

Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil

Brazilian guideline for the treatment of patients with opioids dependence syndrome

Danilo Antonio Baltieri,^{a,b} Eric C Strain,^c João Carlos Dias,^d Sandra Scivoletto,^a André Malbergier,^a Sérgio Nicastrí,^e Cláudio Jerônimo^f e Arthur Guerra de Andrade^{a,b}

Original version accepted in English

^aGrupo de Estudos Interdisciplinar sobre Álcool e Drogas do Instituto de Psiquiatria do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo

^bFaculdade de Medicina do ABC - Brasil

^cJohns Hopkins University, School of Medicine

^dAssociação Brasileira de Psiquiatria (ABP) – Departamento de Dependência Química

^eHospital Albert Einstein – São Paulo – Brasil

^fUniversidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – UNIAD - Brasil

Resumo

Existe uma prevalência relativamente baixa do uso de opióides no Brasil, em particular envolvendo o uso não médico da codeína e de xaropes que contêm opióides. No entanto, a síndrome de dependência apresenta um significativo impacto total na mortalidade e morbidade. Nos últimos 20 anos, o avanço científico tem modificado nosso entendimento sobre a natureza da adição aos opióides e os variados tratamentos possíveis. A adição é uma doença crônica tratável se o tratamento for realizado e adaptado tendo em vista as necessidades do paciente específico. Há, de um fato, um conjunto de tratamentos que podem efetivamente reduzir o uso da droga, ajudar a gerenciar a fissura pela droga, prevenir recaídas e recuperar as pessoas para o funcionamento social produtivo. O tratamento da dependência de drogas será parte de perspectivas de longo prazo do ponto de vista médico, psicológico e social.

Esta diretriz almeja fornecer um guia para os psiquiatras e outros profissionais de saúde que tratam de pacientes com Síndrome de Dependência de Opióides. Ela tece comentários sobre o tratamento somático e psicossocial que é utilizado nesses pacientes e revisa as evidências científicas e seu poder. Da mesma forma, os aspectos históricos, epidemiológicos e neurobiológicos da dependência de opióides são revisados.

Descritores: Entorpecentes; Transtornos relacionados ao uso de opióides/terapia; Transtornos relacionados ao uso de substâncias/terapia; Diretrizes para a prática clínica.

Abstract

There is a relatively low prevalence of opioid use in Brazil, particularly involving the non-medical use of codeine and opiate-containing syrups. However, opioid dependence syndrome shows a significant total impact on mortality and morbidity. Over the past 20 years, scientific progress has changed our understanding of the nature of opioid addiction and its various possible treatments. Addiction is a chronic illness treatable if the treatment is well-delivered and tailored to the needs of the particular patient. There is indeed an array of treatments that can effectively reduce drug use, help manage drug cravings, prevent relapses and restore people to productive social functioning. The treatment of drug addiction will be part of long-term, medical, psychological, and social perspectives.

This guideline aims at providing guidance to psychiatrists and other mental health professionals who care for patients with Opioid Dependence Syndrome. It comments on the somatic and psychosocial treatment that is used for such patients, and reviews scientific evidences and their strength. Also, the essential historical, epidemiological and neurobiological aspects of Opioid Dependence are reviewed.

Keywords: Narcotics; Opioid-related disorders/therapy; Substance-related disorders/therapy; Practice guidelines.

Introdução

1. Criação de diretrizes

Esta diretriz foi desenvolvida por psiquiatras em plena atividade clínica e foi elaborada durante o Congresso Brasileiro de Psiquiatria em 2003. Objetiva fornecer uma orientação para os psiquiatras e outros profissionais de saúde que tratam de pacientes com a síndrome de dependência de opióides. Ela tece comentários sobre o tratamento somático e psicossocial utilizado nesses pacientes e revisa as evidências científicas e seu poder.

O uso da terminologia nesta diretriz é consistente com a CID-10 – Classificação de Transtornos Mentais e do Comportamento.¹

O leitor é estimulado a consultar esta diretriz e as referências que a acompanham quando procurar recomendações de tratamento específicas. No entanto, este texto não pretende esgotar o assunto, já que os dados estão sujeitos a mudanças na medida em que avançam o conhecimento científico e a tecnologia.

2. Definições de termos

1) Dependência física de opióides – Demonstrada pela presença de abstinência de opióide quando da cessação ou marcada redução do uso de opióides, ou durante administração aguda de um antagonista de opióide. Os sinais e sintomas da abstinência de opióides foram bem caracterizados e incluem aspectos como rinorréia, pele arrepiada e midríase (Tabela 1).

2) Síndrome de dependência de opióides (Adição) – Caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas associados ao uso patológico de opióides; um termo alternativo que pode ser utilizado para a dependência sindrômica de opióides é adição a opióides. Um aspecto dessa síndrome de dependência pode ser a dependência física, ainda que a presença desta não seja necessária para o diagnóstico de dependência sindrômica. Os critérios de dependência sindrômica, como os que se encontram no DSM-IV – *American Psychiatry Association* – são amplamente utilizados.

Tabela 1 – Sinais e sintomas de intoxicação e abstinência de opióides

Intoxicação	Abstinência
Ativação ou “ímpeto” (com baixas dosagens) e sedação/apatia (com altas dosagens)	Humor deprimido e ansiedade. Disforia
Euforia ou disforia	Fissura
Sentimentos de calor, rubor facial, ou coceira	Piloereção, lacrimejamento ou rinorréia
Juízo, atenção, ou memória prejudicados	Freqüentemente, “alta” atenção
Analgesia	Hiperalgisia, dores nas juntas e músculos
Constipação	Diarréia, câibras gastrointestinais, náusea, ou vômitos
Constrição pupilar	Dilatação pupilar e fotofobia
Sonolência	Insônia
Depressão respiratória, arreflexia, hipotensão, taquicardia	Hiperatividade autonômica (e.g., hiperreflexia, taquicardia, hipertensão, taquipneia, sudorese, hipertermia)
Apnéia, sedação, coma	Bocejar

FONTE: Traduzido de Martin e Hubbard, 2000²³

3) Tolerância – A tolerância se desenvolve quando, após a repetida administração, uma determinada dose de uma droga produz um efeito menor, ou ao contrário, quando doses cada vez maiores precisam ser administradas para obter os efeitos observados com a dose original.

4) Recaída – A recorrência quando da suspensão de um tratamento médico eficaz da condição original que o paciente sofria.

5) Abstinência – Reações psicológicas e fisiológicas frente à interrupção ou redução abrupta da dose da droga.²

Epidemiologia

1. Uso de opióides ilícitos no mundo

Em 1994, o *United States (U.S.) Office of National Drug Control Policy* (ONDCP) relatou algumas tendências-chave do uso de heroína: mais adolescentes e jovens adultos e mais pessoas das classes média e média-alta estavam utilizando heroína mais pura e a proporção de pessoas em busca de tratamento continuava a aumentar. Entre 2000 e 2001, o número de abusadores de heroína era estimado em quase 15 milhões (0,2% da população mundial).³

O *National Household Survey on Drug Abuse* (NHSDA), de 1999, relata o uso de drogas ilícitas por pessoas com 12 anos ou mais. A prevalência de uso de heroína ao longo da vida (pelo menos uma vez na vida) daquelas pessoas foi de 1,4%. Segundo grupos etários, 0,4% estava na faixa de 12-17 anos; 1,8% tinham 18-25 anos; e 1,4% eram usuários com 26 anos ou mais.⁴

Em 2002, os principais países que produziam ópio ilegalmente eram o Afeganistão (76%), Mianmar (18%), Laos (2%) e Colômbia (1%).

