



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – UNIFESP
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA
UNIDADE DE PESQUISA EM ÁLCOOL E DROGAS - UNIAD
ESPECIALIZAÇÃO EM DEPENDÊNCIA QUÍMICA

HUGO LEONARDO RODRIGUES SOARES
JANINE ANDRADE MOSCON
LEONARDO GOMES MOREIRA
ROBERTO BARBOSA BASTOS
RONEY WELINTON DIAS DE OLIVEIRA

**DEPENDÊNCIA DE OPIÓIDES:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

ORIENTADOR: PROF. DR. HAMER NASTASY PALHARES ALVES

SÃO PAULO, DEZEMBRO DE 2008.



HUGO LEONARDO RODRIGUES SOARES
JANINE ANDRADE MOSCON
LEONARDO GOMES MOREIRA
ROBERTO BARBOSA BASTOS
RONEY WELINTON DIAS DE OLIVEIRA

DEPENDÊNCIA DE OPIÓIDES: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Monografia apresentada ao Curso de
Especialização em Dependência Química
da Universidade Federal de São Paulo
como pré-requisito parcial para a obtenção
ao Título de Especialista em Dependência
Química

ORIENTADOR: PROF^o. DR. HAMER NASTASY PALHARES ALVES

SÃO PAULO, DEZEMBRO DE 2008.



HUGO LEONARDO RODRIGUES SOARES
JANINE ANDRADE MOSCON
LEONARDO GOMES MOREIRA
ROBERTO BARBOSA BASTOS
RONEY WELINTON DIAS DE OLIVEIRA

DEPENDÊNCIA DE OPIÓIDES: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Dependência Química da Universidade Federal de São Paulo como pré-requisito parcial para a obtenção ao Título de Especialista em Dependência Química.

COMISSÃO EXAMINADORA

SÃO PAULO, DEZEMBRO DE 2008.

É necessário olhar novamente para as coisas e, nesse novo olhar buscar uma identificação, que é um conceito mais “móvel” que a identidade, com as várias culturas e “tribos”, apreendendo e apreciando cada coisa a partir da nossa coerência interna e não a partir de um julgamento exterior que dita o que ela deve ser, como se fosse possível estabelecer a supremacia de um código, principalmente, quando compreendemos que a idéia central da trajetória do “aprender a viver” possui a mesma dimensão filosófica de se “aprender a morrer” - angústia maior do homem”.

(Nete Benevides).

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	
BREVES REFLEXÕES	7
CAPÍTULO I	
OPIÓIDES - VISÃO HISTÓRICA	10
CAPÍTULO II	
NEUROBIOLOGIA DOS OPIÓIDES	14
CAPÍTULO III	
ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	19
CAPÍTULO IV	
TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE OPIÓIDES	26
CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
REFERÊNCIAS	33

RESUMO

Palavras-chaves: Dependência Química; Opióides; Transtornos relacionados ao uso de opióides.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura, abordando os seguintes aspectos referentes ao estudo das substâncias opióides: Histórico, Farmacologia e Neurobiologia, Aspectos Clínicos e Tratamento da Dependência

Os opióides envolvem um grupo de compostos relacionados ao ópio. A maioria dos opióides são medicamentos importantes utilizados no controle da dor. No entanto, seu alto potencial para indução de dependência exige que haja cuidado em sua administração.

Os opióides naturais são uma classe de substâncias depressoras do sistema nervoso central, derivados de uma planta chamada popularmente de papoula, cujo nome científico é *papaver soniferum*. A incisão da casca da semente da papoula revela uma substância branca que se transforma em uma goma marrom, que é o ópio em sua forma bruta. Ópio é uma palavra de origem grega que significa suco. Ele contém numerosos alcalóides dos quais o principal é a morfina, além da codeína e da papaverina.

Os opiáceos são substâncias naturais derivadas diretamente do ópio (morfina, codeína e tebaína) e as semi-sintéticas (laboratorialmente modificadas) como a diidromorfina, a acetilmorfina e a diacetilmorfina (heroína). O termo opióide, nesse caso, seria utilizado para referir-se às substâncias produzidas pelo próprio organismo como endorfinas, encefalinas e dinorfinas. O termo opióide também poderia ser usado para se referir às substâncias totalmente sintéticas, produzidas laboratorialmente e não derivados do ópio, como a meperidina, o propoxifeno e a metadona.

