

## Abuso e Dependência dos Opioides e Opiáceos

*Autoria: Associação Brasileira de Psiquiatria  
Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e  
Medicina Laboratorial  
Sociedade Brasileira de Medicina de  
Família e Comunidade*

---

**Elaboração Final:** 31 de outubro de 2012

**Participantes:** Bicca C, Ramos FLP, Campos VR, Assis FD,  
Pulchinelli Jr A, Lermnen Jr N, Marques ACPR,  
Ribeiro M, Laranjeira RR, Andrada NC

---

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: *Opioid-Related Disorders, Substance-Related Disorders, Acute Disease, Chronic Disease, Drug Tolerance, Substance Withdrawal Syndrome, analgesics, opioid; narcotics, heroin dependence, substance abuse, intravenous, signs and symptoms, adverse effects, constipation/chemically induced, dizziness/chemically induced, vomiting/chemically induced, deep sedation, heart/drug effects, pupil/ drug effects, complications, developmental disabilities, mortality, pain, pain intractable, pain measurement, prevention & control, Prescription Drugs/adverse effects, Self Medication, causality, disease susceptibility, Anxiety Disorders, Mood Disorders, Depressive Disorders, Age of Onset, Aged, Age Factors, Aged, 80 and over; Genetics, Genetic Variation, Genetic Heterogeneity, Genetic Predisposition to Disease, Genetic Association Studies, Genetic Linkage, Genotype, Phenotype, DNA/genetics, Chromosome Mapping, Genome-Wide Association Study, Gene Frequency, Polymorphism Genetic, Risk, Risk Factors, Age, Factors, Sex Factors, Sex Characteristics, Time Factors, Socioeconomic Factors, Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV Infections, HIV Seropositivity, Harm Reduction, Needle-Exchange Programs, Comorbidity, Pregnancy, Pregnancy complications, Fetal development, abnormalities, drug-induced; maternal fetal exchange, milk-human; breast feeding, prenatal exposure delayed effects, gestational age, therapeutic use, psychotropic drug, Medication Adherence, Patient compliance, Drug Therapy Combination, Dose-Response Relationship, drug; delayed-action preparations, opiate substitution treatment, methadone, buprenorphine, clonidine, methadyl acetate (LAAM), narcotics antagonists, naltrexone, morphine, oxycodone, hydromorphone, heroin/therapeutic use, cognitive therapy, behavior therapy, psychotherapy, relaxation therapy, self-help groups, combined modality therapy, patient education as topic, rehabilitation, quality of life.* Esses descritores foram usados para cruzamentos de acordo com o tema proposto, em cada tópico das perguntas P.I.C.O. Após análise desse material, foram selecionados os artigos relativos às perguntas que originaram as evidências que fundamentaram a presente diretriz.

## GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## OBJETIVO:

Auxiliar o médico da atenção primária à saúde a reconhecer e orientar sobre o abuso dos opioides e opiáceos, encaminhando o paciente para tratamento especializado.

## CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 21.

## INTRODUÇÃO

A papoula (*Papaver somniferum*), planta da onde é extraído o ópio, era cultivada desde 3400 a.C. na Mesopotâmia. O uso do ópio acompanhou o desenvolvimento da civilização. Em 330 a.C., Alexandre “O Grande” levou o ópio à Pérsia e à Índia. Hipócrates desmistificou os atributos mágicos do ópio e reconheceu o uso como narcótico no tratamento de doenças internas de mulheres e nas epidemias, em 460 a.C. Por 2 séculos, de 1300 a 1500, desaparece da história europeia. Para a Inquisição, estava ligado ao diabo. Em 1527, durante a Reforma, Paracelsus reintroduz o ópio na literatura médica como um láudano. Friedrich Sertürner, em 1803, sintetizou a morfina e, em 1827, na Alemanha, começa a produção comercial. Em 1843, Dr. Alexander Wood descobre a administração injetável da morfina, com diminuição no período de ação e aumento da potência.

Os opiáceos são classificados em naturais, semissintéticos e sintéticos (Quadro 1). Os opiáceos naturais são substâncias que são extraídas do ópio, diretamente do cálice da papoula; os semissintéticos são resultado de uma modificação parcial da substância original, sendo a heroína (diacetilmorfina) o primeiro descrito na literatura médica, sintetizada por Wright, em 1874. Em 1902, surgem os primeiros relatos em revistas médicas, discutindo efeitos colaterais, sintomas de abstinência e semelhança da sintomatologia à adição de morfina<sup>1</sup>(D).

Quadro 1

Classificação dos opiáceos / opioides.	
Naturais	ópio, morfina, codeína, tebaína
Semissintéticos	heroína, oxicodona, hidroxicodeína, oximorfona, hidroximorfona
Sintéticos	metadona, meperidina, petidina, fentanil, levo- $\alpha$ -acetilmetadol (LAAM)
Agonistas-antagonistas	buprenorfina, nalbufina, pentazocina
Antagonistas puros	naltrexona, naloxona

Os opioides e opiáceos são substâncias de origem e estruturas químicas diferentes, com ações e efeitos clínicos semelhantes. Ambas substâncias químicas atuam como agonistas dos receptores opioides específicos pré-sinápticos ou pós-sinápticos, localizados geralmente no sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal), e também no sistema periférico. Os opioides são substâncias fabricadas em laboratório, sintéticas, obtidas pela replicação da fórmula química de um opiáceo. Os opiáceos também são conhecidos por narcóticos devido a sua ação analgésica e hipnótica. Os sinais e sintomas causados pelo uso crônico de opioides são conhecidos desde o início do século 20<sup>2</sup>(D).

Considerando a complexidade do problema em questão e sendo a Atenção Primária à Saúde (APS) firmada por princípios de acesso, integralidade, longitudinalidade e coordenação inicial dos cuidados, faz-se necessária a orientação dos médicos atuantes na porta de entrada prioritária desse sistema, a APS, para que estejam preparados para lidar com o uso, o abuso e a dependência dos opioides e opiáceos, desde o reconhecimento do problema até o encaminhamento dos casos mais graves para outros níveis de atenção. Como o problema resultará em consequências sociais para os próprios pacientes e seus familiares, o médico atuante na APS deverá identificar a rede de atenção à saúde disponível para o manejo integral desses usuários, que pode ser formada por NASF (Núcleo de Apoio à Saúde da Família), CAPS (Centro de Atenção Psicossocial), hospitais, centros de apoio comunitários, organizações não-governamentais (ONG's) e outros aparelhos sociais disponíveis.

## 1. QUAIS SÃO AS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS DOS OPIOIDES/OPIÁCEOS?

Os opioides constituem as drogas de escolha para o tratamento da dor aguda pós-operatória e, também, para indivíduos com grandes queimaduras ou politraumatizados<sup>3</sup>(B) e em dores crônicas<sup>4</sup>(A)<sup>5,6</sup>(D). O uso de opioides na Psiquiatria é bem restrito: é indicado no tratamento de dependentes de opioides, tanto na desintoxicação como na terapia de manutenção. Na desintoxicação, a retirada dos opioides pode ser feita por meio da redução gradativa na dosagem da medicação usada ou pela troca por um opioide de longa ação<sup>7</sup>(D). Na terapia de manutenção, é feita a substituição da heroína por metadona, um opioide de longa ação, que é usado por um período maior ou por muitos anos<sup>8</sup>(A).

### Recomendação

Há indicações terapêuticas dos opioides/opiáceos para o tratamento de dores agudas<sup>3</sup>(B) e crônicas<sup>4</sup>(A), assim como no tratamento da dependência de opioides, da desintoxicação à terapia de manutenção<sup>8</sup>(A).

## 2. OS OPIOIDES/OPIÁCEOS TÊM EFICÁCIA NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA?

A Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou, em 1986, o sistema de escadas para o tratamento da dor oncológica<sup>4</sup>(A)<sup>5,6</sup>(D). Esse sistema consiste de três degraus e é o primeiro modelo utilizado e aceito de forma universal para o controle da dor do câncer. A escada analgésica é um algoritmo simples e razoável para o tratamento da dor oncológica, e baseia-se na gravidade da dor segundo os pacientes. Os estudos demonstram que, com a utilização da escada analgésica da OMS, obtém-se alívio adequado em 90% dos pacientes oncológicos<sup>9,10</sup>(D).

O primeiro degrau, o tratamento da dor leve, recomenda os anti-inflamatórios não-

hormonais (AINES) e os analgésicos comuns, como a dipirona e o paracetamol. Para o tratamento das dores neuropáticas, as medicações adjuvantes, como antidepressivos e anticonvulsivantes, são também recomendadas.

O segundo degrau é utilizado para o tratamento de dores leves a moderadas, e inclui a adição de um opioide fraco, quando falhou a prescrição anterior. A codeína e o tramadol estão disponíveis no Brasil.

O terceiro degrau substitui o opioide fraco por um forte, que no Brasil inclui a morfina, a metadona, a oxicodeona, a hidromorfona, o fentanil transdérmico e a buprenorfina transdérmica, recomendado para o controle de dores moderadas a graves que não são aliviadas com a prescrição do segundo degrau.

Outras recomendações da OMS<sup>4</sup>(A)<sup>5,6</sup>(D).

- As medicações devem ser tomadas preferencialmente pela via oral, mas a via transdérmica é boa alternativa quando há algum impedimento para a primeira;

- Os analgésicos devem ser dados “pelo relógio”, ou seja, em intervalos fixos;
- A dose deve ser individualizada devido à variabilidade individual na metabolização e à tolerância aos opioides;
- Reavaliar com frequência, para reajuste da dose ou troca da medicação;
- Após o surgimento da escada analgésica, houve expansão para sua utilização nas dores crônicas não-oncológicas e foi criado o quarto degrau, para aqueles pacientes que não respondem à terapia medicamentosa ou que não toleram seus efeitos colaterais, que é o tratamento intervencionista da dor<sup>6</sup>(D).