Apesar dos escassos dados, os índices da prevalência de abuso de álcool e de drogas ilícitas entre os médicos parecem ser similares aos da população geral.⁵ No entanto, em relação às drogas vendidas com receita, como benzodiazepínicos, anfetaminas e opióides, a prevalência entre os médicos é aparentemente mais alta do que na população geral, devido ao acesso mais fácil a essas drogas.⁶⁻⁷

2. Uso de opióides ilícitos no Brasil

Levantamentos sobre uso de drogas entre estudantes incluíram alunos do 1º e do 2º grau de escolas públicas, em 10 capitais brasileiras de todas as regiões do país, e foram realiza-

dos em 1987, 1989, 1994 e 1997. Os dados apresentados no IV levantamento sugerem uma prevalência relativamente baixa de uso de opióides no Brasil, especialmente envolvendo o uso não médico da codeína e xaropes que contêm ópio. Os índices de uso na vida foram de 1% para xaropes (variando de 0,6%, em São Paulo, a 1,5% em Salvador) e de 0,7% para opióides (variando entre 0,2%, no Rio de Janeiro, e 1,4% em Porto Alegre). Um aumento significativo em termos estatísticos do uso de opióides ao longo da vida foi observado somente em Salvador. Apenas 12 alunos (de uma amostra com mais de 15.000) relataram já ter utilizado heroína injetável: três em Porto Alegre, dois em Belo-Horizonte, Brasília e Curitiba, e um em Fortaleza, Salvador e São Paulo. Também houve um relato de uso de petidina injetável em Recife e um de uso de morfina injetável em Porto Alegre. No entanto, a mais recente versão desse levantamento, que avalia o uso de drogas entre crianças e adolescentes de rua, não menciona drogas opióides.

O mais recente e também mais abrangente levantamento brasileiro é o I levantamento domiciliar de uso de drogas psicotrópicas no Brasil, que inclui as 107 maiores cidades do país (com uma população superior a 200.000 pessoas). A amostra incluiu 8.589 pessoas entre 12 e 65 anos, que foram entrevistadas. O uso durante a vida de qualquer outra substância, exceto álcool e tabaco, foi relatado por 19,4% dos que foram avaliados. O uso não médico de opióides pode ser considerado como relativamente não freqüente. O uso durante a vida de xaropes contendo codeína foi relatado por 2,0% dos que foram entrevistados, o uso de opióides por 1,4% e heroína por 0,4%. O uso durante a vida de xaropes contendo codeína foi mais alto entre os entrevistados com 35 anos ou mais (2,3%) e o uso de opióides foi mais alto entre os que tinham 25 a 34 anos. Houve uma tendência em direção a um maior uso durante a vida entre mulheres (codeína: 2,4%; opióides: 1,6%) comparado aos homens (codeína: 1,5%; heroína: 1,1%). Os dados sobre heroína são bastante limitados.⁸

Existe considerável número de estudos realizados no Brasil sobre o uso de álcool e drogas entre estudantes de medicina, mas nenhum feito entre os médicos.

Opióides – Aspectos gerais

A maioria dos opióides são medicamentos importantes utilizados com propósitos médicos específicos. No entanto, seu alto potencial de indução de dependência exige que haja cuidado na administração dessas substâncias psicotrópicas.

1. Histórico

Existem relatos históricos sobre o uso de opióides, tais como as descrições da arte “poppy” dos Assírios, que datam de 4000 a.C. e dos estudos das culturas egípcias, gregas e persas. O termo ópio deriva da palavra grega para “suco” e se refere ao suco da planta poppy *Papaver somniferum*.⁹

No século 19, milhões de chineses ficaram viciados em ópio após fumá-lo, comê-lo, bebê-lo ou cheirá-lo.

Derivados purificados de látex de poppy, como a morfina, estavam disponíveis. Tendo recebido seu nome de Morfeu, o deus grego dos sonhos, a morfina foi isolada do ópio em 1806 por Serturmer. Em rápida sucessão, muitos dos 20 alcalóides diferentes do ópio foram isolados, incluindo a codeína, em 1832, e a papaverina por Merck, em 1848. Muitos desses alcalóides continuam a ser usados e abusados.

Com a disponibilidade de opióides administrados por via parenteral e a invenção da seringa hipodérmica, a adição a opióides e o sofrimento causado pela abstinência de opióides tornaram-se grandes problemas de saúde pública no mundo. No século XX, a dependência de ópio tinha se tornado um problema generalizado nos EUA.¹⁰

No Brasil, casos de dependência de opióides foram relatados com notável frequência até a metade dos anos 30, como demonstrado pelas estatísticas dos sanatórios nas maiores cidades, particularmente no Rio de Janeiro e São Paulo. No Estado do Rio de Janeiro, por exemplo, as “bocas de fumo de ópio” podiam ser encontradas em pequenos prédios abandonados ao longo das docas. Esses lugares eram denominados “becos de ferreiros”, onde pessoas de diferentes classes sociais se reuniam para consumir a substância.¹¹⁻¹²

O mundo pós-moderno pode ser caracterizado por várias alterações nos hábitos e no comportamento, incluindo o aumento assustador no uso de drogas no mundo, o que incluiu um aumento nos opióides como drogas de abuso.¹³

2. Opióides – Classificação

O termo opióide é atribuído a qualquer substância, tanto endógena ou sintética, que apresente, em um grau variado, propriedades semelhantes às da morfina. O termo opióide refere-se frequentemente ao uso de opióides sintéticos.¹²

Os opióides podem ser classificados em naturais, semi-sintéticos e sintéticos, como se pode ver na Tabela 2.

Os opióides atuam no sistema nervoso central (SNC) e em órgãos periféricos, como nos intestinos. Existem pelo menos quatro tipos de receptores específicos para opióides, situados principalmente nas áreas sensoriais, límbicas e do hipotálamo, na amígdala e no cinerício periaquedutal, i.e.:

Mu (m) – o subtipo 1 é responsável pelos sintomas de analgesia, exaltação e depressão respiratória; o subtipo 2 medeia os efeitos gastrointestinais (GI), como a constipação;

Kappa (k) – medeia a analgesia, sedação, miose, disforia e sintomas psicotomiméticos, como a despersonalização e a desrealização;

Delta (s) – medeia a analgesia e pode estar associado a alterações de humor;

Epsilon (e) – pode estar associado a sedação.¹⁴

3. Opióides – Aspectos neurobiológicos

Apesar do uso do ópio por milhares de anos, somente nos anos 70 a existência de receptores de opióides tornou-se uma realidade e, subseqüentemente, os opióides endógenos foram identificados. Ainda que a biologia dos receptores de opióides seja bem conhecida, os sistemas fisiológicos que são regulados

pelos opióides e que são responsáveis pelos efeitos analgésicos e por outras ações são parcialmente conhecidos.¹⁵

Os receptores de opióides ligam-se às proteínas G^o e Gⁱ e as ações inibidoras dos opióides ocorrem a partir do fechamento dos canais de cálcio (no caso do receptor kappa) e a abertura dos canais de potássio (no caso dos receptores mu e delta). Essas ações resultam tanto em reduções na liberação dos transmissores ou na depressão da excitabilidade neuronal dependendo da localização pré ou pós-sináptica dos receptores.

Agudamente, os opióides inibem o locus ceruleus por meio da ativação de um canal retificador interno da formação de K⁺ e da inibição de uma corrente interna de Na⁺. Cronicamente, os neurônios do locus ceruleus desenvolvem tolerância a essas ações de inibição aguda de opióides, quando a atividade neuronal recupera-se e se aproxima dos níveis prévios à exposição. A cessação abrupta de tratamento com opióide, por exemplo, causa um aumento notável nos índices de disparo neuronal acima dos níveis pré-exposição.¹⁶

Localizado no tegumento pontino dorsolateral de todos os mamíferos, o nucleus locus ceruleus (LC) é o maior agrupamento de neurônios cerebrais que contém norepinefrina. Tem sido sugerido que uma única célula do LC provavelmente se projete de forma simultânea no cérebro, hipocampo e cerebelo, formando uma árvore de axônios colaterais. A hiperatividade do LC vista durante a abstinência de opióide é responsável por muitos sintomas da síndrome de abstinência de opióides.¹⁷

Crescentes evidências indicam que o sistema dopaminérgico mesolímbico – que consiste dos neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral (ATV) e das suas regiões de projeção, muito em especial o núcleo accumbens (Nac) – exerce uma importante função ao mediar as ações reforçadoras dos opióides na função cerebral.¹⁸

Baseando-se na distribuição heterogênea dos receptores de opióides no cérebro, muitos neurônios e vias são afetados por diferentes agonistas de opióides.¹⁹

Tem-se postulado que muitos receptores de opióides estão situados na região pós-sináptica. Dessa forma, os opióides modulam a liberação de neurotransmissores como a acetilcolina, serotonina, epinefrina e outros peptídeos, tais como a substância P. Alguns estudos, no entanto, sugerem a possibilidade de diferentes neuromodulações, de acordo com o tipo de receptor estimulado. Por exemplo, a ativação dos receptores do tipo Mu (m) nas regiões corticais de ratos induz a inibição da liberação da norepinefrina, ao passo que a estimulação dos receptores do tipo Kappa (k) inibe a liberação da dopamina estriatal e a ativação dos receptores Delta (s) inibe a liberação de acetilcolina.²⁰⁻²¹

4. Opióides – Aspectos clínicos

Os opióides são centralmente ativadores em baixas dosagens e sedativos em dosagens maiores. Eles são drogas importantes e valiosas usadas na Medicina.²² No entanto, uma revisão do uso dos medicamentos opióides em outras condições médicas além da adição, como a dor, está fora do escopo da presente revisão.

