facilmente a placenta, podendo levar a síndrome de abstinência no recém-nascido (RN) (KRAYCHETE *et al*, 2014).

Estudos atuais sugerem a prescrição da metadona ou buprenorfina para gestantes, em doses controladas e baixas para não prejudicar o feto. Contudo, já se observou sofrimento fetal e baixo peso ao nascimento em toxicodependentes grávidas que faziam tratamento com metadona. Os opioides podem chegar ao feto via placenta ou por alteração do tônus uterino. Já para o RN o opióide pode chegar através do leite materno. (KRAYCHETE *et al*, 2014).

As complicações fetais associadas ao uso de opioides de forma discriminada são a síndrome de abstinência em até 90% dos casos, microcefalia, aspiração de mecônio, problemas neurocomportamentais e risco de aborto. A síndrome de abstinência em RN ocorre 48 horas pós-parto e podem permanecer de 7 a 14 dias com sintomas como inquietação, irritabilidade, dificuldade na amamentação, perda de peso, vômitos, diarreia e em casos graves, convulsões (ABP, 2012; KRAYCHETE *et al*, 2014).

A dependência de opioides em gestantes e no RN melhora com a terapia de substituição, suporte médico e psicossocial além do acompanhamento da gestação e posteriormente do RN. Assim a síndrome de abstinência neonatal é mais leve, evitando também partos prematuros (UNGER *et al*, 2011; CONCHEIRO *et al*, 2011).

Essa terapêutica para o tratamento de dependentes a opioides deve ser devidamente prescrito para atender a cada perfil de pacientes, de acordo com suas necessidades de tratamento e histórico médico. Contudo deve ser associado a outros serviços terapêuticos como psicoterapias, grupos de autoajuda, e orientação direcionada, além de um monitoramento clínico, como exames toxicológicos a fim de manter o controle sobre o tratamento e a saúde do paciente dentro do tratamento (KRAYCHETE *et al*, 2015; ABP, 2012; KOSTEN, GEORGE, 2002).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incidência do uso de opioides está crescendo cada vez mais e com isso o número de indivíduos adictos também. O fácil acesso aos opioides, prescritos ou não, em países como EUA tem desenvolvido uma epidemia clínica que afeta milhões de pessoas. Contudo o tratamento para os que sofrem da síndrome de dependência a opioides tem se mostrado eficaz para os que seguem o tratamento à risca, combinando o tratamento farmacológico com os recursos terapêuticos não farmacológicos.

A adicção aos opioides deve ser entendida como uma doença crônica. Apesar de não possuir uma cura, o tratamento para a adicção irá proporcionar que o indivíduo retorne paulatinamente as atividades cotidianas e restabeleça uma vida normal.

A desintoxicação é só o primeiro passo de um tratamento mais longo, no qual a terapia de substituição e a TMO tem se mostrado promissoras. A metadona é a principal droga utilizada, sendo essencial devido a sua eficácia, baixo custo e segurança. O emprego da metadona aumenta a adesão ao tratamento, diminui o *craving* e diminui o risco de recaída buprenorfina também é usada para a mesma finalidade e com a mesma eficácia, porém o custo do tratamento é mais elevado, restringindo a população que tem acesso a essa terapia.

Devido ao risco de tolerância, dependência e overdose, a prescrição de opioides deve ser feita de maneira racional pois o prejuízo do mal-uso da droga afeta não só a saúde individual, mas a saúde pública, uma vez que acarreta em maior gasto ao sistema de saúde na atenção básica e hospitalar e está relacionado também aos aspectos sociais de criminalidade e a violência. Assim, ao evitar o uso indiscriminado do opióide e ao tratar a dependência por essa droga, são beneficiados o usuário adicto e a sociedade.

REFERÊNCIAS

AL-HASANI, Ream; BRUCHAS, Michael. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signaling and Behavior. EUA: **Anesthesiology**. v.115. n.6. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3698859/pdf/nihms333820.pdf>. Acessado em: 7 de agosto de 2017.

ARAUJO, Renata Brasil, OLIVEIRA, Margareth da Silva; PEDROSO, Rosemeri Siqueira. Craving e dependência química: conceito, avaliação e tratamento. [S.l.]: **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. 2008. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852008000100011. Acessado em 20 de setembro de 2017.

ASSOCIACAO BRASILEIRA DE PSICOLOGIA (ABP) *et al* **Abuso e Dependência dos Opioides e Opiáceos**. 1 ed. [S.l.]: 2012. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/abuso_e_dependencia_de_opioides.pdf. Acessado em 2 de agosto de 2017.