As evidências da eficácia dos opioides em dor não-oncológica tem crescido bastante em muitas doenças<sup>11</sup>(B), entre 18% e 41% desses pacientes que recebem derivados de opioides para dor não-oncológica evoluem para abuso de substância<sup>3</sup>(B). No Quadro 2, observam-se alguns graus de recomendação para alguns opioides em dor crônica não-oncológica.

Quadro 2

## Graus de recomendação para uso de opioides.

Estudo	Grau de recomendação
Morfina de liberação cronogramada em dor não-oncológica <sup>12</sup>	B
Oxicodeona em dor na coluna <sup>13</sup>	A
Oxicodeona em osteoartrose <sup>14</sup>	A
Hidromorfona em dor mista <sup>15</sup>	B
Fentanil transdérmico (FT) X Oxicodeona em lombalgia crônica <sup>16</sup>	B
Buprenorfina transdérmica em dor crônica não-oncológica <sup>17</sup>	A

## Recomendação

O uso de opioide conforme a escala analgésica da OMS tem boa eficácia no tratamento da dor crônica oncológica<sup>4</sup>(A) e não-oncológica<sup>11,12</sup>(B). O uso deve ser preferencialmente via oral, em intervalos fixos; as doses devem ser individualizadas, com reavaliação frequente<sup>5,6</sup>(D).

## 3. COMO INCIDE O USO DE OPIOIDES E QUAL É A PREVALÊNCIA DA DEPENDÊNCIA?

Estima-se entre 12 a 21 milhões de usuários de opioides no mundo inteiro, sendo que três quarto deles usam heroína. A Europa e a Ásia são os principais mercados de consumo de ópio proveniente do Afeganistão<sup>18</sup>(D). Nos EUA, o uso de heroína é estimado por 1,2 milhões de usuários (0,6 % da população entre 15 e 64 anos)<sup>19</sup>(D). Os americanos são os maiores usuários mundiais de opiáceos<sup>20</sup>(A), consomem 80% do suplemento global. As vendas dessas medicações aumentaram 149%, de 50,7 milhões de gramas, em 1997, para 126,5 milhões de gramas, em 10 anos. E a venda *per capita* foi de 74 miligramas, em 1997, para 369 miligramas, em 2007 (402%)<sup>3</sup>(B). Os analgésicos derivados dos opiáceos para tratamento de dor oncológica ou não, mas sem prescrição médica, geralmente são obtidos entre amigos ou por internet e seu consumo aumentou significativamente em 10 anos (1293% para metadona, 866% para oxicodone e 525% para derivados do fentanil)<sup>3</sup>(B). Esses medicamentos sem prescrição médica levam a morte 9,3 vezes mais frequentemente que a cocaína e 5,3 vezes, que a heroína, nos EUA, sendo que quase 80% dessas mortes são não-intencionais<sup>3</sup>(B).

O Quadro 3 apresenta a prevalência do uso de heroína entre os estudantes americanos, no ano de 2009<sup>21</sup>(D).

No Brasil, o segundo levantamento domiciliar nas 108 maiores cidades, realizado pelo CEBRID, em 2005, revelou que 1,3% da população faz uso na vida de opioides e as mulheres, entre 18 e 34 anos, são as que mais usam<sup>22</sup>(A). A incidência de uso de heroína é de 0,09% e de xaropes de codeína, 1,9%. O Brasil é o maior consumidor de analgésicos opioides da América do Sul. Embora exista uma variedade de drogas opioides com indicação para uso clínico, os problemas mais prevalentes estão associados à heroína<sup>23</sup>(D). O risco de uso e dependência de outros opioides está limitado a pessoas que desenvolveram dependência no curso de um tratamento médico e aos profissionais da saúde que têm acesso a opioides<sup>22</sup>(A). Estima-se, no Brasil, que entre os médicos a taxa de uso nocivo é de 4% e dependência de opioides, 22,7%<sup>24</sup>(B).

## Recomendação

O uso incide entre pacientes que utilizam o opioide por prescrição médica ou pelos próprios profissionais da saúde e a prevalência estimada de dependência no país é de 22,7%<sup>24</sup>(B).

Quadro 3

### Uso de heroína por estudantes americanos, em 2009.

	8º grau	10º grau	12º grau
Na vida	1,3%	1,5%	1,6%
Último ano	0,7%	0,9%	0,7%
Último mês	0,4%	0,4%	0,4%

National Institute on Drug Abuse, 2010<sup>21</sup>(D)

## 4. COMO AGEM OS OPIÁCEOS/OPIOIDES? QUAL É SEU CURSO ATÉ A DEPENDÊNCIA?

Os opiáceos agem em pelo menos cinco tipos de receptores específicos (Quadro 4), que se localizam principalmente nas áreas sensoriais límbicas e do hipotálamo, na amígdala e região cinzenta periaquedutal. Esses receptores estão envolvidos principalmente na dor, percepção, recompensa, respiração, pressão sanguínea e alerta<sup>21,25</sup>(D).

Os padrões de uso de opioides e alguns aspectos da sua toxicidade são poderosamente influenciados pela via de administração e pelo metabolismo específico, bem como pelas condições sociais que determinam seus custos e pureza e pelas sanções vinculadas a seu uso para finalidades não-médicas. Assim, os usuários podem ser divididos em: usuários clínicos, que abusam de analgésicos em situação clínica; usuários de rua, aqueles que usam obtendo de fontes não-médicas e os que obtêm a metadona legalmente<sup>26</sup>(D).

O uso de opioides pode estar associado a diversos transtornos, dos quais o abuso e a dependência são apenas dois.

Os transtornos vistos com mais frequência são aqueles induzidos por intoxicação, abstinência, sono e disfunção sexual. O delírio pode ocorrer em pacientes hospitalizados. Fatores euforizantes e reforçadores agudos, evitação de estados aversivos de abstinência e talvez a persistência de abstinência leve protraída tenham um destaque na dependência de opioides<sup>26</sup>(D).

Fatores como a disponibilidade da droga, vulnerabilidade, normas sociais e transtornos psiquiátricos foram os principais determinantes da experimentação de heroína e risco de psicopatologia. Os opioides são reforçadores positivos da autoadministração de drogas e usados para eliminar estados desagradáveis ou aversivos, como dor, ansiedade e depressão (reforço negativo). A evolução típica para usuários de opioides ilícitos é iniciada por períodos de abstinência, voluntária ou forçada (por detenção ou hospitalização), e dura de algumas semanas a muitos meses, seguidos por recaída ou uso de opioide e recaída. Entre os adultos que ingressaram em tratamento, a recaída ocorre mais frequentemente nos primeiros três meses. Um terço dos pacientes cai nos primeiros seis meses<sup>26</sup>(D). O tratamento

Quadro 4

### Receptores opiáceos<sup>21,25</sup>(D).

<b>Mu (<math>\mu</math>)</b>	Subtipo 1 - é responsável pelos sintomas de analgesia, euforia e depressão respiratória Subtipo 2 - medeia efeitos gastrointestinais, como obstipação
<b>Kappa (<math>\kappa</math>)</b>	Medeia analgesia, sedação, miose, disforia e sintomas psicomiméticos, como despersonalização e desrealização
<b>Delta (<math>\sigma</math>)</b>	Medeia analgesia e pode estar associado à mudança de humor
<b>Epsilon (<math>\epsilon</math>)</b>	Pode estar associado à sedação
<b>Sigma (<math>\delta</math>)</b>	Associado à mudança de humor e talvez alucinações. Ação antitussígena

modifica o risco de morte. A taxa de mortalidade por abuso de heroína é de 14,66% (IC 95% 12,82-16,50%), mas com o tratamento há redução do risco de 2,38% (RRR=2,38% com IC 95% 1,79-3,9%)<sup>27</sup>(B).

Dentre os opioides, a heroína é a droga mais abusada e com alto poder de causar dependência. É vendida como pó branco ou marrom ou como substância negra pegajosa, conhecida nas ruas como “heroína alcatrão negro”. A heroína usada nas ruas normalmente é misturada com outras drogas e/ou substâncias como açúcar, amido, leite em pó, quinino e estriçnina. Muitos abusadores, por não conhecerem a procedência e pureza da droga, ou pela combinação com o álcool, podem ter risco aumentado de overdose e morte<sup>19,28</sup>(D). Intoxicação aguda por opioide caracteriza-se pela tríade de miose, depressão respiratória e coma. A heroína geralmente é injetada, cheirada/inalada ou fumada e chega rapidamente ao cérebro, onde é convertida em morfina e se liga aos receptores opioides. Na forma cheirada, a heroína inalada pelo nariz é absorvida pela corrente sanguínea através dos tecidos nasais. Na forma fumada, é inalada pelos pulmões. Os efeitos da heroína fumada ou cheirada duram de 10 a 15 minutos<sup>20</sup>(A). A via preferencial de uso é a parenteral (venosa e intramuscular). A injeção de heroína é a forma mais comumente utilizada por pessoas em tratamento. Após a injeção intravenosa, ocorre intenso estado de euforia (*rush*), com início entre 7 e 8 segundos. Com a injeção intramuscular, o início desse efeito é mais lento, entre 5 e 8 minutos, acompanhado de boca seca, rubor quente da pele, sensação de peso nas extremidades e confusão mental. Com o uso da heroína regular, a tolerância se desenvolve e mais heroína é necessária para obtenção de efeito de mesma intensidade.

Todos os três métodos de administração podem levar a dependência e a outros problemas de saúde graves<sup>19</sup>(D).