1) Síndromes clínicas associadas ao uso de opióides

Existem três síndromes patológicas associadas ao uso de opióides: Intoxicação, Abuso e Dependência (ou o que pode também referido como Adição). Além disso, a abstinência de opióides é uma síndrome clínica comum tipicamente associada a cessação abrupta ou a marcada diminuição do uso de opióides por uma pessoa fisicamente dependente deles.

a) Intoxicação por opióides

A intoxicação por opióides caracteriza-se pela analgesia, sentimentos de euforia ou disforia, sentimentos de calor, rubor facial, coceira na face, boca seca e constrição da pupila. O uso intravenoso de um opióide pode causar sensações na região inferior do abdômen descritas como ímpeto orgiástico, seguido por uma sensação de sedação (denominada “cochilo”) e sonhos. A intoxicação grave

Tabela 2 – Classificação de opióides

Opióides naturais	Ópio, morfina, codeína, tebaína
Opióides semi-sintéticos	Heroína, oxicodona, hidrocodona, Oximorfona, hidromorfona
Opióides sintéticos	Metadona, meperidina, fentanil, Levo-a-acetilmetadol ou Levometadil (LAAM), propoxifena
Antagonistas mistos	Buprenorfina, nalbufina, pentazocina, nalbufina
Antagonistas	Naltrexona, naloxona

pode causar depressão respiratória, arreflexia, hipotensão, taquicardia, apnéia, cianose e morte (Tabela 1). Esse quadro clínico pode ser tratado em serviços de emergência clínica.²³

A relação entre os sintomas de intoxicação por opióides e a dose de opióide pode variar em função do nível de dependência física da pessoa, histórico de uso de opióides e da dose aguda e da via de administração do opióide ingerido.

b) Abuso de opióides

De acordo com o DSM-IV-TR, o abuso de opióides é um padrão mal adaptivo do uso de opióides que leva a um prejuízo ou sofrimento importante, manifestando-se por um (ou mais) dos seguintes sintomas, em um período de 12 meses:

- i) Uso recorrente da substância, resultando em uma incapacidade de realizar obrigações funcionais importantes no trabalho, escola ou em casa;
- ii) Uso recorrente da substância em situações em que é fisicamente arriscado;
- iii) Problemas legais recorrentes relacionados ao uso da substância;
- iv) Uso contínuo da substância, apesar de ter problemas sociais ou interpessoais recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância.

Os sintomas do Abuso de opióides nunca preencheram os critérios de dependência de substâncias para essa classe de substância (APA, 2000).²⁴

c) Dependência de opióides

A síndrome de dependência de opióides é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas associados ao uso patológico de opióides. Define-se como um padrão mal-adaptativo de uso da substância, levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativos, que se manifesta em três (ou mais) dos seguintes sintomas, ocorrendo a qualquer momento em um período de 12 meses:

- i) Tolerância, definida por um dos seguintes sintomas:
Necessidade de aumentos marcados nas quantidades da substância para atingir a intoxicação ou o efeito desejado;
Efeito marcadamente reduzido com o uso contínuo da mesma quantidade da substância.
- ii) Síndrome de abstinência;
- iii) A substância é geralmente consumida em maiores quantidades ou em um período mais longo do que o pretendido;
- iv) Há um desejo persistente ou esforços mal sucedidos para diminuir ou controlar o uso da substância;
- v) Muito tempo é despendido em atividades necessárias para obter a substância, utilizá-la ou recuperar-se de seus efeitos;
- vi) Abdica-se de ou reduzem-se atividades sociais, ocupacionais ou recreativas devido ao uso da substância;
- vii) O uso da substância é contínuo, apesar da consciência de terem um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que deve ter sido provavelmente causado ou exacerbado pela substância (APA, 2000).²⁴

d) Abstinência de opióide

Os sintomas de abstinência de opióides podem incluir hiperalgesia, fotofobia, pele arrepiada, diarreia, taquicardia, pressão arterial aumentada, câimbras gastrointestinais, dor nas juntas e músculos, ansiedade e humor deprimido (Tabela 1).²³

2) Absorção e farmacocinética dos opióides

As propriedades farmacocinéticas de diferentes opióides variam amplamente. A maior parte deles é bem absorvida por vias subcutânea e intramuscular, ao passo que a absorção no trato gastrointestinal varia entre os diferentes opióides. Graças ao efeito da primeira passagem pelo fígado, alguns opióides administrados oralmente tornam-se menos potentes. O metabolismo hepático é o método principal de inativação dessas substâncias, geralmente pela via da conjugação glicurônico. A metadona e a codeína não possuem um significativo efeito de primeira passagem que justifique sua administração oral.²⁵

A morfina, por outro lado, possui uma absorção lenta e errática pela via oral e é geralmente administrada pela via intravenosa ou intramuscular no manejo de uma dor crônica.

A Tabela 3 mostra alguns opióides, com suas vias de administração e meias-vidas de eliminação correspondentes.

Enfoques ao tratamento de dependência de opióides

As principais formas de tratamento para transtornos de uso de substâncias são: psicoterapias, grupos de auto-ajuda mútua (Narcóticos Anônimos), tratamento hospitalar, tratamento ambulatorial e tratamento psicofarmacológico.

O tratamento farmacológico, geralmente, está restrito ao manejo da intoxicação, síndromes de abstinência, agressão ou alterações comportamentais induzidas por drogas, complicações médicas e, em alguns casos, há necessidade de utilizar compostos agonistas que se ligam competitivamente aos mesmos receptores que medeiam os efeitos das drogas abusadas, evitando ou até obstruindo seus efeitos.²⁶

Ao contrário de outras adições a substâncias, o manejo farmacológico de dependência de opióides parece exercer um papel crucial, ao passo que outros métodos têm uma efetividade questionável.²⁷⁻²⁸

1. Manejo da intoxicação por opióides (incluindo overdose de opióides)

A intoxicação por opióides por si só não leva os indivíduos a procurar tratamento médico, exceto em casos de overdose.

Overdoses de opióides geralmente ocorrem em pessoas com baixa tolerância ou relativamente inexperientes no uso de opióides, em dependentes que misturam o uso de opióides com outras drogas que deprimem o SNC (tais como benzodiazepínicos, etanol ou barbitúricos) e em pessoas que variam na dosagem.

O manejo de casos de overdose de opióides, que deve ocorrer em unidade de emergência médica, inclui:

Tabela 3 – Opióides: aspectos da farmacocinética e via de dosagem

Droga	Via de dosagem	Aspectos farmacocinéticos
Morfina	Oral (incluindo formas de lenta liberação), intravenosa, intramuscular, intratecal	Meia-vida de 3-4 horas Convertida para metabólito ativo (morfina-6-glicuronídeo)
Heroína	Intravenosa, intramuscular, fumada, oral	Meia-vida < 1 hora Parcialmente metabolizada para morfina
Metadona	Oral, intravenosa, intramuscular	Meia-vida > 24 horas Não há metabólito ativo
Petidina	Oral, intramuscular	Meia-vida 2-4 horas Metabólito ativo (norpetidina)
Buprenorfina	Sublingual, intratecal, subcutânea, intravenosa, intramuscular	Meia-vida de 12 horas Lento início da ação Inativada pela via oral devido ao efeito da primeira passagem
Fentanil	Intravenosa, epidural, adesivo	Meia-vida de 1-2 horas
Codeína	Oral	Atua como uma pró-droga Metabolizada para morfina e outros opióides ativos

FONTE: Traduzido de Rang et al 2000¹⁹

- a) Estabelecimento de um suporte ventilatório adequado;
- b) Correção da hipotensão;
- c) Manejo de edema pulmonar. Lembre-se que o edema pulmonar está relacionado ao vazamento nos capilares pulmonares e não à sobrecarga de fluido. As drogas diuréticas são, portanto, contra-indicadas;
- d) O coma e a depressão respiratória são achados comuns nesses casos. O uso de naloxona é proposto em todos os casos em que existe suspeita de overdose de opióides. O seguinte esquema é sugerido:
 - i) Administrar 0,8 mg de naloxona IV, esperando que o paciente acorde. Não havendo resposta em 15 minutos, 1,6 mg de naloxona IV pode ser dada. Se mesmo assim não houver resposta, serão dadas 3,2 mg de naloxona IV, aguardando-se mais 15 minutos. 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 opióides;
 - e) Avaliação da temperatura corporal. Se estiver febril, investigue a existência de infecções, inclusive pneumonia de aspiração, endocardite, celulite, meningite, HIV e hepatite;
 - f) convulsões induzidas por meperidina são revertidas pelo uso de naloxona.²⁹

2. Tratamento farmacológico da síndrome de dependência de opióides

A dependência física de opióides se desenvolve rapidamente. Estudos pré-clínicos e trabalhos similares com seres humanos sugerem que as alterações adaptativas ocorrem com a ingestão da primeira dose de um opióide (denominada “dependência física aguda”). Sintomas leves ou moderados de abstinência de opióides podem ser observados após o uso regular de um opióide por somente alguns dias.