BALTIERI, Danilo Antonio *et al*. Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil. [S.l.]: **Revista de Psiquiatria**. v.26. n.4. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v26n4/a11v26n4.pdf>. Acessado em: 12 de agosto de 2017.

BARNWAL, Preeti *et al*. Probuphine® (buprenorphine implant): a promising candidate in opioid dependence. [S.l.]: **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**. v.7. n.3. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5354129/>. Acessado em: 8 de agosto de 2017.

BRENES, Sofia Sandi; ESQUIVEL, Luis Sandi. Dependencia de opioides y su tratamiento. Costa Rica: **Revista Clínica de La Escuela Medicina UCR – HSJD**. v.1. n.1. 2016. Disponível em: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr161j.pdf>. Acessado em 8 de agosto de 2017

CASTRO, Luís André; BALTIERI, Danilo Antonio. Tratamento farmacológico da dependência do álcool. [S.l.]: **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v.26. 2004. Disponível em: <http://www.repositorio.unifesp.br/handle/11600/2073>. Acessado em: 6 de julho de 2017.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Annual surveillance report of drug-related risks and outcomes**. EUA. 2017. Disponível

em <https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/pubs/2017-cdc-drug-surveillance-report.pdf>. Acessado em: 20 de setembro de 2017.

CHOU R *et al.* Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. [S.l.]: **Jornal of Pain**. v.10. n.2. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4043401/>. Acessado em: 20 de julho de 2017.

COCHEIRO, Marta *et al.* Preliminary buprenorphine sublingual tablet pharmacokinetic data in plasma, oral fluid and sweat during treatment of opioid-dependent pregnant women. [S.l.]: **Therapeutic Drug Monitoring - LWW Journals**. v.33. n.5. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3178674/pdf/nihms311108.pdf>. Acessado em: 6 de setembro de 2017.

GOREN, Limor *et al.* Buprenorphine for Opiate Dependence: Clinic Based herapy in Israel. Israel **Journal of Psychiatry and Related Sciences**. Israel. v.51, n.4. 2014. Disponível em: https://cdn.doctoronly.co.il/2015/01/10_Buprenorphine-for-Opiate.pdf. Acessado em: 4 de setembro de 2017.

GRAEFF, Frederico G. Ansiedade, pânico e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. São Paulo: **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v. 29. Suppl I. 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462007000500002. Acessado em: 5 de setembro de 2017.

GRANERUD, Arild; TOFT, Helge. "Opioid dependency rehabilitation with the opioid maintenance treatment programme-a qualitative study from the clients' perspective. Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy. [S.l.]: **BioMed Central**. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4571127/>. Acessado em 21 de Agosto de 2017.

INSTITUTO DA DROGA E TOXICODEPENDENCIA (IDT). **Normas orientadoras de programas terapêuticos com agonistas opiáceos**. 2006. Disponível em: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:zHg88_7y8UsJ:www.emcd.da.europa.eu/attachements.cfm/att_231349_EN_PT04_Normas%2520Orientadoras%2520PTAO%2520Agosto06.doc+&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br. Acessado em: 21 de agosto de 2017.

JOLLEY, Caroline *et al.* Understanding Heroin Overdose: A Study of the Acute Respiratory Depressant Effects of Injected Pharmaceutical Heroin. [S.l.]: **Plos One**. 2015. Disponível em:

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0140995>. Acessado em: 4 de agosto de 2017.

KOSTEN, Thomas R; GEORGE, Tony P. The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment. [S.I.]: **Science & practice perspectives**. v.1. n.1. 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2851054/>. Acessado em: 18 de setembro de 2017.

KRAYCHETE, Durval Campos (Ed.) *et al.* **Opioides**: O que você deve saber. 1ed. São Paulo. Leitura Medica Ltda. 2015.

KRAYCHETE, Durval Campos *et al.* Recomendações para uso de opioides no Brasil: Recomendações para uso de opioides no Brasil: Parte II. Uso em crianças e idosos. São Paulo: **Revista Dor**. v.15. n.2. 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-00132014000100065&script=sci_abstract&tlng=pt. Acessado em 4 de outubro de 2017.

KRAYCHETE, Durval Campos *et al.* Recomendações para uso de opioides no Brasil: Parte III. Uso em situações especiais (dor pós-operatória, dor musculoesquelética, dor neuropática, gestação e lactação). São Paulo: **Revista Dor**. v.15. n.2. 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-00132014000200126&script=sci_arttext&tlng=pt. Acessado em 4 de outubro de 2017.

KRAYCHETE, Durval Campos *et al.* Recomendações para uso de opioides no Brasil: Parte IV. Efeitos adversos de opioides. São Paulo: **Revista Dor**. v.15. n.3. 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-00132014000300215&script=sci_arttext&tlng=pt. Acessado em 4 de agosto de 2017.