## Recomendação

O uso ilícito de opioide é marcado por períodos de abstinência, que podem ser longos e seguidos por uma recaída, que mais frequentemente ocorre nos primeiros três meses<sup>26</sup>(D). Tem risco elevado de overdose e morte, principalmente se associado ao álcool<sup>21,28</sup>(D) e o tratamento modifica esse risco<sup>27</sup>(B).

## 5. QUAIS SÃO OS SINAIS E SINTOMAS DE INTOXICAÇÃO AGUDA/ABUSO POR OPIOIDES E COMO MANEJÁ-LOS?

Os opioides usados abusivamente produzem um quadro de intoxicação, caracterizado por sedação, alteração do humor (predominando euforia) e miose (excetuando meperidina, que causa midríase). Com o aumento da dose pode ocorrer uma superdosagem (overdose), acidentalmente (mais frequente) ou intencionalmente (tentativas de suicídio), o que requer atendimento médico de emergência (Quadro 5).

A intoxicação acidental ocorre em pessoas com baixa tolerância à substância, ao uso associado a outras drogas depressoras do sistema nervoso central ou a uma variação abrupta da dose. O quadro clínico da overdose é normalmente agudo, há rápida estimulação cerebral, seguida de depressão do sistema nervoso central, obnubilação da consciência ou coma, depressão respiratória, diminuição da atividade cardíaca e, em casos mais graves, convulsões e morte. A overdose é causa de mortalidade entre dependentes de opioides, principalmente usuários de heroína<sup>2,28</sup>(D), podendo ser modificada diante

## Quadro 5

### Uso, intoxicação aguda e overdose<sup>2,28</sup>(D).

	Uso Regular	Intoxicação Aguda	Overdose
<b>Sinais e Sintomas</b>	<p><b>Uso via oral</b></p> <p>Analgesia Miose Xerostomia Constipação Diminuição da diurese Náusea Vômito Sonolência Enfraquecimento dos dentes Dificuldade de concentração e de evocação Redução do desejo e do desempenho sexual Dificuldades de relacionamento Problemas no trabalho e financeiros, violações da lei Risco de tolerância e dependência</p> <p><b>Uso endovenoso</b></p> <p>Coceira Sensação de prazer extremo Sensação de calor no corpo Esquecimento "do mundo" Mãos e pés pesados</p>	<p>Uso recente de opioide Humor alterado (Euforia inicial, seguida de apatia e disforia) Sensação de calor Rubor Prurido Miose Depressão respiratória Agitação ou retardo psicomotor Fala arrastada Julgamento prejudicado Prejuízo no funcionamento social ou ocupacional Torpor ou coma Prejuízo na atenção ou memória Retenção urinária</p>	<p>Pupilas puntiformes ou midríase devido a anóxia Depressão respiratória Lábios e corpo azulados Edema pulmonar Arreflexia Rigidez muscular Coma Hipotermia Hipotensão Bradycardia Choque Aumento da pressão intracraniana Arritmia cardíaca Convulsões Morte (depressão respiratória, edema pulmonar e cardíaco)</p>
<b>Manejos</b>	<p><b>Opioides prescritos:</b> Monitoramento médico Orientar sobre riscos Avaliação rotineira do tempo e dose de uso, tolerância, dependência</p> <p><b>Uso abusivo:</b> Iniciar vínculo médico paciente Questionar uso Orientar sobre riscos Avaliar tempo uso, tipo de substância, dose, via de administração, sinais de tolerância e dependência Solicitar exames laboratoriais para monitorização do uso e abuso das substâncias Entrevista motivacional Envolver a família e corresponsabilizar cuidado</p>	<p>Avaliar droga usada, dose, tempo desde ingestão e possibilidade de hipóxia Manter acesso endovenoso Controlar vias aéreas e sinais vitais Avaliar condições cardiopulmonares Monitorar até diminuição ou cessação da intoxicação Não usar estimulantes</p> <p><b>Coma:</b> Tratar como na overdose (ver coluna ao lado) Após cessada a fase de intoxicação, seguir com as mesmas orientações relacionadas ao uso abusivo (ver ao lado)</p>	<p>Estabilização do paciente Controlar vias aéreas e sinais vitais, Manter acesso endovenoso Prevenir aspiração Entubação/respirador Tratar hipotensão e arritmia</p> <p><b>Já na unidade de internação hospitalar:</b> Pressão positiva de oxigênio (se edema pulmonar) Coma: Naloxone 0,4mg (1 ml) endovenoso. Dobrar a dose 15/15 minutos até resposta ou, no máximo, 3 doses. Manutenção: 4mg de Naloxone/litro de SG 5%, 100 ml/h em 24-72 horas. Monitorar até 72 horas</p>

do uso de naloxane<sup>29</sup>(B). A mortalidade entre jovens usuários de drogas ilícitas é 10 vezes maior que da população geral, sendo estimada de 9,1 por 1000 pessoas/ano (IC 95% 6,6-12,5%) e geralmente ocorre por overdose (57,9% dos casos), sendo que, em 13,1% dos casos, o paciente morre com abuso de substâncias decorrentes de prescrição médica. Estar em uso de heroína injetável no último mês aumenta a probabilidade de morte em 5,8% (Hz=5,8% IC 95% 1,4-24,3%)<sup>30</sup>(B). O diagnóstico do paciente, realizado com uma anamnese do paciente ou com o acompanhante, associado aos sinais e sintomas, irá nortear a sequência do atendimento. O cuidado clínico inicial deve estabelecer uma via de acesso venoso adequado, com funcionamento das vias aéreas superiores e prevenindo aspirações pulmonares, certificar-se do funcionamento cardíaco e investigar a existência de hemorragia. O médico da APS deverá estar atento para tais sinais e sintomas (Quadro 5) para que possa, após estabilização clínica, encaminhar o paciente com suspeita de overdose, de forma segura, por meio de um serviço móvel de urgência, para uma unidade de pronto-socorro mais próxima, para que este seja adequadamente assistido. Esses cuidados devem ser mantidos até a droga ser metabolizada e o quadro clínico estabilizar. Outros cuidados mais específicos dependerão das condições do paciente, que poderá necessitar de respirador e cuidados intensivos.

O tratamento da superdosagem de opioides deve ser feito em salas de emergência e inclui<sup>31</sup>(D):

- Estabelecimento de suporte ventilatório adequado;

- Correção da hipotensão e manejo do edema pulmonar, que está relacionado ao vazamento nos capilares pulmonares e não à sobrecarga de fluido e, portanto, as drogas diuréticas são contraindicadas;
- O coma e a depressão respiratória são achados comuns nesses casos. O uso de naloxona é proposto em todos os casos em que exista a suspeita de overdose de opioides, e se não houver resposta, como, por exemplo, midríase, agitação, melhora no nível de consciência e do padrão respiratório, é imperativo revisar imediatamente o diagnóstico de intoxicação por opioides
- Avaliação da temperatura corporal (se estiver febril, investigue a existência de infecções, inclusive pneumonia de aspiração, endocardite, celulite, meningite, HIV e hepatite;
- Convulsões induzidas por meperidina são revertidas com o uso de naloxona.

## Recomendação

A intoxicação é caracterizada por sedação, alteração do humor e miose. Caso haja aumento da dose, isso pode causar uma superdosagem e necessitará atendimento médico de emergência. O cuidado inicial inclui estabelecimento de funcionamento das vias aéreas, averiguação do funcionamento cardíaco e da existência de hemorragia. Esses cuidados iniciais e geralmente emergenciais devem ser mantidos até que a droga seja metabolizada e o quadro clínico estabilizado, pelo médico de qualquer nível de assistência<sup>31</sup>(D).

## 6. QUAIS SÃO OS SINAIS E SINTOMAS DA SÍNDROME DE DEPENDÊNCIA E DE ABSTINÊNCIA DE OPIOIDES E COMO INICIAR O TRATAMENTO?

### Síndrome de Dependência

Os opioides e opiáceos são substâncias muito aditivas e com alto potencial para dependência. A exposição continuada a essas substâncias inicia um processo de habituação, cerebral e comportamental, aos efeitos da droga. Com essa adaptação à droga, surgem os sinais e sintomas da dependência. O grau de dependência varia com o tipo, a dose, o tempo de uso e a velocidade de metabolização e excreção da substância<sup>2,23,32</sup>(D). Os grupos de maior risco para dependência são os usuários de heroína, os pacientes com dor crônica e os profissionais da saúde. Para o diagnóstico de dependência de opioides são utilizados os critérios do CID 10<sup>33</sup>(D).

Existem algumas peculiaridades ligadas a essas substâncias: a tolerância é um fenômeno dissociável da dependência, sendo mais frequente com morfina e outros opioides de ação curta; a fissura é tão intensa quanto intensa for a adição do usuário; e a síndrome de abstinência inicia brevemente após a cessação do uso e requer atendimento clínico<sup>2</sup>(D). É uma situação muito desconfortável, mas geralmente não é perigosa<sup>28</sup>(D). Também existem peculiaridades ligadas ao gênero e este conhecimento pode ser útil para identificação de população de risco. Não há diferenças entre os gêneros ao avaliar o uso de morfina (89% para os dois grupos) ou oxicodona (68% para homens e 65% para mulheres) entre os dependentes, mas a fissura é maior entre as mulheres<sup>34</sup>(B).

A dependência de opioides é uma condição crônica, com recaídas frequentes. Saindo da emergência clínica, o paciente deve ser encaminhado para atendimento especializado, para realização do tratamento específico. Por isso, o médico deve reconhecer a existência de uma rede de atenção à saúde que disponibilize serviços multiprofissionais e transdisciplinares, tais como NASF e CAPS; pois, além do tratamento farmacológico, será necessária a utilização de técnicas não-medicamentosas, como a terapia cognitiva-comportamental<sup>28</sup>(D).