Há dois enfoques farmacológicos para o tratamento da dependência de opióides:

Abstinência supervisionada (também conhecida como desintoxicação) – Isso pode variar tanto pela duração do tratamento (por exemplo, abstinências relativamente breves que durem até 30 dias ou abstinências que durem mais de 30 dias) quanto pelo tipo de medicações utilizadas (terapias de substituição x tratamentos sintomáticos).

Manutenção – Em geral, essa forma de tratamento envolve administração de medicação contínua sem diminuição gradual da dose (ou abstinência) e pode durar anos.³⁰

1) Abstinência supervisionada (ou desintoxicação)

a) Abstinência breve *versus* prolongada

Em geral, as evidências sugerem que os pacientes ambulatoriais têm uma maior probabilidade de êxito para atingir e manter a abstinência de uso de opióides quando a abstinência supervisionada é realizada em períodos mais longos do que em períodos mais curtos. Especificamente, a experiência clínica sugere que as abstinências de pacientes ambulatoriais que demorem 4 semanas ou menos provavelmente produzam recaída do uso de opióides, em comparação às abstinências que duram 26 semanas. Quando realizada em ambiente hospitalar, abstinências mais breves são possíveis e geralmente obtêm êxito, desde que haja supervisão e apoio por parte do ambiente hospitalar.

2) Medicamentos utilizados para abstinência supervisionada

a) Terapias de substituição

As medicações de substituição são farmacoterapias da mesma classe da substância abusada. Elas podem ser a mesma substância que foi abusada ou uma substância similar. Há atualmente duas medicações de substituição principais utilizadas para abstinência de opióides: metadona e buprenorfina.²⁷

i) Metadona

A metadona é a medicação mais comumente utilizada para o tratamento de abstinência de opióides.

Quando dosificada oralmente, o início dos efeitos é gradual e os níveis plasmáticos de pico ocorrem em 4 horas; 90% da metadona liga-se a proteínas.³¹

A metadona possui boa biodisponibilidade oral, uma longa meia-vida que permite sua dosagem única diária e em doses suficientes produz tanto a supressão dos sintomas da abstinência de opióides como o bloqueio (ou tolerância cruzada) dos efeitos de outros opióides. Além disso, produz efeitos colaterais mínimos. A metadona é um dos medicamentos mais amplamente utilizados na farmacoterapia da dependência de opióides e deve ser considerada como uma primeira opção no tratamento da abstinência de opióides.³²

O tratamento da síndrome de abstinência de opióides no Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (GREA-IPq-HCFMUSP) envolve uma abstinência de curto prazo, supervisionada por médicos, que ocorre em um ambiente hospitalar e utiliza a metadona como a intervenção farmacológica principal.

O protocolo utilizado está baseado na definição da síndrome de abstinência, definida pelos seguintes critérios:

- Midríase;
- 10 mm Hg de aumento na pressão arterial sistólica;
- 10 batimentos por minuto de aumento na frequência cardíaca;
- todo o conjunto: sudorese, calafrios, suspiros, dor no corpo, diarreia, rinorréia, lacrimejamento.

Se o paciente apresentar dois ou mais critérios, receberá metadona – 10 mg. O paciente é checado a cada 4 horas durante o primeiro dia no hospital e uma dose de 10 mg de metadona é dada caso apresente dois dos critérios acima. A dose total de metadona nas primeiras 24 horas, que raramente é maior do que 50 mg, é definida como a dose de estabilização. No segundo dia, a mesma dose é dividida em duas. A dose total diária de metadona é então reduzida em variações de 5 mg/dia até que se complete a retirada. Após a última dose de metadona, é dada clonidina em uma dose de 0,3-1,2 mg, objetivando evitar ou aliviar os sintomas noradrenérgicos devidos à síndrome de abstinência.¹²

Nosso protocolo não começa clonidina antes que o tratamento de metadona tenha sido completado. No entanto, alguns pesquisadores sugeriram que a clonidina deve ser iniciada antes do descontinuação completo da metadona e propuseram a introdução de um esquema de clonidina quando a dose de metadona atingir 30 mg/dia, durante a fase de descontinuação.³³

A metadona também pode ser utilizada de forma ambulatorial para a abstinência de opióides. Quando utilizada dessa maneira, as doses são tipicamente reduzidas mais lentamente (em geral, semanalmente, ou até em intervalos de tempo maiores), e as reduções podem ocorrer em incrementos progressivamente menores quando as doses diárias chegam a 30 mg ou menos. Essas abstinências de metadona são geralmente conduzidas em clínicas de tratamento com metadona, que são descritas com maiores detalhes mais adiante neste documento. Em geral, os pacientes têm melhores desfechos no longo prazo na manutenção com a metadona do que com sua retirada, mesmo quando essas abstinências ocorrem em vários meses.

O uso ambulatorial da metadona é feito em muitos países em que existe um sistema rígido de distribuição dessa medicação. Os pacientes dependentes de opióides em tratamento com metadona comparam, geralmente, todos os dias aos centros de tratamento e obtêm a medicação diretamente da pessoa responsável por sua distribuição.³⁴

ii) Outras medicações de substituição

Outras substâncias podem ser utilizadas no manejo da síndrome de dependência de opióides. Outros opióides com meias-vidas

mais longas do que a droga abusada são geralmente utilizados para a substituição e a progressiva redução da substância.³⁵ Nesses casos, é útil ter à mão um quadro contendo as doses dos diferentes opióides, de forma a fornecer um tratamento efetivo, como apresentado na Tabela 4.

Tabela 4 – Equivalência de doses entre os opióides

1 mg de metadona corresponde a:

1-2 mg de heroína;

3-4 mg de morfina;

30 mg de codeína;

20 mg de meperidina;

0.5 mg de dilaudida;

7-8 ml de paregórico;

3 ml de láudano

FONTE: Traduzido de Kleber, 1994²⁶

Na Alemanha, por exemplo, a codeína é o opióide mais comumente utilizado no manejo da síndrome de dependência de opióides³⁵.

iii) Buprenorfina

A buprenorfina, um agonista parcial dos receptores de opióides tipo mu (μ), demonstrou resultados promissores no manejo da síndrome de abstinência de opióides.³⁶ A buprenorfina é mais potente que a meperidina, pode ser administrada pela via sublingual ou parenteral, possui uma meia-vida longa, e tem um risco de abuso potencialmente baixo (ainda que tem sido utilizada equivocadamente pela via injetável). Quando utilizada em tratamento de manutenção (descrito em maiores detalhes abaixo), a dosagem recomendada é de 8-16 mg/dia. A buprenorfina é igualmente eficaz quando dada três vezes por semana, porque tem uma dissociação lenta dos receptores de opióides.