Anormalidades no funcionamento cerebral podem derivar do uso de drogas psicotrópicas. Essas alterações são consideradas cruciais para o desenvolvimento das características básicas associadas a dependência química (DQ), tais como a compulsão ao uso da droga, os efeitos reforçadores (prazerosos) e a síndrome de abstinência. Interações com o ambiente e fatores genéticos dificultam um maior entendimento da dinâmica evolutiva destes processos.

Existem cinco tipos de receptores específicos para opiáceos sendo que os mesmos exercem suas funções tanto no sistema nervoso central como no sistema nervoso periférico. Estes localizam-se nas regiões sensorial, límbica, hipotalâmica, da amígdala e região cinzenta periaquedutal.

O tratamento da dependência de opióides pode ser feito de diversas formas. Sendo as principais formas de tratamento a: psicoterapia, grupos de auto-ajuda mútua (Narcóticos Anônimos), tratamento hospitalar, tratamento ambulatorial e tratamento psicofarmacológico.

INTRODUÇÃO: BREVES REFLEXÕES

"O pensamento é a grandeza do homem" (Pascal).

Como base da pesquisa, utilizaremos: a análise das obras específicas, o acervo da rede mundial de computadores, bem como artigos de revistas indexadas na base PUBMED, SIELO. Considerando como ponto de partida, a abordagem histórica do consumo de opióides no decorrer do tempo, verificamos que sua utilização inicialmente se deu através da semente da papoula (FIGURA 1). Os antigos transformavam tais sementes em cápsulas e ingeriam, por vezes comiam a flor inteira ou a maceravam, buscando combater várias doenças (DUARTE, 2005).

Figura 1



FONTE: BLANCO, 2008

Foto da planta papoula, da qual o ópio é retirado a partir do látex encontrado na cápsula da semente.

Segundo Duarte (2005), foi a partir da extração do ópio da semente da papoula feita pelos antigos, que se deu origem a sua utilização, transformação e desenvolvimento, aprimorado com o decorrer dos tempos. Assim o ópio ficou conhecido mundialmente,

sendo introduzido na China e no Vietnã pelos ingleses, o que teve conseqüências sensíveis nestes países.

Atualmente, as propriedades sedativas e analgésicas são utilizadas pela Medicina, permanecendo restrições à cultura da papoula, visando evitar a produção do ópio.

O termo opióide foi proposto por Acheson para designar as drogas com ação semelhante à da morfina, porém com estrutura química diferente. Contudo, o conceito de opióide evoluiu e passou a incluir todas as substâncias naturais, semi-sintéticas ou sintéticas que reagem com os receptores opióides, quer como agonista quer como antagonista (DUARTE, 2005, p. 135).

Assim observamos que o conhecimento e a utilização do ópio, pelo cultivo da papoula, foram utilizados de diversas maneiras entre elas, como propriedades hipnóticas, analgésicas e anestésicas. No XIX, sua utilização foi 'aprimorada'¹. A utilização por parte da Medicina resultou no isolamento da morfina e diversas investigações foram conduzidas na busca de substâncias sintéticas que apresentassem vantagens sobre a semente de papoula, extraído da planta *Papaver somniferum* (GOODMAN & GILMAN, 2006; SUPERA, 2006).

É notório que o ópio tornou-se um grande suporte terapêutico na história e, especialmente, um de seus derivados, a morfina. Por volta do século XIX, tornou-se comercialmente disponível em toda Europa e América do Norte. No final do mesmo século, a crença de que o ópio não acarretava prejuízo ao indivíduo ou coletivo começou a ruir.

¹ Vale ressaltar que, o uso do ópio mascado ou fumado, que na época se espalhou no Oriente, provocou euforia pelo uso repetido que conduz ao hábito, à dependência química, e a seguir a uma decadência física e intelectual. Assim o tráfico de ópio no mercado chinês promovido pela Companhia Britânica das Índias Orientais para contrabalançar suas finanças causou dois conflitos entre China e Reino Unido durante o século XIX, as Guerras do Ópio, que resultaram na abertura do mercado chinês aos produtos ocidentais e ao crescimento de um sentimento nacionalista que resultaria no fim do regime imperial.

Foram registrados altos índices de mortalidade e diversas internações. A utilização da droga tornou-se problema médico, psicológico e social.