O tratamento melhora a qualidade da vida do dependente de opioides e opiáceos<sup>35</sup>(B). O período de desintoxicação pode ser feito de forma ambulatorial ou mediante internação, com taxas semelhantes de abstinência após 1 mês, de somente 16%; mas sendo mais longo em pacientes ambulatoriais<sup>36</sup>(B).

O tratamento deve incluir a fase de desintoxicação e de manutenção<sup>37,38</sup>(D). Utilizam-se fármacos tipo metadona<sup>39-43</sup>(B), buprenorfina<sup>44-47</sup>(B), naltrexona oral<sup>45,48</sup>(B) ou intravenosa<sup>49</sup>(B); clonidina<sup>41,50,51</sup>(B), levo- $\alpha$ -acetilmetadol (LAAM)<sup>52</sup>(B), além de troca por opioides menos potentes com retirada gradual<sup>53</sup>(B); devendo ser associado a psicoterapia<sup>47</sup>(B)<sup>54</sup>(C) e apoio psicossocial<sup>55</sup>(B). Novos fármacos têm sido avaliados<sup>56</sup>(A)<sup>57</sup>(B), com menos hipotensão que a clonidina<sup>56</sup>(A) (Quadro 6).

### Síndrome de Abstinência

Os sinais e sintomas de abstinência surgem no dependente de opioide com a falta da substância, por diminuição ou parada do uso. Isso ocasiona queda do nível sérico de opioide e, em resposta, ocorre hiperatividade autonômica e

## Quadro 6

### Tratamento da dependência de opioides<sup>37,38</sup>(D).

#### Desintoxicação

Ambulatorial ou hospitalar  
Curta (medicação até 30 dias)  
Longa (medicação de 30 a 60 dias)

#### Manejo:

Anamnese

Exame médico

Avaliação da gravidade da dependência

Minimização do desconforto

Retirada progressiva do opioide em uso (5 a 14 dias)  
ou Troca por opioide menos potente e retirada gradual (estabelecer dose do 1<sup>o</sup> dia e retirar 10% a 25% ao dia)  
ou Metadona\* (20 a 40 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)  
ou Clonidina 0,3 a 1,2 mg/dia (pouco efetiva para insônia, agitação e fissura)  
ou Naloxone (0,4 a 0,8 mg IM) + Clonidina (1 mg/dia)

#### Associar:

Monitoramento da fissura

Treinamento de habilidades para fissura

Entrevista motivacional

Acompanhamento familiar

#### Desintoxicação

Duração de 6 a 24 meses

#### Medicações:

Metadona\* (até 180 dias, na menor dose tolerada, sem sintomas de privação)

ou

Buprenorfina (8 a 16 mg/dia, sublingual)

ou

Clonidina (0,3 a 1,2 mg/dia)

LAAM (levo-alfa-acetilmetadol) – Heroína

Naltrexone 50 a 100 mg/dia  
(início após 10 dias sem opioides)

#### Associar:

Suporte social

Terapia cognitivo-comportamental/longo prazo  
(prevenção da recaída e resolução de problemas)

Grupos de autoajuda

Terapia familiar

somática. A síndrome de abstinência é uma situação que necessita manejo clínico apurado<sup>28,58</sup>(D). A intensidade do quadro clínico varia de acordo com a substância e a dose usada, além do tempo transcorrido desde o último uso (Quadro 7). Por exemplo, a abstinência de heroína começa de 4 a 12 horas após a última dose<sup>59</sup>(B) e, para metadona, de 24 a 72 horas<sup>60</sup>(B). Os sintomas podem surgir de poucas horas até semanas ou meses do último uso do opioide<sup>61</sup>(B).

O tratamento da síndrome de abstinência de opioides inicia-se pela desintoxicação (Quadro

7). No entanto, o seguimento do tratamento será decisivo para a continuidade da abstinência. No atendimento do paciente em situação de privação aguda, deve ser realizada uma avaliação clínica detalhada, seguida do estabelecimento do vínculo médico-paciente. Os cuidados iniciais associados ao início da medicação visam à diminuição do desconforto do paciente e dos riscos associados à privação.

O fármaco de primeira escolha para tratamento da abstinência é a metadona. Diante da definição de síndrome de abstinência (midríase,

## Quadro 7

### Síndrome de abstinência de opioides<sup>28,58</sup>(D).

Tempo após uso	6 a 14 horas	24 a 72 horas	30 semanas ou +
<b>Característica</b>	Desconforto físico	Pico	Desconforto vago
<b>Sinais e Sintomas</b>	Ansiedade Fissura Compulsão Inquietude Irritabilidade Midriase Anorexia Sudorese Bocejos Espirros Náuseas Obstrução nasal Rinorreia Lacrimejamento Lombalgia Arrepios Tremores	Ansiedade intensa Insônia Tremor Bocejos contínuos Dor abdominal Fraqueza Vômito Diarreia Sensação de frio Piloereção Vermelhidão Espasmos musculares Dor abdominal Hipertensão Taquicardia Febre e calafrios Ejaculação/ heroína	Inapetência Insônia Fissura Adinamia Astenia Hipotensão Bradicardia Desânimo Desmotivação

aumento de 10 mmHg da pressão sistólica e 10 bpm da frequência cardíaca, podendo existir sudorese, calafrios, suspiros, dores no corpo, diarreia, rinorreia e lacrimejamento) inicia-se o uso de 10 mg de metadona via oral, podendo ser repetido a cada 4 horas, se pelo menos dois critérios descritos ainda existirem (Quadro 9). O uso por 12 semanas de metadona entre 30-130 mg/dia, na média de 97 mg/dia, comparado a placebo leva a benefício de 1 em cada 2 pacientes tratados (RRA=66,9% com IC95% 51,5-80,5% e NNT=2 com IC95% 1-2), onde benefício significa menor quantidade de vezes de uso de heroína por semana ou menor dose de heroína na semana<sup>62</sup>(B). Cuidado especial deve ser observado ao administrar metadona em pacientes com comorbidades (Quadro 8)<sup>63</sup>(D).

Para pacientes refratários e não respondedores ao tratamento convencional, foi avaliado o emprego de heroína como terapia substitutiva ao uso de heroína ilícita. Ao comparar o uso

## Quadro 8

### Metadona deve ser utilizada com cuidado em pacientes com<sup>63</sup>(D):

- Asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, depressão respiratória pré-existente, hipóxia e hipercapnia;
- Depleção de volume e uso de alfa-bloqueadores;
- Trauma cerebral;
- Coadministração com depressores do sistema nervoso central;
- Dor abdominal aguda;
- Intoxicação alcoólica.

de metadona via oral com heroína injetável, há benefício de interrupção do uso em 6 meses com uso de heroína em 1 em cada 2 pacientes tratados (RRA=45,9% com IC 95% 27-64,8% e NNT=2 com IC 95% 2-4). Não há diferença significativa ao usar metadona injetável ou via oral (NNT=16 com IC 95% 4 até infinito)<sup>64</sup>(A). A prescrição de heroína como terapia substitutiva deve permanecer como último tratamento para pacientes refratários devido à maior taxa de efeitos adversos graves<sup>59</sup>(B).

## Recomendação

A intensidade do quadro clínico varia de acordo com a substância, dose usada e tempo transcorrido desde o último uso<sup>2,23,32</sup>(D). A dependência de opioides é uma condição crônica e com recaídas frequentes e o tratamento deve combinar o uso de fármacos, terapia cognitivo-comportamental e planos não-farmacológicos. O tratamento da dependência deve incluir a desintoxicação e o tratamento de manutenção e modifica a qualidade de vida dos dependentes<sup>35</sup>(B). A intoxicação por opiáceos é uma emergência médica e deve ser tratada inicialmente com metadona sempre que disponível<sup>62</sup>(B). Se o quadro clínico permitir, o paciente deve ser transferido para serviços especializados que administrem a metadona.

## 7. QUAIS SÃO AS MORBIDADES MAIS COMUNS, CLÍNICAS E PSIQUIÁTRICAS, RELACIONADAS AO USO AGUDO E CRÔNICO DE OPIOIDES?

O uso de opioides atinge diferentes sistemas corporais e sua ação pode causar diversos sinais e sintomas que se manifestam no usuário e são diagnosticados em uma avaliação clínica (Quadro 9).

O uso crescente de medicações opioides sem prescrição médica representa um problema de saúde pública e os transtornos psiquiátricos (transtornos de humor bipolar, depressão maior, transtorno de ansiedade, transtorno de ansiedade generalizada e pânico) estão associados a esse modo de uso<sup>65-67</sup>(B). O uso de opioides pode desencadear o início dos transtornos psiquiátricos, sendo um dos fatores da alta prevalência de comorbidades entre os usuários<sup>66</sup>(B). Estudos realizados com abusadores de opioides encontraram 37% a 85% dos pacientes com critérios de comorbidades psiquiátricas ao longo da vida, particularmente depressão unipolar (30%), transtorno de personalidade (6%) e transtorno de ansiedade generalizada (4%)<sup>68</sup>(B). Em uma amostra europeia, as comorbidades psiquiátricas mais frequentes foram transtorno do humor, depressão recorrente e ansiedade, com presença significativa de sintomas somáticos. A prevalência de transtorno psicótico em dependentes de opioides não foi significativa. Os psicóticos que desenvolveram dependência de opioides foram diagnosticados como transtorno psicótico intermitente, consequentes ao transtorno bipolar tipo I ou a psicose induzida por substância<sup>69</sup>(B). O uso crônico de heroína pode confundir alguns sintomas da intoxicação crônica de heroína com a concorrência de transtorno psiquiátrico.

A presença de transtornos psiquiátricos aumenta o risco de uso de opioides e o risco de dependência<sup>65,70</sup>(B). As comorbidades têm impacto negativo no tratamento de substituição para usuários de heroína<sup>71</sup>(B).