Vários estudos têm examinado o uso da buprenorfina injetável para abstinência rápida de opióides (i.e., abstinências em menos de 2 semanas). Em geral, a buprenorfina injetável é eficaz – ela suprime os sintomas de abstinência e é bem tolerada e segura. Comparada com a clonidina, a buprenorfina parece produzir maior alívio precoce dos sintomas de abstinência e menos efeitos adversos, tais como redução da pressão arterial.³⁷

Na França, a buprenorfina foi associada a algumas mortes, tanto por overdose como por associação a outros depressores do SNC.³⁸

Uma desvantagem da buprenorfina é que ela pode não produzir suficientes efeitos agonistas de opióides para compensar os pacientes com níveis mais altos de dependência física. Os estudos com a buprenorfina estão principalmente focados mais no seu uso como uma substituição da medicação de manutenção do que para abstinência, e a maioria dos países têm focado na primeira indicação.

b) Terapias de não substituição: clonidina, tratamentos sintomáticos

A clonidina, um agonista de receptores alfa-2, é efetiva na redução de sinais e sintomas de abstinência de opióides, tais como sudorese, piloereção, formigamento, náusea e vômito. No entanto, possui pouco ou nenhum efeito em reduzir a fissura por opióides. Os resultados do tratamento da síndrome de abstinência com clonidina são controversos na literatura. A eficácia relatada variou de 0 a 30% para tratamentos com pacientes ambulatoriais e de 80% -90% para tratamentos hospitalares.^{9,39}

Quando utilizadas para tratamento de abstinência de opióides, as doses de clonidina variam de 0,6 a 1,2 mg/dia. Os dois principais efeitos colaterais associados ao uso de clonidina para abstinência

de opióides são hipotensão e sedação. A clonidina não é recomendada para pacientes com histórico recente de acidente vascular cerebral, mulheres grávidas e pacientes de doença cardíaca.

Outras medicações sintomáticas também podem ser utilizadas para o tratamento de abstinência de opióides, podendo incluir drogas antiinflamatórias não esteróides (NSAIDs) para dores musculares e nas juntas, antieméticos para náusea e vômitos e sedativos para distúrbios do sono.

2) Manutenção

O tratamento de manutenção para pacientes dependentes de opióides é um dos mais extensamente avaliados na área de adições. Em geral, caracteriza-se por um período de mais de 180 dias de uso da medicação. Várias medicações estão disponíveis para serem usadas nessa modalidade de tratamento, a saber: metadona, buprenorfina, clonidina, LAAM, outros opióides (codéina, tramadol) e, pelo menos 15 dias após a retirada de qualquer opióide, a naltrexona.

Deve-se observar que durante o período de tratamento esses pacientes devem estar engajados em outro enfoque terapêutico, como grupos de ajuda mútua, psicoterapias ou suporte psicossocial.

Dois drogas são prescritas na França para dependência de opióides: metadona e altas dosagens de buprenorfina. Não existem diretrizes específicas para a escolha entre os dois produtos.

a) Metadona

As razões para utilizar a metadona são: possibilidade de administração oral, meia-vida longa, menor probabilidade de variações na concentração plasmática – o que implica prevenir os sintomas de abstinência, maior adesão dos pacientes engajados em programas com metadona – diminuição significativa no consumo de opióides não prescritos e de problemas legais, redução de episódios de "overdose" e redução do comportamento de risco para doenças infecciosas e transmissíveis.³²

O tratamento de manutenção com metadona é realizado em muitos centros nos EUA e na Europa.³⁰ Os centros que a utilizaram empregaram critérios como, por exemplo:

- i) Os pacientes devem ter pelo menos 18 anos; se forem menores, o guardião legal deve autorizar e acompanhar o tratamento;
- ii) Uma análise de urina deve confirmar o uso de opióides;
- iii) Presença de marcas de agulhas (no caso de drogas injetáveis);
- iv) presença de sintomas de abstinência. Esse critério não necessita ser obedecido em três circunstâncias: mulheres grávidas, pacientes que são detentos de instalações correccionais e pacientes que sabidamente participaram anteriormente de um tratamento similar.^{27,30}

Esse enfoque é um dos principais modelos de manejo farmacológico usado e estudado.⁴⁰⁻⁴¹

O tratamento de manutenção com metadona, no entanto, possui vários aspectos positivos, pois é uma terapia segura e eficaz. Parece melhorar o estado nutricional dos pacientes, reduz o comportamento anti-social, melhora a vida profissional, promove a re-inserção social, reduz o comportamento de risco (uso de droga intravenosa, compartilhamento de seringas e agulhas) e aumenta a adesão do paciente ao tratamento.⁴²⁻⁴³

Mulheres grávidas não devem passar por tratamento de desintoxicação antes da 14ª semana de gravidez, devido ao risco de indução de aborto, ou após a 32ª semana, devido ao risco de parto prematuro.⁴⁴

Apesar da efetividade do tratamento de manutenção com metadona, existem necessidades críticas para desenvolver alternativas à metadona para tratamento de manutenção agonista de opióides. Os problemas na manutenção com metadona incluem sua limitada disponibilidade, a necessidade de dosagem diária, o possível desvio nas doses a serem levadas para casa, o potencial de overdose de opióides para os pacientes que usam opióides ilícitos e a abstinência difícil da metadona. A necessidade de dosificação diária e a conseqüente solicitação inicial de compa-

recer diariamente à clínica podem dissuadir muitos pacientes de receberem tratamento por essa modalidade.⁴⁵

b) Buprenorfina

A buprenorfina tem uma longa duração de ação, bloqueia os efeitos eufóricos dos opióides e produz somente poucos sintomas de abstinência após a cessação abrupta do uso.⁴⁶ Pode ser uma alternativa à farmacoterapia de manutenção com metadona e pode também ter um papel em ajudar os pacientes na sua transição do tratamento de manutenção com metadona para o tratamento com um antagonista como a naltrexona. Tem sido também utilizada para diminuir os sintomas de abstinência de opióides. Os efeitos eufóricos similares aos dos opióides da buprenorfina podem levar à dependência psíquica.⁴⁷

A buprenorfina é uma droga relativamente nova que, comparada à metadona, parece ser mais segura em caso de overdose, pode ter uma fase de abstinência mais fácil e pode ser utilizada em um esquema de dosificação em dias alternados na maioria dos pacientes. Um certo número de ensaios clínicos aleatorizados relataram que a buprenorfina é tão efetiva como a metadona para ser utilizada na terapia de manutenção de pacientes dependentes de opióides.⁴⁸ No entanto, inicialmente, muitos usuários de heroína relutam em considerar o tratamento de manutenção, mas após experimentarem a estabilidade produzida pela buprenorfina durante a desintoxicação ambulatorial, geralmente decidem permanecer no tratamento com a droga por períodos prolongados.⁴⁹

Devido às suas propriedades agonistas parciais em receptores mu (m), com alta afinidade, baixa atividade intrínseca e lenta dissociação dos receptores, essa medicação implica maior segurança terapêutica, menor potencial para dependência física do que outros opióides e maior flexibilidade de dosagem. Caracteriza-se pela baixa biodisponibilidade oral e alta lipossolubilidade.³⁸

Esse agonista parcial de receptores de opióides foi aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de dependência de opióides.³⁷

A dose de buprenorfina sublingual no tratamento de dependência de opióides varia e a dosagem máxima tem alcançado até 32 mg/dia em alguns ensaios clínicos. Sob certas circunstâncias, a buprenorfina pode atuar como um antagonista de opióides ao precipitar um estado de abstinência.

Essa medicação pode ser ministrada de forma sublingual diariamente ou três vezes por semana e tem demonstrado resultados bem significativos no tratamento de manutenção de pacientes dependentes de opióides.³⁷ Laqueille et al⁵⁰ relataram que o uso de buprenorfina é indicado para pacientes com menos de 10 anos de histórico de uso de opióides e sem sintomas depressivos associados.

Johnson e McCagh⁵¹ assinalaram a possibilidade promissora da associação da buprenorfina com naloxona no gerenciamento dos pacientes dependentes de opióides. Essa associação foi relatada como eficaz para manter os pacientes no tratamento, reduzir o uso de outros opióides e diminuir a fissura por opióides. No entanto, também foi relatado que o uso dessa combinação pode precipitar estados de abstinência consideravelmente graves.

As interações farmacológicas entre quaisquer dos produtos consumidos podem ser perigosas. Algumas publicações científicas têm relatado mortes relacionadas à associação de benzodiazepínicos com alta dosagem de buprenorfina.⁵²

c) Clonidina

Apesar de sua eficácia questionável, esse agonista de α_2 é uma alternativa para o tratamento de manutenção de pacientes dependentes de opióides, com o objetivo de aliviar os sintomas adrenérgicos da síndrome de abstinência. A dosagem recomendada é de 0,3-1,2 mg/dia.⁹

d) Levo-a-acetilmetadol (LAAM)

O LAAM é um agonista de opióides sintético com uma ação qualitativamente similar à morfina, um agonista m prototípico que

afeta o sistema nervoso central e a musculatura lisa. As principais ações do LAAM, para o qual a tolerância desenvolve-se com o passar do tempo, são analgesia e sedação. Uma síndrome de abstinência similar à observada com outros opióides, mas com início mais lento, menor intensidade e um curso mais prolongado, ocorre quando da cessação após a dosagem crônica.