Atualmente, pesquisas realizadas que buscam obter o máximo de analgesia com drogas analgésicas, desenvolvem-se a partir de outros grupos farmacológicos, os opióides, sendo freqüentemente utilizado no tratamento da dor refratária.

A observação de características individuais e de personalidade, o uso das doses necessárias pelo menor tempo possível e a orientação do paciente e familiares quanto ao risco de dependência, são medidas que podem prevenir casos iatrogênicos de dependência (CHRISTO, *et al.*, 2004).

O objetivo principal do trabalho é abordar o uso, abuso e dependência dos opióides. Para isso devem ser apontadas as contradições e a constante tendência do uso indiscriminado das substâncias que causam dependência, exigindo que haja extremo cuidado em sua administração na área médica.

CAPÍTULO I: **VISÃO HISTÓRICA DO OPIÓIDES**

A história é marcada pelo uso de substâncias químicas introduzidas no corpo para modificar estados psíquicos: álcool, ópio, haxixe, cocaína, alucinógenos, seja para a simples obtenção de prazer, seja pelo uso associado às práticas de cura (BOGOCHVOL, 2000).

Há mais de 5 mil anos, a papoula era utilizada na tentativa de combater problemas como insônia e constipação intestinal. Com o passar dos tempos, os assírios e depois os babilônios descobriram a arte de extrair da casca da semente da papoula uma substância branca que se transforma em uma goma marrom: o ópio, que, em sua forma bruta, contém numerosos alcalóides dos quais o principal é a morfina, presente na concentração de 10%, além da codeína e a papaverina (GOODMAN & GILMAN, 2006; SUPERA, 2006).

Alguns autores defendem a idéia que Hipócrates (tido como o ‘Pai da Medicina’), foi um dos primeiros a descrever os efeitos medicinais do ópio, pois prescrevia uma preparação da substância para cura da leucorréia e como purgativo e narcótico. Há quem defenda que após a queda do Império Romano, um médico grego, conhecido como Galeno, padronizou a preparação do ópio com uma fórmula (o mitridato) e a receitava aos gladiadores. Segundo Duarte (2005 apud WRIGHT, 1968):

Galeno, que foi a expressão máxima da Medicina romana, percebeu os riscos do uso exagerado do ópio através do caso do Imperador Antonio, de quem era médico e que, ao que tudo indicava, foi vítima de dependência da droga (p.137).

Do mesmo modo que alguns autores citam, o médico islâmico Avicena fez uso do ópio como substância terapêutica, tendo feito uso pessoal da substância o que teve como

consequência a dependência, fato este que parece ter lhe levado à morte por overdose (DUARTE, 2005; BOOTH, 1998; AMARAL, 1995).

O fato é que desde antes de Cristo a larga utilização do ópio já se dava a partir do território onde se situa atualmente a Turquia, a Síria, o Iraque e o Irã, para o Ocidente, atingindo o Egito. Assim, o uso do ópio difundiu-se pela Europa e com a expansão das rotas comerciais, o ópio acabou por se tornar uma droga universal.

No século XVII, começaram a surgir publicações específicas sobre o ópio, suas propriedades analgésicas e relatos de uso problemático. Os termos opiáceo e opióide se confundem na literatura: ora são vistos como sinônimos ora sua utilização de forma diferenciada auxilia na classificação das substâncias em naturais, semi-sintéticas, sintéticas e antagonistas opióides. Segundo Duarte (2005, apud GOZZANI, 1994; CORBETT, 1966):

A nomenclatura dos derivados do ópio tem sido alterada com o decorrer dos anos. Já foram denominados narcóticos, hipnoanalgésicos, e narcoanalgésicos, termos considerados impróprios por incluírem outras substâncias que provocam o sono. Também já foram denominados opiáceos, de início uma denominação genérica, e depois restrita aos derivados naturais do ópio (p.135).

Alguns autores utilizam os termos opiáceo e opióide como sinônimos. Já outros, reservam o termo opiáceo para referirem-se às drogas que contém ou são derivadas do ópio. Os opiáceos seriam então as substâncias naturais derivadas diretamente do ópio (morfina, codeína e tebaína) e as semi-sintéticas (laboratorialmente modificadas) como a diidromorfina, a acetilmorfina e a diacetilmorfina (heroína). O termo opióide, nesse caso, seria utilizado para referir-se às substâncias produzidas pelo próprio organismo como

endorfinas, encefalinas e dinorfinas. Utilizaremos, neste trabalho, o termo opióides de modo abrangente.