## Recomendação

O uso de opioides pode desencadear transtornos psiquiátricos e ser um dos fatores de aumento da prevalência de comorbidades<sup>65-67</sup>(B).

## Quadro 9

### Sistemas corporais e os sinais e sintomas do uso de opioides<sup>2,21</sup>(D).

Sistemas corporais	Sinais e sintomas
Pele e anexos	marcas de picadas de agulha edema abscessos úlceras
Sistema nervoso central	crises convulsivas delírio estado confusional agudo mielite transversa aguda lesões de nervos periféricos meningite bacteriana hiperalgesia
Sistema cardiovascular	miocardites arritmias cardíacas endocardites arterites tromboflebites angeíte necrotisante perturbações da pressão arterial
Sistema gastrointestinal	hepatite cirrose hepática pancreatite
Sistema genitourinário e reprodutor	enfermidades do sistema reprodutor irregularidades menstruais síndrome genitourinário-nefrotica ginecomastia
Sistema respiratório	microinfartos pulmonares fibrose pulmonar crônica granuloma de corpo estranho edema pulmonar pneumonia bacteriana pneumonia aspirativa pneumonias relacionadas ao HIV tuberculose
Sistema hematopoiético	aplasia de medula
Sistema musculoesquelético	artrite esquelético-séptica osteomielite rabdomiólise miopatias fibrosas

Os transtornos psiquiátricos elevam o risco de uso, de dependência e as taxas de recaída<sup>70,71</sup>(B), pois existe uma associação de potencialização mútua.

## 8. QUAIS SÃO AS COMPLICAÇÕES MAIS GRAVES RELACIONADAS AO USO DE OPIOIDES ?

A expectativa de vida em dependentes de opioides, especialmente dependentes de heroína, é acentuadamente reduzida. Uma proporção substancial dessas mortes deve-se a reações tóxicas, overdose da droga, infecções relacionadas à droga e suicídios<sup>26</sup>(D). A taxa de mortalidade de usuários de drogas ilícitas é de 9,1%<sup>30</sup>(B), enquanto que de dependentes de heroína é de 14,6%<sup>29</sup>(B).

A condição clínica domina o quadro de intoxicação, que cursa com: respiração diminuída, lábios azulados e corpo pálido ou azulado, pupilas em cabeça de alfinete, hiperemia da mucosa nasal (para pacientes que cheiram a droga), marcas recentes de picadas, edema pulmonar, respiração ruidosa e ofegante e estado de choque, arritmias cardíacas e/ou convulsões, em especial com a codeína, propoxifeno ou meperidina. A morte pode ocorrer por combinação de parada respiratória e edema pulmonar e/ou cerebral e coma<sup>20</sup>(D). A tríade coma, pupilas puntiformes e depressão respiratória sugere fortemente intoxicação por opioide<sup>28</sup>(D).

Infecções de pele e órgãos sistêmicos são bastante comuns. Por causa do compartilhamento de seringas e outros equipamentos para injeção da droga, os usuários podem ser contaminados por doenças infectocontagiosas, principalmente vírus do HIV/AIDS e hepatites B e C<sup>21,26,28</sup>(D). Dependentes de

heroína geralmente compram as seringas no mesmo local de compra da droga, reutilizam e compartilham essas agulhas até 20 vezes e têm vários parceiros sexuais em 39% dos casos, o que aumenta o risco dessas doenças<sup>72</sup>(B). Até o momento, a cobertura mundial de prevenção de HIV/AIDS em população usuária de substâncias ilícitas injetáveis é bastante pequena; somente 82 países têm programas de troca de agulhas; 70 países têm implantado a terapia de substituição de opiáceos e 66 países têm os dois programas conjuntamente. Já a disponibilidade de terapia antiretroviral é mais universal. Hoje, como forma de redução de danos, se distribui 0,3 seringas por usuário por ano, sendo a necessidade de 2 (1-4) seringas por mês; estima-se que 1 em cada 100 dependentes estejam utilizando a terapia de substituição de opiáceos, mas a necessidade seria 8 (6-12) de cada 100 dependentes<sup>73</sup>(B).

A aplicação de injeção cutânea (*skin popping*) pode causar ampla ulceração e desfiguração, como resultado de necrose química ou infecção. Complicações frequentes decorrentes de pneumonite por estafilococos podem estar relacionadas a embolia séptica, endocardite, lesões da valva tricúspide ou das valvas aórtica e mitral e septicemia. Complicações menos frequentes, mas igualmente sérias, são a meningite e o abscesso cerebral<sup>28</sup>(D). Embora muitas das complicações infecciosas estejam relacionadas diretamente ao uso de opioides injetáveis, a morte resultante da combinação de opioides com álcool ou sedativos ou por comportamentos autodestrutivos não é incomum entre aqueles que são tratados subsequentemente com opioides orais, tais como metadona e propoxifeno<sup>26,28</sup>(D).

## Recomendação

Os opioides afetam vários sistemas corporais e podem causar várias complicações graves<sup>26,28</sup>(D). Não somente os opioides ilícitos causam problemas, mas também os utilizados com prescrição.

## 9. EXISTEM REPERCUSSÕES DO USO DE OPIOIDES NA GRAVIDEZ E NO RECÉM-NASCIDO?

A prevalência de uso de opioides na gestação é alta, variando de 1% a 27%<sup>74</sup>(B)<sup>75</sup>(D), sendo um dos maiores problemas de saúde pública<sup>76</sup>(D). O uso de opioides parece não ser teratogênico ou citotóxico, mas as flutuações nas concentrações de opioides no sangue materno podem gerar sintomas de abstinência ou overdose fetal<sup>74</sup>(B). Mulheres grávidas com abuso de substâncias psicotrópicas estão em risco de descoberta tardia da gestação, comportamento negligente, má-nutrição, falta de acompanhamento obstétrico adequado, exposição a locais violentos, abuso de múltiplas substâncias, elevado uso de nicotina e baixa adesão a tratamentos<sup>77</sup>(B)<sup>75</sup>(D). O uso de heroína endovenosa por gestantes aumenta o risco de complicações médicas, como doenças infecciosas, endocardite, abscessos e doenças sexualmente transmissíveis<sup>75,76</sup>(D). Devido a isto, os médicos da APS junto com sua equipe de saúde deverão reforçar o cuidado e avaliar a necessidade de encaminhar a gestante usuária de opioides para um serviço de pré-natal de alto risco e de saúde mental.

A heroína também é capaz de atravessar a placenta e aumenta em 6 vezes o risco de complicações obstétricas, tais como sangramento de terceiro trimestre, baixo peso ao nascer, aborto espontâneo, placenta prévia, descolamento de placenta, aspiração de mecônio,

sofrimento fetal, parto prematuro, natimorto, maior morbidade puerperal<sup>74,77</sup>(B). As complicações fetais mais frequentes decorrentes do uso materno de opioides são: síndrome de abstinência em até 94% dos bebês, deficiência de crescimento pós-natal, microcefalia, problemas neurocomportamentais, aumento da mortalidade neonatal, aumento em 74 vezes do risco de morte súbita<sup>75,76</sup>(D); por isso, faz-se necessário o acompanhamento conjunto da equipe de APS e atenção secundária através da pediatria e psiquiatria, sobretudo para os casos de complicações mais graves, tais como na síndrome de abstinência neonatal.

A síndrome de abstinência neonatal é caracterizada por uma disfunção do sistema nervoso autônomo, trato gastrointestinal e sistema respiratório<sup>75</sup>(D). Os sintomas mais frequentes de tal síndrome são: reflexo de moro alterado, choro excessivo, congestão nasal, bocejos, espirros, vômitos, diarreia, febre, dificuldade de sucção e, em casos graves, convulsões e morte<sup>74</sup>(B)<sup>75</sup>(D). O início da síndrome de abstinência pode ocorrer desde as primeiras 24 horas até 10 dias após o nascimento, dependendo da substância de abuso utilizada pela mãe durante a gestação<sup>75</sup>(D). O tratamento necessita ser prontamente estabelecido e o uso de opiáceos com retirada progressiva reduz o risco de crises convulsivas<sup>78</sup>(B).

O prognóstico perinatal de gestantes dependentes de opioides e de seus bebês melhora com o manejo especializado da dependência, incluindo a prescrição de terapia de substituição, suporte médico e psicossocial, bem como monitoramento precoce da gestação<sup>79</sup>(B). O já consagrado uso de metadona, e recentemente de buprenorfina, para tratamento de recaídas

em gestantes dependentes de opioides<sup>74,77</sup>(B), permite uma síndrome de abstinência neonatal mais leve e evita parto prematuro<sup>80</sup>(B)<sup>81</sup>(C), sem modificar o crescimento intrauterino do concepto<sup>82</sup>(B).

## Recomendação

Diante da alta prevalência de uso de opioides durante a gestação<sup>74</sup>(B), há necessidade de investigação ativa. Deve-se evitar uso de opioides durante a gestação, em decorrência da possibilidade de diversas complicações maternas e fetais<sup>75</sup>(D). Gestantes dependentes de opioides devem ser mantidas em tratamento com metadona ou buprenorfina para se definir a melhor abordagem<sup>74,77</sup>(B), necessitando de cuidado ampliado em serviços de Atenção Primária e Secundária.

## 10. QUAL MÉTODO DE TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE OPIOIDES É MAIS EFICAZ?

O tratamento da dependência pode ser dividido em 2 abordagens: desintoxicação e manutenção.

A prioridade inicial da desintoxicação não é conseguir a abstinência, mas sim ser a primeira etapa de um tratamento a longo prazo<sup>83</sup>(A).