Após administração oral, o LAAM é bem absorvido no trato gastrointestinal. É metabolizado pela *n*-demetilação seqüencial para nor-LAAM e dinor-LAAM, com uma meia-vida de aproximadamente 2 horas para a remoção de um grupo N-metil.⁵³

As vantagens clínicas do LAAM estão principalmente relacionadas ao seu início lento e longa duração da ação. Essas vantagens são tanto farmacológicas quanto logísticas. Do ponto de vista farmacológico, o início da ação torna o LAAM menos sujeito ao abuso, pois os aditos tendem a buscar um efeito imediato. A duração maior da ação proporciona um nível sanguíneo mais estável, com menor flutuação entre as doses. Do ponto de vista logístico, doses menos freqüentes significam menos trabalho burocrático, menos trabalho para conservar registros e menor tempo de preparação da dose, dando aos clínicos a possibilidade de tratar de um maior número de pacientes.

A dose inicial depende do grau de dependência do paciente. Em geral, a dose inicial recomendada para aditos de rua é de 20 a 40 mg com ajustes de 5-10 mg a cada dois dias até que um estado farmacocinético e farmacodinâmico estável seja atingido, usualmente no prazo de 1 a 2 semanas.

Para os pacientes que já estão recebendo manutenção com metadona, a maioria pode transferir-se para o LAAM numa dosagem de três vezes por semana, que é um pouco maior que a sua dose diária de metadona. A dose recomendada de LAAM é 1,2 a 1,3 vezes superior à dose diária de metadona do paciente, não devendo exceder 120 mg. Doses subseqüentes, administradas em intervalos de 40 a 72 horas, podem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica. A passagem de metadona para LAAM deve ser realizada em uma dose única; a transferência completa para LAAM é mais simples e preferível do que regimes mais complexos que envolvem doses crescentes de LAAM e decrescentes de metadona.

O LAAM não deve nunca ser administrado diariamente. A maioria dos pacientes irá se estabilizar em doses de LAAM na faixa de 60 – 90 mg, três vezes por semana. Doses tão baixas como 10 mg e tão altas como 140 mg têm sido utilizadas com êxito em ensaios clínicos.

Reações adversas ao LAAM em pacientes dependentes de opióides são raras. Efeitos adversos são náusea, vômitos, constipação, sudorese excessiva, interesse sexual diminuído e ejaculação retardada.

O LAAM é um agonista de opióide com uma longa duração de ação. É metabolizado em dois metabólitos com longas meias-vidas, nor-LAAM (meia-vida de 62 horas) e dinor-LAAM (meia-vida 162 horas), ambos mais potentes que o composto primário (meia-vida de 47 horas).

Essas meias-vidas longas permitem que a medicação seja dada três vezes por semana. Deve-se observar que o LAAM leva de 2 a 3 semanas para atingir um “estado estável” ótimo e que um aumento rápido na dosagem acarreta o risco de overdose, devido à dosagem cumulativa.⁵⁴

Vários estudos recentes têm demonstrado que o LAAM é efetivo no tratamento da dependência de opióides, como se reflete na redução dos sintomas de abstinência, na diminuição da ingestão de outros opióides e nos resultados negativos da análise da urina para detecção de metabólitos de opióides.⁵⁵

Uma metanálise realizada por Farré et al⁵⁶ (2002) demonstrou que os pacientes tratados com LAAM aderiam menos ao tratamento do que aqueles tratados com metadona.

O LAAM foi associado ao desenvolvimento de uma rara forma de taquicardia ventricular denominada “torsades de pointes”, na qual a amplitude dos complexos varia dentro de um padrão sinusoidal, com complexos de pequena amplitude fazendo a ponte entre fases com polaridade oposta.⁵⁷ Ele foi retirado dos mercados dos EUA e da Europa em 2004.

e) Naltrexona

Esse antagonista de opióides é um tratamento eficaz para aditos com alta motivação para se recuperarem e com suportes sociais que terminem estimulando-os à abstinência total. A naltrexona é ingerida oralmente três vezes por semana, em dose de 50 a 100 mg, em dias de semana e de 100 a 150 mg nos fins de semana. A naltrexona atua como um antagonista de opióides ligando-se discriminadamente aos receptores de opióides e, dessa forma, bloqueando os efeitos da heroína, metadona, ou opióides exógenos. Essa medicação tem sido usada com eficácia como uma fase interina na adição de opióides e na abstinência total naqueles pacientes ativamente engajados na psicoterapia e com Alcoólicos Anônimos e Narcóticos Anônimos. Um período de 10 a 15 dias após o último uso de opióide deve passar antes de iniciar-se naltrexona.^{37,58}

Muitos pacientes aditos a opióides possuem muito pequena motivação para tomar naltrexona e permanecerem abstinentes. No entanto, pacientes com motivação mais bem identificada, entre eles os grupos de profissionais em recuperação (médicos, advogados) e aqueles em liberdade condicional que enfrentam a perda da licença para exercerem a profissão ou conseqüências legais, têm êxito significativamente maior com a naltrexona.²⁷

f) Outros opióides

O uso oral de opióides com meias-vidas mais longas do que a droga abusada é uma opção geralmente utilizada nos centros em que a metadona, a buprenorfina ou o LAAM não estão disponíveis.

3. Tratamentos psicossociais

As intervenções psicossociais são um componente-chave do plano de tratamento que inclui uma estratégia para facilitar a abstinência de opióides.

Os enfoques psicoterapêuticos para a dependência variam da psicanálise tradicional às técnicas cognitivo-comportamentais.⁵⁹

Mello et al⁶⁰ separaram didaticamente os enfoques psicoterapêuticos usados para a dependência de substâncias:

1) Psicoeducacional – ainda que não seja exatamente um enfoque terapêutico, tem sido utilizado em várias formas de psicoterapia. Os pacientes e seus familiares devem receber a informação necessária para o entendimento do conceito da doença, de seus sinais e sintomas, do processo de recuperação e da ocorrência de recaídas.

2) Cognitivo-comportamental – esse enfoque tem obtido bons resultados no manejo da dependência. Baseia-se na hipótese de que os pacientes dependentes podem tirar proveito do desenvolvimento de novos métodos para estabelecerem relações, incluindo a identificação dos estímulos que podem provocar recaídas e formas de lidar com o desejo de ingerir álcool e outras drogas. A Prevenção de Recaídas é um tratamento cognitivo-comportamental que combina o treinamento de habilidades comportamentais e as técnicas de intervenção cognitiva, com o objetivo de auxiliar os pacientes na manutenção do comportamento abstinente.⁶¹

3) Psicoterapia orientada para o insight – ainda que esteja descreditada para pacientes dependentes de substâncias, torna-se útil para o paciente quando incluída em enfoques multimodais.

As técnicas de Prevenção de Recaídas têm sido amplamente utilizadas no manejo da dependência de substâncias nas últimas duas décadas e provaram serem efetivas para os pacientes então tratados.⁶²⁻⁶³ Irvin et al,⁶⁴ em uma metanálise, concluíram que as técnicas de Prevenção de Recaídas são efetivas, particularmente quando aplicadas em dependentes de álcool e de múltiplas drogas, assim como quando combinadas com tratamento farmacológico.