Até o início do século XIX, não se conheciam os componentes do ópio dificultando sua aplicação terapêutica. Entre 1803 e 1804, Friedrich Wilhelm Sertümer (1783-1841) conseguiu isolar laboratorialmente a morfina, provando ser esse o princípio sonífero do ópio (KLOCKGETHER; RADKE, 2002).

Duarte afirma que (2005, apud COHEN, 1969), “o hábito de fumar ópio foi introduzido na China no século XVII” (p.139). Entretanto, seu consumo rapidamente se popularizou levando a uma reação do Governo Chinês cujo marco foi a promulgação do edito publicado em 1800, que visava proibir a importação de ópio. No intuito de obter o controle do comércio, foi destruído pelo Governo Chinês um depósito de ópio que pertencia à Companhia das Índias Ocidentais de propriedade da poderosa Inglaterra. Logo após esse episódio, deflagrou-se a que ficou conhecida como a ‘I Guerra do Ópio’ (1839-1842) entre Inglaterra e China, com vitória inglesa no conflito. Para celebrar a “paz” foi assinado o “Tratado de Nanquim” (1842), através do qual Hong Kong foi cedida à Inglaterra e alguns portos foram abertos ao comércio europeu e norte-americano.

Em 1858, ainda como consequência do ‘Tratado de Nanquim’, o comércio do ópio foi legalmente admitido na China (DUARTE, 2005, p.137). Com a abertura dos portos chineses para o livre comércio do ópio, o país experimentou consequências desastrosas, no campo social e de saúde pública (LU, *et al.*, 2008).

Ainda no século XIX, muitos avanços foram conseguidos na ciência do controle da dor. Podem ser citadas as anestésias: geral e local e o surgimento de drogas analgésicas potentes como os antiinflamatórios e a morfina (ZIMMERMANN, 2007).

No final do século XIX, por volta de 1898, a heroína foi utilizada como medicação para tratamento da dependência de morfina e como medicação analgésica sendo comercializada pelo laboratório *Bayer* mas, por seu alto potencial de também causar dependência, mostrou-se inadequada para esse fim. Entre 1930 e 1931, sua comercialização foi proibida (COHEN, 1969).

A região norte do leste do Afeganistão tornou-se região importante no cultivo da papoula e produção de ópio com sensíveis alterações na política e economia locais

Apesar da decepção causada pela heroína, a procura de opióides que se mostrassem vantajosos em relação à morfina continuou, e, em 1939, surgiu a meperidina, o primeiro opióide inteiramente sintético e, posteriormente, a metadona, sintetizada na Alemanha durante a Segunda Grande Guerra (MURPHREE, 1969; DUARTE, 2005).

As pesquisas com os opióides levaram a avanços na compreensão dos mecanismos fisiológicos da dor, sua modulação, e no entendimento de processos como tolerância e dependência. A compreensão da estereo-especificidade também provém desses estudos.

CAPÍTULO II: **NEUROBIOLOGIA DOS OPIÓIDES**

Anormalidades no funcionamento cerebral podem derivar do uso de drogas psicotrópicas. Essas alterações são consideradas cruciais para o desenvolvimento das características básicas associadas a dependência química (DQ), tais como a compulsão ao uso da droga, os efeitos reforçadores (prazerosos) e a síndrome de abstinência. Interações com o ambiente e fatores genéticos dificultam um maior entendimento da dinâmica evolutiva destes processos (KOSTEN; GEORGE, 2002). O sistema mesolímbico (SML) é considerado de extrema relevância no surgimento dos efeitos reforçadores associados a dependência de drogas de abuso (KENNA *et al.*, 2007).

Opióides são capazes de aumentar os níveis de dopamina no SML, sendo a mediação dos receptores μ a principal suspeita de mediar tais efeitos. Este aumento na transmissão dopaminérgica, desencadeado pelo uso da droga, é considerado primordial para o desenvolvimento da dependência (KENNA *et al.*, 2007). Três áreas relacionadas ao SML são consideradas determinantes neste processo: a área tegmentar ventral (ATV), o núcleo accumbens (Nac) e o córtex pré-frontal (CPF). Juntas, formam o que se convencionou chamar de circuito de recompensa cerebral (CRC) e vêm sendo amplamente estudadas no campo das dependências (DI CHIARA, 1995; KOSTEN; GEORGE, 2002; OLIVEIRA, 2004). Em animais, estudos de micro diálise cerebral demonstraram um aumento da taxa de renovação (*turnover*) de dopamina após administração de opióides no *núcleo accumbens*, sendo este efeito atribuído a uma maior frequência de disparo dos neurônios

dopaminérgicos, provavelmente por desinibição gabaérgica (DI CHIARA, 1995; KOSTEN; GEORGE, 2002).