A abordagem farmacológica mais utilizada no processo de desintoxicação de um dependente de opioide é aplicação da terapia de substituição com metadona ou buprenorfina e, a seguir, a redução gradual das mesmas<sup>84</sup>(A). A desintoxicação com metadona geralmente é mais longa, podendo durar de 7 dias até 6 meses<sup>84</sup>(A). Já a desintoxicação com buprenorfina geralmente dura cerca de 1 ou 2 semanas<sup>84</sup>(A). A eficácia da buprenorfina parece ser similar à da me-

tadona na adesão ao tratamento, no uso de drogas e nos sintomas de privação durante a desintoxicação<sup>85</sup>(D). Ao comparar buprenorfina com metadona não há diferença significativa entre os tratamentos, com OR=1,64 (IC95% 0,68-3,79)<sup>86</sup>(A).

A clonidina é um agonista alfa, adrenérgico utilizado no manejo dos sintomas de abstinência dos opioides<sup>84</sup>(A)<sup>85</sup>(D). A metadona e a buprenorfina são mais eficazes do que a clonidina na desintoxicação de opioides<sup>86</sup>(A)<sup>85</sup>(D). Metadona é melhor que a clonidina, com OR=2,42 (IC95% 1,07-5,27); da mesma forma que a buprenorfina é melhor que a clonidina, com OR=2,01 (IC95% 2,01-7,46)<sup>86</sup>(A).

Outra formulação pesquisada foi a buprenorfina-naloxone que, quando comparada à clonidina, durante a desintoxicação, demonstrou taxa de sucesso terapêutico 9 vezes superior<sup>87</sup>(B). Tal trabalho também identificou que o tratamento hospitalar teve taxa de sucesso 7 vezes maior do que o tratamento ambulatorial<sup>87</sup>(B). A morfina de liberação lenta foi utilizada como opioide menos potente, com retirada gradual, não sendo inferior ao uso de metadona em 22 dias de tratamento para desintoxicação. Ambos os tratamentos têm alta taxa de abandono (49% com morfina e 51% com metadona) e a desintoxicação não modifica o desejo (*craving*) dos opiáceos, que se mantém moderado (VAS=40 mm)<sup>83</sup>(A).

Até o momento, a associação de apoio psicossocial com o tratamento de desintoxicação não modificou o benefício do tratamento farmacológico (RR=1,03, com IC95% 0,98-1,07), nem aumentou o tempo de abstinência dos opiáceos (RR=1,12, com IC95% 0,92-1,37)<sup>55</sup>(B).

O tratamento de manutenção de pacientes dependentes de opioides consiste no uso prolongado de agonistas de opioides, como a metadona e a buprenorfina<sup>85</sup>(D).

A medicação mais estudada e usada no mundo inteiro desde a década de 1960 é a metadona, que segue sendo considerada de primeira linha<sup>88</sup>(B)<sup>85,89</sup>(D). A OMS preconiza que o tratamento de manutenção com metadona é uma importante ferramenta disponível no manejo de dependentes de opioides<sup>88</sup>(B). Foi classificada como uma medicação essencial devido a sua eficácia, segurança e análise comparativa de custo-efetividade. A metadona aumenta a adesão ao tratamento, reduz o abuso de opioides e a criminalidade dos usuários quando comparada a um grupo controle não submetido a tal tratamento<sup>88</sup>(B).

Em 2002, foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) o uso da buprenorfina no tratamento de manutenção para dependentes de opioides<sup>89</sup>(D). A buprenorfina é um agonista parcial de opioide, que parece ter resultados no tratamento de manutenção de dependentes de opioides similares aos da metadona, sendo uma medicação segura<sup>85,89</sup>(D). Tem a vantagem que pode ser prescrita por um médico generalista (ao contrário da metadona), mas ainda há poucos médicos treinados<sup>85,89</sup>(D). A buprenorfina tem um custo maior do que o da metadona e necessita de administração diária<sup>89</sup>(D). A buprenorfina sublingual pode ser uma alternativa para o manejo agudo e tratamento a longo prazo de jovens dependentes de opioides, apresentando baixo risco de overdose<sup>90</sup>(B).

A formulação buprenorfina-naloxone foi estudada na desintoxicação de tais jovens e ob-

servou-se que o tratamento estendido (12 semanas) foi mais custo-efetivo do que o tratamento breve (2 semanas)<sup>90</sup>(B). O uso do naloxone na formulação é para se evitar que dependentes de opioides dissolvam os comprimidos e o administrem de modo endovenoso<sup>85</sup>(D). Recente metanálise demonstrou que a buprenorfina é considerada uma alternativa terapêutica eficaz, mas menos efetiva que a metadona quando utilizada em doses adequadas<sup>91</sup>(A). Outros estudos demonstraram eficácia similar de ambas as medicações<sup>86</sup>(A). Nova formulação foi estudada: implantes subcutâneos de buprenorfina, que obtiveram eficácia significativamente superior ao placebo no tratamento de dependentes de opioides durante as 24 semanas avaliadas<sup>92</sup>(B).

Outra medicação que pode ser utilizada no tratamento de manutenção de dependentes de opioides é o LAAM<sup>93</sup>(B). É um analgésico de longa duração, agonista de opioide, que foi liberado pelo FDA em 1993<sup>93</sup>(B). Pode ser administrado 3 vezes por semana, ao contrário da metadona, que necessita ser administrada diariamente<sup>93</sup>(B). Quando comparado à metadona, demonstrou superioridade na adesão ao tratamento no acompanhamento por 1 ano) e na redução do consumo de opioides<sup>93</sup>(B), além de levar a menor crise de abstinência (RR=0,81, com IC95% 0,72-0,91 e NNT=10) e permitir mais interrupção do uso de opioides que a metadona (RR=1,46, com IC95% 1,07-1,73 e NNT=8)<sup>94</sup>(B). No seguimento de até 18 meses, observa-se manutenção do tratamento, com possibilidade de suspensão do uso de heroína nos dependentes tratados com LAAM, sem diferenças ao avaliar melhora do comportamento criminoso, redução do número de parceiros sexuais e redução do risco de exposição ao HIV<sup>95</sup>(B). Ao comparar os efeitos pró-arrítmicos da metadona e do LAAM, observa-se que o uso de LAAM por

24 semanas induz ao prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma de  $0,409 \pm 0,022$  segundos para  $0,418 \pm 0,028$  segundos, fato que não ocorre com o uso da metadona<sup>96</sup>(B). Pacientes tratados inicialmente com metadona foram randomizados para tratamento de manutenção com metadona ou LAAM durante 24 semanas e não houve diferença significativa entre os grupos ao avaliar complicações clínicas cardiovasculares relevantes<sup>97</sup>(B).

## Recomendação

O melhor tratamento para cada paciente dependente de opioide varia de acordo com comorbidade, gravidade da dependência, rede de apoio existente, história dos tratamentos já realizados, custos e efeitos colaterais de cada medicação. A terapia de substituição com metadona continua sendo uma das medicações de primeira linha<sup>88</sup>(B).

## 11. HÁ EVIDÊNCIAS DE QUE OS FATORES GENÉTICOS TENHAM PAPEL NO USO CRÔNICO DE OPIOIDES?

Os estudos genéticos ainda não conseguiram identificar claramente quais os genes poderiam contribuir para o surgimento e manutenção de um quadro de abuso/dependência de opioides, talvez pelo elevado número de genes, mutações e polimorfismos que podem estar envolvidos. No entanto, existem consideráveis evidências para um forte componente de herdabilidade na dependência de opioides<sup>98</sup>(D). A significativa influência dos fatores hereditários na resposta comportamental aos opioides foi detectada em estudos genéticos pré-clínicos. Os genótipos mais investigados associados à dependência de opioides em ratos são os C57BL/6J (C57) e o DBA/2J (DBA). Parece que a morfina poten-

cializa a recompensa cerebral em ratos com genótipo C57 e não no genótipo DBA<sup>98</sup>(D). Em pacientes em uso crônico de medicações opioides, há associação dessa condição com uma variação do DNA no gene do receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) no cromossomo 15q25.1<sup>99</sup>(B).

Peptídeos opioides, que agem via receptor mu e kappa, parecem estar envolvidos no sistema de recompensa opioide, na dependência e na vulnerabilidade à dependência de opioides<sup>100</sup>(B)<sup>101</sup>(C). Experimentos bioquímicos demonstraram que a administração crônica de morfina gera redução dos níveis de peptídeos e da expressão de genes que os codificam no núcleo accumbens, no hipotálamo e na medula<sup>102</sup>(D). Estudo com uma mutação (S28P) no gene do receptor mu (MOR) foi identificada em dependentes de opioides<sup>99</sup>(B). Outra pesquisa avaliou a associação do polimorfismo 36G > T no gene do receptor kappa (KOR) em dependentes de heroína por, no mínimo, 4 anos<sup>101</sup>(C). A conclusão foi que tal polimorfismo parece estar relacionado com a dependência de opioides, sugerindo que o alelo T possa influenciar na vulnerabilidade para comportamento abusivo ou para traços de personalidade que predisponham ao uso abusivo<sup>101</sup>(C). Na interação do sistema opioide com os principais neurotransmissores, observou-se que o tratamento repetido com morfina em ratos gerou diminuição nos níveis de mRNA do receptor D2 de dopamina e aumento do mRNA do receptor N-methyl-D-aspartato (NMDA) de glutamato<sup>102</sup>(D).

Estudo analisou possível relação entre o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)

e a neurotrofina-3 (NT3) de ratos com o uso crônico de opioide (morfina)<sup>103</sup>(D). Tanto o BDNF como a NT3 são fatores neurotróficos responsáveis por diversas atividades neuronais, como regulação da sobrevivência, diferenciação e plasticidade. Observou-se que, após injeção crônica de morfina nos ratos, houve elevação significativa nos níveis de mRNA do BDNF e da NT3 no núcleo paragigantocelular (localizado na medula) quando comparado a um grupo controle. Mesmo 72 horas após a última injeção de morfina, os níveis ainda permaneciam mais altos do que os dos controles. Enfim, parece que o tratamento crônico com morfina gerou uma

*up-regulation* da expressão gênica do BDNF e da NT3 no núcleo paragigantocelular<sup>103</sup>(D).