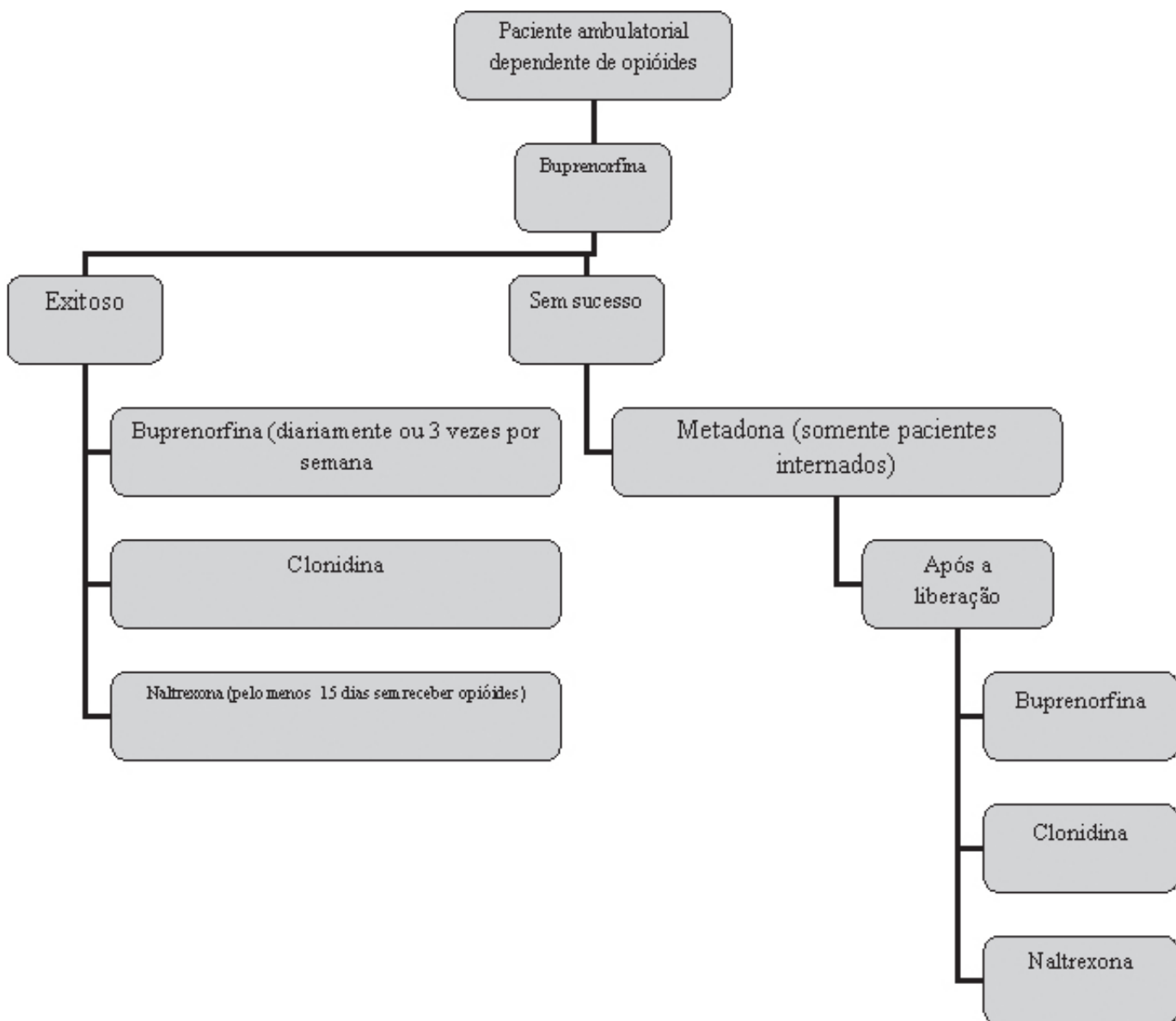
Aspectos do tratamento no Brasil

No Brasil, não existem clínicas especializadas disponíveis para tratamento de manutenção com metadona. O uso da metadona, portanto, está restrito aos pacientes internos de hospitais psiquiátricos, pacientes internados para tratamento em clínicas de dependência de substâncias e hospitais gerais. Em ambientes ambulatoriais, o tratamento de manutenção farmacológico de pacientes dependentes de opióides é realizado utilizando

buprenorfina, naltrexona e clonidina, de acordo com a orientação citada acima e baseada em evidências científicas.

Como o uso da metadona é a principal forma de tratamento para aditos de opióides, a criação de clínicas de metadona especializadas no tratamento desse pacientes no Brasil é uma iniciativa importante e deve ser ativamente estimulada.

Baseando-se nessas observações sugerimos o modelo seqüencial abaixo para o tratamento da dependência de opióides:



Estudo realizado no Departamento de Dependência Química da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP).

Financiamento: Secretaria Nacional Antidrogas e Cristália.