Assim, as propriedades reforçadoras dos opióides (e outras drogas de abuso) parecem resultar de sua capacidade em estimular a atividade de neurônios dopaminérgicos na área tegmentar ventral, resultando em aumento da liberação de dopamina no *núcleo accumbens* (DI CHIARA, 1995; VOLKOW *et al.*, 2002). No entanto, o CPF contém feixes dopaminérgicos e possui conexões com sistemas subcorticais (FILMORE, 2003). Assim, os córtices orbitofrontal e pré-frontal seriam então responsivos as propriedades reforçadoras dos opióides por meio de seus efeitos na via dopaminérgica mesocorticolímbica (VOLKOW *et al.*, 2002; FILMORE, 2003). Esta mesma via está envolvida no controle inibitório e sua lesão produz desinibição e hiperatividade (FILMORE, 2003).

A redução do 'autocontrole' é considerada um problema chave no desenvolvimento da dependência por opióides. O uso crônico e o abuso de drogas podem produzir mudanças neurais que levam a estados de desinibição e descontrole. Assim, a continuação do uso da droga apesar da presença de sérios efeitos adversos e o fracasso das tentativas de se manter abstinente parecem se relacionar com a redução da habilidade para inibir ou suprimir comportamentos, a qual representa um aspecto fundamental do processamento executivo, favorecendo a perda de controle em relação ao ato de consumir a droga. O comprometimento do funcionamento do cortex frontal relaciona-se com o desenvolvimento do distúrbio comportamental envolvendo a perda de autocontrole (KOSTEN; GEORGE, 2002; FILMORE, 2003).

RECEPTORES OPIÓIDES

Existem cinco tipos de receptores específicos para opiáceos, os quais exercem suas funções tanto no sistema nervoso central como no sistema nervoso periférico. Estes localizam-se nas regiões sensorial, límbica, hipotalâmica, da amígdala e região cinzenta periaquedutal. No que tange às funções, o receptor Mu (μ): o subtipo 1 é responsável pelos sintomas da analgesia, euforia e depressão respiratória enquanto o subtipo 2 medeia efeitos gastrintestinais; o receptor Kappa (κ) relaciona-se a analgesia, sedação, miose, disforia e sintomas psicotomínicos, como despersonalização e desrealização; o Delta (σ) interfere na analgesia e pode estar associado à mudanças do humor; o Epsilon (ϵ) associa-se à sedação; o Sigma (δ) está associado à mudanças do humor e, talvez, alucinações (BALTIERI *et al.*, 2008, apud FRANCIS; FRANKLIN, 1995).

A descoberta dos RO antecedeu a dos peptídeos opióides endógenos, os quais seriam os ligantes naturais dos RO. Esses ligantes são representados pelas encefalinas, dinorfina e β -endorfina. Sua liberação parece estar associada a modulação da transmissão nociceptiva e na resposta ao estresse (KANDEL *et al.*, 2000). Os RO possuem ampla distribuição, mas sua densidade varia consideravelmente entre as áreas do sistema nervoso central (SNC).

A ação das substâncias com propriedade analgésica opióide (peptídeos opióides endógenos e analgésicos opióides) resulta de duas ações inibitórias sobre o sistema nociceptivo desencadeadas pela interação com os RO: 1) Inibição pós-sináptica através do aumento da condutância ao K^+ , promovendo a hiperpolarização neuronal e 2) inibição da liberação de neurotransmissores relacionados as vias nociceptivas (principalmente

glutamato e substância P) (KANDEL *et al.*, 2000).

Apesar do uso agudo de opióides ter o potencial de promover mudanças na transmissão do sistema opióide, é no uso crônico que se desenvolvem as alterações mais significativas e duradouras, interferindo também com outros sistemas de neurotransmissão.