## Recomendação

Embora ainda não se saibam quais são os genes que podem contribuir para o surgimento da dependência de opioides, existem evidências fortes da existência do fator genético na sua determinação<sup>99,100</sup>(B).

## CONFLITO DE INTERESSE

Assis FD: É consultor da empresa Vertez, em tratamento intervencionista da dor.

## REFERÊNCIAS

1. Booth M. *Opium: a history*. London: Simon & Schuster; 1996.
2. Kreek MJ. Neurobiology of opiates and opioids. In: Galanter M, Kleber HD, eds. *Textbook of substance abuse treatment*. 4<sup>a</sup> ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2008. p.247-325.
3. Manchikanti L, Fellows B, Ailinani H, Pampati V. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective. *Pan Physician* 2010;13:401-35.
4. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003971.
5. World Health Organization. *Cancer pain relief*. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: WHO office of Publication; 1996.
6. World Health Organization. *National Cancer Control Programs. Political and managerial guidelines. Executive summary*. Geneva: World Health Organization; 2002.
7. Labbate LA, Fava M, Rosenbaum JF, Arana GW. Drugs for the treatment of substance use and addictive disorders. In: *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*. 6<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p.193-203.
8. Jain K, Jain R, Dhawan A. A double-blind, double-dummy, randomized controlled study of memantine versus buprenorphine in naloxone-precipitated acute withdrawal in heroin addicts. *J Opioid Manag* 2011;7:11-20.
9. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999;353:1695-700.
10. Bruera E, Kim HN. Cancer pain. *JAMA* 2003;290:2476-9.
11. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafofomo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD006605.
12. Maier C, Hildebrandt J, Klinger R, Henrich-Eberl C, Lindena G.. Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain: results of a double-blind placebo-controlled trial (MONTAS). *Pain* 2002;97:223-33.
13. Hale ME, Fleischmann R, Salzman R, Wild J, Iwan T, Swanton RE, et al. Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: randomized, double-blind evaluation in patients with chronic back pain. *Clin J Pain* 1999;15:179-83.
14. Friedmann N, Klutzaritz V, Webster L. Efficacy and safety of an extended-release oxycodone (Remoxy) formulation in patients with moderate to severe osteoarthritic pain. *J Opioid Manag* 2011;7:193-202.
15. Palangio M, Northfelt DW, Portenoy RK, Brookoff D, Doyle RT Jr, Dornseif BE,

- et al. Dose conversion and titration with a novel, once-daily, OROS osmotic technology, extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:355-68.
16. van Ojik AL, Jansen PA, Brouwers JR, van Roon EN. Treatment of chronic pain in older people: evidence-based choice of strong-acting opioids. *Drugs Aging* 2012;29:615-25.
  17. Boehme K, Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clinic* 2003;15:193-202.
  18. World drug report: United National Office on Drugs and Crime; 2011. Disponível em: <http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2011/WDR2011-ExSum.pdf>. Acesso em: 23/6/2011.
  19. National Institute on Drug Abuse. Research report series heroin abuse and addiction; 2005. Disponível em: <http://www.nida.nih.gov/ResearchReports/Heroin/Heroin.html>. Acesso em: 23/6/2011.
  20. Manchikanti L, Helm S 2<sup>nd</sup>, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician* 2012;15(3 Suppl):ES9-38.
  21. National Institute on Drug Abuse. Infofacts: heroin; Update march 2010. Disponível em: <http://www.drugabuse.gov/PDF/Infofacts/Heroin10.pdf>. Acesso em: 23/6/2013.
  22. Carlini EA, Galduroz JCE, Noto AR, Nappo AS. II levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país, 2005. Disponível em: [www.obid.senad.gov.br](http://www.obid.senad.gov.br) Acesso em: 5/9/2012.
  23. Baltieri DA, Strain EC, Dias JC, Scivoletto S, Malbergier A, Nicastrí S, et al. Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opioides no Brasil. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26:259-69.
  24. Alves HNP, Surjan JC, Nogueira-Martins LA, Marques ACP, Ramos SP, Laranjeira RR. Perfil clínico e demográfico de médicos com dependência química. *Rev Assoc Med Bras* 2005;51:139-43.
  25. Francis RJ, Franklin JE. Transtorno por uso de álcool y otras substancias psicoativas. In: Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA, eds. *Tratado de psiquiatria*. Barcelona: Ancora; 1995. p.373-434.
  26. Jerome H, Jaffe MD. Transtornos relacionados a opioides. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Tratado de psiquiatria*. Porto Alegre: Artmed; 1999. p.910-34.
  27. Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, Briegleb C, Ali H, Hickman M, et al. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a system-

- matic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction* 2011;106:32-51.
28. Stine SM, Kosten RT. Opioids. In: Mc Crady SB, Epstein EE, eds. *Addiction: a comprehensive guidebook*. New York: Oxford University Press; 1999. p.141-61.
  29. Centers for Disease Control and Prevention. Community-based opioid overdose prevention programs providing naloxone - United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:101-5.
  30. Evans JL, Tsui JI, Hahn JA, Davidson PJ, Lum PJ, Page K. Mortality among young injection drug users in San Francisco: a 10-year follow-up of the UFO study. *Am J Epidemiol* 2012;175:302-8.
  31. Baltieri DA. e col. *Projeto Diretrizes: Abuso e dependência dos opiáceos*. São Paulo: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2008.
  32. Cordeiro DC. Tratamento farmacológico da intoxicação aguda por opioides. In: Diehl A, Cordeiro DC, Laranjeira R, eds *Tratamento farmacológico para dependência química: da evidência científica à prática clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2010. p.215-22.
  33. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneve: World Health Organization; 1992. p.26-7.
  34. Back SE, Payne RL, Wahlquist AH, Carter RE, Stroud Z, Haynes L, et al. Comparative profiles of men and women with opioid dependence: results from a national multisite effectiveness trial. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2011;37:313-23.
  35. Karow A, Verthein U, Pukrop R, Reimer J, Haasen C, Krausz M, et al. Quality of life profiles and changes in the course of maintenance treatment among 1,015 patients with severe opioid dependence. *Subst Use Misuse* 2011;46:705-15.
  36. Day E, Strang J. Outpatient versus inpatient opioid detoxification: a randomized controlled trial. *J Subst Abuse Treat* 2011;40:56-66.
  37. Pollack MH, Penava SA, Bolton E, Worthington JJ 3rd, Allen GL, Farach FJ Jr, et al. A novel cognitive-behavioral approach for treatment-resistant drug dependence. *J Subst Abuse Treat* 2002;23:335-42.
  38. McHugh RK, Hearn BA, Otto MW. Cognitive behavioral therapy for substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33(3):511-25.
  39. Blanken P, Hendriks VM, Koeter MW, van Ree JM, van den Brink W. Craving and illicit heroin use among patients in heroin-assisted treatment. *Drug Alcohol Depend* 2012;120:74-80.
  40. Schwartz RP, Kelly SM, O'Grady KE, Gandhi D, Jaffe JH. Randomized trial of standard methadone treatment compared to initiating methadone without counseling: 12-month findings. *Addiction* 2012;107:943-52.

41. Mannelli P, Peindl K, Wu LT, Patkar AA, Gorelick DA. The combination very low-dose naltrexone-clonidine in the management of opioid withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2012;38:200-5.
42. Huang CL, Chung-Wei L. Factors associated with mortality among heroin users after seeking treatment with methadone: a population-based cohort study in Taiwan. *J Subst Abuse Treat* 2013;44:295-300.
43. Oviedo-Joekes E, Guh D, Brissette S, Marchand K, Marsh D, Chettiar J, et al. Effectiveness of diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid dependence in women. *Drug Alcohol Depend* 2010;111:50-7.
44. Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD002025.
45. Weiss RD, Potter JS, Fiellin DA, Byrne M, Connery HS, Dickinson W, et al. Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence: a 2-phase randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1238-46.
46. Ponizovsky AM, Grinshpoon A, Margolis A, Cohen R, Rosca P. Well-being, psychosocial factors, and side-effects among heroin-dependent inpatients after detoxification using buprenorphine versus clonidine. *Addict Behav* 2006;31:2002-13.
47. Montoya ID, Schroeder JR, Preston KL, Covi L, Umbricht A, Contoreggi C, et al. Influence of psychotherapy attendance on buprenorphine treatment outcome. *J Subst Abuse Treat* 2005;28:247-54.
48. Coviello DM, Cornish JW, Lynch KG, Alterman AI, O'Brien CP. A randomized trial of oral naltrexone for treating opioid-dependent offenders. *Am J Addict* 2010;19:422-32.
49. DeFulio A, Everly JJ, Leoutsakos JM, Umbricht A, Fingerhood M, Bigelow GE, et al. Employment-based reinforcement of adherence to an FDA approved extended release formulation of naltrexone in opioid-dependent adults: a randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2012;120:48-54.
50. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD002024.
51. Zhang XL, Wang GB, Zhao LY, Sun LL, Wang J, Wu P, et al. Clonidine improved laboratory-measured decision-making performance in abstinent heroin addicts. *PLoS One* 2012;7:e29084.
52. Karow A, Reimer J, Schäfer I, Krausz M, Haasen C, Verthein U. Quality of life under maintenance treatment with heroin versus methadone in patients with opioid dependence. *Drug Alcohol Depend* 2010;112:209-15.
53. Zarghami M, Masoum B, Shiran MR. Tramadol versus methadone for treatment