Recebido em 18.05.2004

Aceito em 08.09.2004

Referências

- World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems*. 10th revision. Geneva: World Health Organization; 1994.
- Stahl SM. *Psychopharmacology of reward and drugs of abuse*. In: Stahl SM. *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application*. Cambridge, UK; New York, NY, USA: Cambridge University Press; 2000. p. 499-538.
- Kosten TR, Stine SM. *Introduction and overview*. In: Stine SM, Kosten TR. *New treatments for opiate dependence*. New York: The Guilford Press; 1997. p. 1-12.
- National Institute on Drug Abuse (NIDA). *Epidemiological trends in drug abuse (series online)* 1999 [cited 1999 June]. Available from: <http://www.drugabuse.gov/CEWG/AdvancedRep/699ADV/699adv>.
- O'Connor PG, Spickard A Jr. *Physician impairment by substance abuse*. *Med Clin North Am*. 1997;81(4):1037-52. Review.
- Pullen D, Lonie CE, Lyle DM., Cam DE, Doughty MV. *Medical care of doctors*. *Med J Aust*. 1995;162(9):481,484.
- Cadman M, Bell J. *Doctors detected self-administration opioids in New South Wales, 1985-1994: characteristics and outcomes*. *Med J Aust*. 1998;169(8):419-21.
- Carlini EA, et al. *I Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país - 2001*. São Paulo: CEBRID/JUNIFESP; 2002.
- Gold MS. *Opiate addiction and the locus coeruleus. The clinical utility of clonidine, naltrexone, methadone, and buprenorphine*. *Psychiatr Clin North Am*. 1993;16(1):61-73. Review.
- Fernandez H. *Heroin*. Minnesota: Hazelden; 1998.
- Melo ALN. *Toxicomanias*. In: Melo ALN. *Psiquiatria*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1986. p. 165-178.
- Baltieri DA. *Opióides: aspectos gerais*. In: Focchi GRA, Leite MC, Laranjeira R, Andrade AG. *Dependência química: novos modelos de tratamento*. São Paulo: Roca; 2001. p. 109-16.
- Langendam MW, van Brussel GH, Coutinho RA, Ameijden EJ. *The impact of harm-reduction-based methadone treatment on mortality among heroin users*. *Am J Public Health*. 2001;91(5):774-80.
- Francis RJ, Franklin JE. *Transtorno por uso de álcool y otras substancias psicoativas*. In: Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA. *Tratado de Psiquiatria*. Barcelona: Ancora; 1995. p. 373-434.
- Dickenson AH. *Peptides*. In: Webster RA. *Neurotransmitters, drugs and brain function*. New York: John Wiley & Sons; 2001. p. 251-64.
- Nestler EJ, Hope BT, Widnell KL. *Drug addiction: a model for the molecular basis of neural plasticity*. *Neuron* 1993;11(6):995-1006. Review.
- Krupitsky EM, Masalov DV, Burakov AM, Didenko TY, Romanova TN, Bespalov AY, et al. *A pilot study of memantine effects on protracted withdrawal (syndrome of anhedonia) in heroin addicts*. *Addict Disord Treat*. 2002;1(4):143-46.
- Nestler EJ. *Basic neurobiology of opiate addiction*. In: Stine SM, Kosten TR. *New treatments for opiate dependence*. New York: The Guilford Press; 1997. p. 34-61.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Fármacos analgésicos*. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.485-505.
- Simon EJ. *Opiates: neurobiology*. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG. *Substance abuse: a comprehensive textbook*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. p. 195-204.
- Narita M, Funada M, Suzuki T. *Regulations of opioid dependence by opioid receptor types*. *Pharmacol Ther*. 2001;89(1):1-15. Review.
- Pittamn AM. *Cuidados gerais em medicina interna*. In: Woodley M, Whelan A. *Manual de terapêutica clínica*. Rio de Janeiro: MEDSI; 1994. p. 1-34.
- Martin PR, Hubbard JR. *Substance-related disorders*. In: Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. *Current diagnosis & treatment in psychiatry*. New York: McGraw Hill; 2000. p. 233-59.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders: 4th ed revised. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
- Kaplan HI, Sadock BJ. *Substance related disorders*. In: Kaplan HI, Sadock BJ. *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences, clinical psychiatry*. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 419-26.
- Kleber HD. *Opioids: detoxification*. In: Galanter M, Kleber HD, editors. *The American Psychiatric Press textbook of substance abuse treatment*. Washington, DC: American Psychiatry Press; 1994. p. 191-208.
- Cornish JW, McNicholas LF, O'Brien CP. *Treatment of substance-related disorders*. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Essentials of clinical psychopharmacology*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2001. p. 519-38.
- Woody GE, McLellan AT, Luborsky L, O'Brien CP. *Psychotherapy in community methadone programs: a validation study*. *Am J Psychiatry*. 1995;152(9):1302-8.
- Lahmeyer HW, Channon RA, Schlemmer Jr RF. *Abuso de substâncias psicoativas*. In: Flaherty JA, Davis JM, Janicak PG. *Psiquiatria diagnóstica e tratamento*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995. p. 298-317.
- Senay EC. *Opioids - methadone maintenance*. In: Galanter M, Kleber HD, editors. *The American Psychiatric Press textbook of substance abuse treatment*. Washington, DC: American Psychiatry Press; 1994. p. 209-22.
- Fishbain DA, Rosomoff HL, Cutler R. *Opiate detoxification protocols. A clinical manual*. *Ann Clin Psychiatry*. 1993;5(1):53-65. Review.
- Iruín A, Aizpurua I, Ruiz de Apodaka J, Zapirain E, Aizpuru A. *Revisión de la evidencia científica sobre las alternativas a la metadona en el tratamiento psicofarmacológico de la dependencia a opiáceos*. *Rev Esp Salud Publica*. 2001;75(3):207-19.
- Scivoletto S, Andrade AG. *Tratamento Farmacológico das Drogadependências*. In: Andrade AG, Nicastrí S. *Drogas: atualização em prevenção e tratamento: curso de treinamento em drogas para países africanos de língua portuguesa*. São Paulo: Lemos; 1993. p. 107-32.
- Cacciola JS, Alterman AI, Rutherford MJ, McKay JR, McLellan AT. *The early course of change in methadone maintenance*. *Addiction*. 1998;93(1):41-9.
- Krausz M, Verthein U, Degkwitz P, Haasen C, Raschke P. *Maintenance treatment of opiate addicts in Germany with medications containing codeine - results of a follow-up study*. *Addiction*. 1998;93(8):1161-7.
- Schottenfeld RS, Pakes J, O'Connor P, Chewarski M, Oliveto A, Kosten TR. *Thrice-weekly versus daily buprenorphine maintenance*. *Biol Psychiatry*. 2000;47(12):1072-9.
- Cheskin LJ, Fudala PJ, Johnson RE. *A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids*. *Drug Alcohol Depend*. 1994;36(2):115-21.
- Kintz P. *Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases*. *Forensic Sci Int*. 2001;121(1-2):65-9.
- Ghods H, Myles J, Smith SE. *Clonidine is not a useful adjunct to methadone gradual detoxification in opioid addiction*. *Br J Psychiatry*. 1994;165(3):370-4.
- San L, Cami J, Peri JM, Mata R, Porta M. *Success and failure at inpatient heroin detoxification*. *Br J Addict*. 1989;84(1):81-7.
- Langendam MW, van Haastrecht HJ, van Brussel GH, Reurs H, van den Hoek AA, Coutinho RA, van Ameijden EJ. *Differentiation in the Amsterdam methadone dispensing circuit: determinants of methadone dosage and site of methadone prescription*. *Addiction*. 1998;93(1):61-72.
- Lepère B, Gourarier L, Sanchez M, Adda C, Peyret E, Nordmann F, et al. *Diminution du nombre de surdoses mortelles à l'héroïne, en France, depuis 1994. A propos du rôle des traitements de substitution*. *Ann Med Interne (Paris)*. 2001;152(Suppl 3):IS5-12.
- Senay EC. *Opiáceos*. In: Galanter M, Kleber HD. *Tratamiento de los trastornos por abuso de sustancias*. Barcelona: Masson; 1997. p. 209-22.
- Finnegan LP. *Treatment issues for opioid-dependent women during the perinatal period*. *J Psychoactive Drugs*. 1991;23(2):191-201. Review.
- Effective medical treatment of opiate addiction. *National Consensus Developmental Panel on Effective Medical Treatment of Opiate Addiction*. *JAMA*. 1998;280(22):1936-43. Review.
- Oliveto A, Kosten TR. *Buprenorphine*. In: Stine SM, Kosten TR. *New treatments for opiate dependence*. New York: The Guilford Press; 1997. p. 254-67.
- Ahmadi J, Ahmadi K, Ohaeri J. *Controlled, randomized trial in maintenance treatment of intravenous buprenorphine dependence with naltrexone, methadone or buprenorphine: a novel study*. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(9):824-9.

48. Doran CM, Shanahan M, Mattick RP, Ali R, White J, Bell J. Buprenorphine versus methadone maintenance: a cost-effectiveness analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2003;71(3):295-302.
49. Gibson AE, Doran CM, Bell JR, Ryan A, Lintzeris N. A comparison of buprenorphine treatment in clinic and primary care settings: a randomised trial. *Med J Aust.* 2003;179(1):38-42.
50. Laqueille X, Poirier MF, Jalfre V, Bourdel MC, Willard D, Olié JP. Facteurs prédictifs de la réponse à la buprénorphine en traitement substitutif des héroïnomanies. Résultats d'une étude multicentrique sur 73 patients. *Presse Med.* 2001;30(32):1581-5.
51. Johnson RE, McCagh JC. Buprenorphine and naloxone for heroin dependence. *Curr Psychiatry Rep.* 2000;2(6):519-26.
52. Barrau K, Thirion X, Micallef J, Chuniaud-Louche C, Bellemin B, San Marco JL. Comparison of methadone and high dosage buprenorphine users in French care centres. *Addiction.* 2001;96(10):1433-41.
53. Ling W, Compton P. Opiate maintenance therapy with LAAM. In: Stine SM, Kosten TR. *New Treatments for opiate dependence.* New York: Guilford Press; 1997. p. 231-53.
54. Greenstein RA, Fudala PJ, O'Brien CP. Alternative pharmacotherapies for opiate addiction. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrad JG. *Substance abuse: a comprehensive textbook.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. p. 562-73.
55. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med.* 2000; 343 (18): 1290-7.
56. Farré M, Mas A, Torrens M, Moreno V, Cami J. Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2002;65(3):283-90.
57. Deamer RL, Wilson DR, Clark DS, Prichard JG. Torsades de pointes associated with high dose levomethadyl acetate (ORLAAM). *J Addict Dis.* 2001;20(4):7-14. Review.
58. Roozen HG, Kerkhof AJ, van den Brink W. Experiences with an outpatient relapse program (community reinforcement approach) combined with naltrexone in the treatment of opioid-dependence: effect on addictive behaviors and the predictive value of psychiatric comorbidity. *Eur Addict Res.* 2003;9(2):53-8.
59. Graham K, Annis HM, Brett PJ, Venesoen P. A controlled field trial of group versus individual cognitive - behavioural training for relapse prevention. *Addiction.* 1996;91(8):1127-39.
60. Mello VA, Andrade F, Romitti EC, Leite MC. Princípios básicos no trabalho psicoterápico na Dependência de Cocaína, na Prevenção de Recaída e na Intervenção Psicoterápica em Grupos de Dependentes de Cocaína. In: Leite MC, Andrade AG, et al. *Cocaína e crack: dos fundamentos ao tratamento.* Porto Alegre: Artes Médicas; 1999. p. 255-74.
61. Marlatt GA, Barrett K. Prevención de Recaídas. In: Galanter M, Kleber HD. *Tratamiento de los trastornos por abuso de sustancias.* Barcelona: Masson; 1997. p. 291-305.
62. Allsop S, Saunders B, Phillips M, Carr A. A trial of relapse prevention with severely dependent male problem drinkers. *Addiction.* 1997;92(1):61-73.
63. Brown TG, Seraganian P, Tremblay J, Annis H. Process and outcome changes with relapse prevention versus 12-step aftercare programs for substance abusers. *Addiction.* 2002;97(6):677-89.
64. Irvin JE, Bowers CA, Dunn ME, Wang MC. Efficacy of relapse prevention: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol.* 1999;67(4):563-7070.

Correspondência

João Carlos Dias
Av. Nossa Senhora de Copacabana, 788 – grupo 1202
22050-001 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: jcdias@casasaude.com.br