Múltiplas adaptações celulares são desencadeadas pelo uso crônico, relacionadas a três fenômenos maiores: o desenvolvimento de tolerância, a síndrome de abstinência e dependência. As mais marcantes alterações são a diminuições do número e da sensibilidade dos receptores opióides no SNC (KOSTEN; GEORGE, 2002). Assim, com o uso crônico, uma quantidade maior de agonistas opióides será necessária para se alcançar os efeitos desejados (caracterizando a tolerância) e, quando se interrompe o consumo da droga, surgem os sintomas de abstinência relacionados ao desequilíbrio gerado pela estimulação insuficiente do sistema opióide

Mais recentemente, surgiram indícios de que tanto a tolerância quanto a síndrome de abstinência e, em maior grau, o desenvolvimento de dependência ao uso de opióides, estejam também relacionadas a alterações qualitativas na sinalização do sistema opióide e sua inter-relação com outros sistemas de neurotransmissão (GINTZLER; CHAKRABARTI, 2000). Um dos circuitos cerebrais que sofrem modulação do sistema opióide é o circuito de recompensa cerebral (CRC) ou mesocorticolímbico, cujo neurotransmissor é a dopamina e que envolve basicamente a área tegmentar ventral, o núcleo accumbens e o CPF (OLIVEIRA, 2001; FILMORE; OLIVEIRA & NAKAMURA-PALACIOS, 2003). Os circuitos dopaminérgicos frontais e subcorticais participam da gênese e da perpetuação da dependência não só de opióides, mas de aparentemente todas as drogas psicoativas (DI CHIARA, 1995; LYVERS, 2000, VOLKOW *et al.*, 2002;

FILMORE, 2003). A estimulação da liberação de dopamina no CRC leva à sensação de prazer e, através de conexões entre este circuito e estruturas relacionadas a formação de memórias, desenvolve-se o condicionamento das respostas reforçadoras de drogas de abuso (OLIVEIRA, 2004).

Respostas automáticas desenvolvidas no curso da dependência podem levar ao uso da droga mesmo quando não podemos mais caracterizar a compulsão (*craving*) no indivíduo. Agonistas de receptores μ ou δ são capazes de induzir respostas reforçadoras tanto ao consumo de opióides quanto de outras drogas de abuso como, por exemplo, o álcool (DI CHIARA, 1995; OLIVEIRA, 2004).

A ativação de receptores N-methyl-D-aspartate (NMDA) de glutamato parece desempenhar papel chave em diferentes formas de aquisição de memórias e de mudanças comportamentais (TRUJILLO, 2002). A ativação de receptores μ de opióides desencadearia a ativação de receptores NMDA via mediação do sistema de segundo mensageiro ligado a proteína quinase C. A ativação dos receptores NMDA favoreceria o influxo de cálcio e deflagração de processos cálcio-dependentes, críticos no desenvolvimento de alterações na resposta neuronal ao estímulo opióide incluindo inibição da ativação de segundos mensageiros via receptores opióides (TRUJILLO, 2002). Estas inter-relações são semelhantes às observadas em modelos de aprendizagem e memória, indicando a importância dos comportamentos aprendidos no desenvolvimento da dependência de drogas.

CAPÍTULO III:

ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

“Na modernidade, a ciência dedicou-se predominantemente a conhecer as ‘leis’ da natureza como objeto a ser conhecido, dominado, controlado e colocado a serviço dos seres humanos”

(Marise Duarte).

INTRODUÇÃO AOS ASPECTOS CLÍNICOS DO USO DE OPIÓIDES

O protótipo do grupo é a morfina e, os demais representantes, apresentam em maior ou menor grau alguns dos seus efeitos, sendo que a descrição que se segue tem esta droga por base. O efeito mais relevante clinicamente é a analgesia. Destaca-se sua capacidade de interferir com o componente emocional da dor, reflexo, provavelmente, de sua ação supra-espinal sobre o sistema límbico (MARTINDALE, 2007; RANG; et al., 2007)

Outro efeito relevante é a capacidade dos opióides de provocar euforia. Este efeito parece resultar de um balanço da ativação dos receptores μ e κ , o que se relaciona com uma considerável variação no grau da euforia produzida por diferentes drogas opióides. Deste modo, codeína parece não apresentar este efeito, enquanto heroína o induz de modo intenso (STIMMEL; KREEK, 2000; RANG; *et al.*, 2007).