- of opiate withdrawal: a double-blind, randomized, clinical trial. *J Addict Dis* 2012;31:112-7.
54. Min Z, Xu L, Chen H, Ding X, Yi Z, Mingyuan Z. A pilot assessment of relapse prevention for heroin addicts in a Chinese rehabilitation center. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2011;37:141-7.
55. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(9):CD005031.
56. Yu E, Miotto K, Akerele E, Montgomery A, Elkashef A, Walsh R, et al. A Phase 3 placebo-controlled, double-blind, multi-site trial of the alpha-2-adrenergic agonist, lofexidine, for opioid withdrawal. *Drug Alcohol Depend* 2008;97:158-68.
57. Song H, Li J, Lu CL, Kang L, Xie L, Zhang YY, et al. Tetrodotxin alleviates acute heroin withdrawal syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011;38:510-4.
58. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008;11(2 Suppl):S105-20.
59. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(12):CD003410.
60. Ilgen M, Jain A, Kim HM, Trafton JA. The effect of stress on craving for methadone depends on the timing of last methadone dose. *Behav Res Ther* 2008;46:1170-5.
61. Hser YI, Huang D, Brecht ML, Li L, Evans E. Contrasting trajectories of heroin, cocaine, and methamphetamine use. *J Addict Dis* 2008;27:13-21.
62. Newman RG, Whitehill WB. Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. *Lancet* 1979;2:485-8.
63. Ward J, Hall W, Mattick RP. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet* 1999;353:221-6.
64. Strang J, Metrebian N, Lintzeris N, Potts L, Carnwath T, Mayet S, et al. Supervised injectable heroin or injectable methadone versus optimized oral methadone as treatment for chronic heroin addicts in England after persistent failure in orthodox treatment (RIOTT): a randomised trial. *Lancet* 2010;375:1885-95.
65. Martins SS, Fenton MC, Keyes KM, Blanco C, Zhu H, Storr CL. Mood and anxiety disorders and their association with non-medical prescription opioid use and prescription opioid-use disorder: longitudinal evidence from the National Epidemiologic Study on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med* 2012;42:1261-72.
66. Martins SS, Keyes KM, Storr CL, Zhu

- H, Chilcoat HD. Pathways between nonmedical opioid use/dependence and psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend* 2009;103:16-24.
67. Schuckit MA. Comorbidity between substance use disorders and psychiatric conditions. *Addiction* 2006;101:76-88.
68. Ahmad B, Mufti KA, Farooq S. Psychiatric comorbidity in substance abuse (opioids). *J Pak Med Assoc* 2001;51:183-6.
69. Maremmani I, Pani PP, Pacini M, Bizzarri JV, Trogu E, Maremmani AGI, et al. Subtyping patients with heroin addiction at treatment entry: factor derived from the Self-Report Symptom Inventory (SCL-90). *Ann Gen Psychiatry* 2010;9:15.
70. Maremmani I, Perugi G, Pacini M, Akiskal HS. Toward a unitary perspective on the bipolar spectrum and substance abuse: opiate addiction as a paradigm. *J Affective Disorders* 2006;93:1-12.
71. Maremmani AG, Rovai L, Pani PP, Pacini M, Lamanna F, Rugani F, et al. Do methadone and buprenorphine have the same impact on psychopathological symptoms of heroin addicts? *Ann Gen Psychiatry* 2011;10:17.
72. Zule WA, Desmond DP. An ethnographic comparison of HIV risk behaviors among heroin and methamphetamine injectors. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1999;25:1-23.
73. Mathers BM, Degenhardt L, Ali H, Wiaasing L, Hickman M, Mattick RP, et al. HIV prevention, treatment, and care services for people who inject drugs: a systematic review of global, regional, and national coverage. *Lancet* 2010;375:1014-28.
74. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006318.
75. Winklbaur B, Kopf N, Ebner N, Jung E, Thau K, Fischer G. Treating pregnant women dependent on opioid is not the same as treating pregnancy and opioid dependence: a knowledge synthesis for better treatment for women and neonates. *Addiction* 2008;103:1429-40.
76. Winklbaur B, Jung E, Fischer G. Opioid dependence and pregnancy. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:255-9.
77. Fischer G, Ortner R, Rohrmeister K, Jagsch R, Baewert A, Langer M, et al. Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind, Double-dummy comparison study. *Addiction* 2006;101:275-81.
78. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD002059.
79. Lejeune C, Simmat-Durand L, Gourarier L, Aubisson S, Groupe d'Etudes Grossesse et Addictions (GEGA). Prospective multicenter observational study of 260

- infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. *Drug Alcohol Depend* 2006;82:250-7.
80. Concheiro M, Jones HE, Johnson RE, Choo R, Huestis MA. Preliminary buprenorphine sublingual tablet pharmacokinetic data in plasma, oral fluid, and sweat during treatment of opioid-dependent pregnant women. *Ther Drug Monit* 2011;33:619-26.
  81. Unger A, Jagsch R, Jones H, Arria A, Leitich H, Rohrmeister K, et al. Randomized controlled trials in pregnancy: scientific and ethical aspects. Exposure to different opioid medications during pregnancy in an intra-individual comparison. *Addiction* 2011;106:1355-62.
  82. Jansson LM, Dipietro JA, Velez M, Elko A, Williams E, Milio L, et al. Fetal neurobehavioral effects of exposure to methadone or buprenorphine. *Neurotoxicol Teratol* 2011;33:240-3.
  83. Madlung-Kratzer E, Spitzer B, Brosch R, Dunkel D, Haring C. A double-blind, randomized, parallel group study to compare the efficacy, safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in opioid-dependent in-patients willing to undergo detoxification. *Addiction* 2009;104:1549-57.
  84. Meader N. A comparison of methadone, buprenorphine and alfa (2) adrenergic agonists for opioid detoxification: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2010;108:110-4.
  85. Wesson DR, Smith DE. Buprenorphine in the treatment of opiate dependence. *J Psychoactive Drugs* 2010;42:161-75.
  86. Meader N. A comparison of methadone, buprenorphine and alpha (2) adrenergic agonists for opioid detoxification: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2010;108:110-4.
  87. Ziedonis DM, Amass L, Steinberg M, Woody G, Krejci J, Annon JJ, et al. Predictors of outcome for short-term medically supervised opioid withdrawal during a randomized, multicenter trial of buprenorphine-naloxone and clonidine in the NIDA clinical trials network drug and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2009;99:28-36.
  88. Johansson BA, Berglund M, Lindgren A. Efficacy of maintenance treatment with methadone for opioid dependence: a meta-analytic study. *Nord J Psychiatry* 2007;61:288-95.
  89. O'Connor PG. Advances in treatment of opioid dependence: continued progress and ongoing challenges. *JAMA* 2010;304:1612-4.
  90. Polsky D, Glick HA, Yang GJ, Subramaniam GA, Poole SA, Woody GE. Cost-effectiveness of extended buprenorphine-naloxone treatment for opioid-dependent youth: data from a randomized trial. *Addiction* 2010;105:1616-24.
  91. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus methadone maintenance for opioid de-

- pendence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD002207.
92. Ling W, Casadonte P, Bigelow G, Kampman KM, Patkar A, Bailey GL, et al. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1576-83.
93. Anglin MD, Conner BT, Annon J, Longshore D. Levo-alfa-acetylmethadol (LAAM) versus methadone maintenance: 1-year treatment retention, outcomes and status. *Addiction* 2007;102:1432-42.
94. Clark N, Lintzeris N, Gijssbers A, Whelan G, Dunlop A, Ritter A, et al. LAAM maintenance vs methadone maintenance for heroin dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002210.
95. Anglin MD, Conner BT, Annon JJ, Longshore D. Longitudinal effects of LAAM and methadone maintenance on heroin addict behavior. *J Behav Health Serv Res* 2009;36:267-82.
96. Wieneke H, Conrads H, Wolstein J, Breuckmann F, Gastpar M, Erbel R, et al. Levo-alpha-acetylmethadol (LAAM) induced QTc-prolongation: results from a controlled clinical trial. *Eur J Med Res* 2009;14:7-12.
97. Wolstein J, Gastpar M, Finkbeiner T, Heinrich C, Heitkamp R, Poehlke T, et al. A randomized, open-label trial comparing methadone and levo-alpha-acetylmethadol (LAAM) in maintenance treatment of opioid addiction. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:1-8.
98. Elmer GI, Pieper JO, Hamilton LR, Wise RA. Quantitative differences between C57BL/6J e o DBA/2J mice in morphine potentiation of brain stimulation reward and intravenous self-administration. *Psychopharmacology* 2010;208:309-21.
99. Erlich PM, Hoffman SN, Rukstalis M, Han JJ, Chu X, Linda Kao WH, et al. Nicotinic acetylcholine receptor genes on chromosome 15q25.1 are associates with nicotine and opioid dependence severity. *Hum Genet* 2010;128:491-9.
100. Franke P, Wang T, Nöthen MM, Knapp M, Neidt H, Albrecht S, et al. Nonreplication of association between mu-opioid-receptor gene (OPRM1) A118G polymorphism and substance dependence. *Am J Med Genet* 2001;105:114-9.
101. Gerra G, Leonardi C, Cortese E, D'Amore A, Lucchini A, Strepparola G, et al. Human kappa opioid receptor gene (OPRK1) polymorphism is associated with opiate addiction. *Am J Med Genet Part B* 2007;144B:771-5.
102. Przewlocki R. Opioid abuse and brain gene expression. *Eur J Psychopharmacol* 2004;500:331-49.
103. Hatami H, Oryan S, Semnani S, Kazemi B, Bandepour M, Ahmadiani A. Alterations of BDNF and NT-3 genes expression in the nucleus paraventricularis during morphine dependency and withdrawal. *Neuropeptides* 2007;41:321-8.