LEMONICA, Lino. Bases Farmacológicas Para o Uso Clínico dos Opióides. [S.I.]: **Pratica Hospitalar**. N.56. 2008. Disponível em: http://www.gruponitro.com.br/atendimento-a-profissionais/%23/pdfs/artigos/farmacologia/farmacologia_dos_opioides.pdf. Acessado em: 4 de agosto de 2017.

MARTINS, Hélder Carvalho. Os Opioides Endógenos No Efeito Placebo Analgésico. Portugal: **Universidade da Beira Interior**. 2014. Disponível em <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1604339#t=article>. Acessado em 7 de julho de 2017.

MARTINS, Rodrigo Tomazini *et al.* Receptores opioides até o contexto atual. Paraná. **Revista Dor**. v.13 n.1. 2012. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rdor/v13n1/a14v13n1>. Acessado em 12 de agosto de 2017.

NASCIMENTO, Daiana Ciléa Honorato; SAKATA, Rioko Kimiko. Dependência de opioide em pacientes com dor crônica. São Paulo: **Revista Dor**. v.12. n.2. 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-00132011000200013&script=sci_abstract&tlng=pt. Acessado em 4 de agosto de 2017.

NICHOLLS, Lance *et al.* Opioid Dependence Treatment and Guidelines. [S.l.]: **Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy**. v.16. n1-b. 2010. Disponível em: <http://www.jmcp.org/doi/pdf/10.18553/jmcp.2010.16.S1-B.14>. Acessado em: 8 de agosto de 2017.

PEREIRA, Mariana de Moura; ANDRADE, Letycia de Paiva; TAKITANE, Juliana. Evolução do uso abusivo de derivados de ópio. [S.l.]: **Saúde, Ética & Justiça**. v.21. n.1. 2016. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/sej/article/view/126517>. Acessado em 5 de agosto de 2017.

RANG, H.P *et al.* **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

SCHUCKIT Marc A. Treatment of Opioid-Use Disorders. [S.l.]: **The new england journal of medicine**. 2016. Disponível em <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1604339#t=article>. Acessado em 9 de julho de 2017.

SILVA, Fernanda Elias. Dependência às drogas de abuso: Revisão da literatura. Assis: **Fundação Educacional do Município de Assis**. 2011. Acessado em 12 de setembro de 2017.

Swift Robert M, Lewis David C. **Farmacologia da dependência e abuso de drogas**. In: Golan DE, Tashjian-Jr AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Princípios de Farmacologia - A base fisiopatológica da terapêutica, 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

TANAKA, Pedro Paulo; MOSS, Jonathan. O Papel dos Antagonistas Periféricos dos Opióides no Tratamento da Dor e nos Cuidados Perioperatórios. [S.l.]: **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v.58. n.5.2008. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942008000500011. Acessado em 4 de agosto de 2017.

UNGER, Annemarie *et al.* Randomized Controlled Trials in Pregnancy: Scientific and Ethical Aspects Exposure to different opioid medications during pregnancy in an intra-individual comparison. [S.l.]: **Addiction**. v. 106. n.7. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3107876/>. Acessado em: 4 de setembro de 2017.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). **World drug report 2017**. Austria. 2017. Disponível em <https://www.unodc.org/wdr2017/index.html>. Acessado em 30 de agosto de 2017.

VEILLEUX, Jennifer C *et al.* A review of opioid dependence treatment: Pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction. Chicago: **Clinical Psychology Review**. v. 30. 2010. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926374>. Acessado em 1 de outubro de 2017.

VENTURA, Ana LM, *et al.* Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. [S.l.]: **Revista de Psiquiatria Clínica**. v.37. n.2. 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832010000200007. Acessado em 4 de agosto de 2017.

WALTER, M *et al.* Effects of cortisol administration on craving in heroin addicts. [S.l.]: **Translational Psychiatry** – Nature. v.5. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26218852>. Acessado em: 6 de outubro de 2017.

WIENEKE H *et al.* Levo- α -acetylmethadol (laam) induced qtc-prolongation – results from a controlled clinical trial. [S.l.]: **European Journal of Medical Research**. v. 14. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3352205/pdf/2047-783X-14-1-7.pdf>. Acessado em: 5 de setembro de 2017.

ZAMBELLI, Vanessa Oslon. Avaliação da expressão e ativação de receptores opióides após injúria periférica em ratos. São Paulo: **Instituto de Ciências Biomédicas da USP**. 2011. Disponível em: www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/.../VanessaOlzonZambelli_Doutorado_Corr.pdf. Acessado em 10 de julho de 2017.