O efeito supressor da tosse de muitos derivados opióides principalmente com a codeína não parece estar relacionado com a potência analgésica dos opióides. Além deste, o efeito anti-diarreico ocorre com diversos opióides (MARTINDALE, 2007).

Outro efeito mediado por receptores μ é a depressão respiratória. É um efeito dose dependente associado à diminuição da sensibilidade do centro respiratório à P_{CO_2} . É

considerada a causa mais comum de óbito por intoxicação por drogas opióides (RANG; *et al.*, 2007).

Outros efeitos são o desencadeamento de náuseas e vômitos, miose, reações de hipersensibilidade (podendo levar a broncoconstrição e hipotensão) e imunossupressão em graus variados.

O potencial dependógeno está relacionado ao surgimento de tolerância que, para alguns opióides, pode surgir dentro de 24 horas após a administração. Apesar do surgimento da dependência química por opióides ser bastante variável entre seus representantes, a tolerância parece ocorrer com todos os ligantes de receptores opióides, havendo tolerância cruzada apenas entre as drogas que ativam os mesmos tipos de receptores (MARTINDALE, 2007; RANG; *et al.*, 2007).

TRANSTORNOS RELACIONADOS AO USO DE OPIÓIDES

Existem mais de 20 drogas da classe dos opióides, no entanto a heroína é a mais freqüentemente relacionada a transtornos relacionados a uso de opióides. Os outros opióides, em geral, geram transtornos em profissionais de saúde ou pacientes que desenvolveram a dependência no curso de um tratamento médico (KAPLAN; SADOCK, 1999).

Entre os transtornos relacionados aos opióides segundo a DSM IV (Manual de Transtornos Mentais e Comportamentais da Associação Psiquiátrica Americana observamos os transtornos por uso de opióides: abuso e dependência de opióides e os transtornos induzidos por opióides: intoxicação por opióides; abstinência de opióides

delirium por intoxicação de opióides, transtorno psicótico induzido por opióides, transtorno psicótico induzido por opióides com alucinações; transtorno do humor induzido por opióides; disfunção sexual induzida por opióides e transtorno do sono induzido por opióides, além do transtorno relacionado a opióide sem outra especificação (KAPLAN; SADOCK, 1999).

Fatores sociais e ambientais como a pressão dos companheiros e a disponibilidade da droga são os principais determinantes para a experimentação se associam aos neurofisiológicos já descritos na gênese da dependência. A experiência com militares dos Estados unidos usuários de heroína mostrou uma experiência natural e singular em que o ambiente, a disponibilidade, a vulnerabilidade, o estresse, e normas sociais foram observados (KAPLAN; SADOCK 1999).

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: 1) Uso recorrente da substância, resultando em uma incapacidade de realizar obrigações funcionais importantes no trabalho, escola ou em casa; 2) Uso recorrente da substância em situações em que é fisicamente arriscado; 3) Problemas legais recorrentes relacionados ao uso da substância; 4) 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).

DEPENDÊNCIA DE OPIÓIDES

A síndrome de dependência de opióides se caracteriza por um conjunto de sinais e sintomas associados ao uso patológico de opióides. É como um padrão mal-adaptativo de uso da substância, levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativos, que se manifestarão em três (ou mais) dos seguintes sintomas, ocorrendo a qualquer momento em um período de 12 meses: 1) Tolerância, 2) Síndrome de abstinência; 3) A substância é geralmente consumida em maiores quantidades ou em um período mais longo do que o pretendido; 4) Há um desejo persistente ou esforços mal sucedidos para diminuir ou controlar o uso da substância; 5) Muito tempo é dispendido em atividades necessárias para obter a substância, utilizá-la ou recuperar-se de seus efeitos; 6) Abdica-se de ou reduzem-se atividades sociais, ocupacionais ou recreativas devido ao uso da substância; 7) Uso contínuo, apesar da consciência das conseqüências biopsicossociais (APA, 2000).

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

Os sintomas de abstinência de opióides incluem a hiperalgesia, fotofobia, pele arrepiada, diarreia, taquicardia, pressão arterial aumentada, câimbras gastrointestinais, dor nas juntas e músculos, ansiedade e humor deprimido, medo da falta do opióide, comportamento de busca, inquietação, bocejos, espirros, sudorese, lacrimejamento, rinorréia, obstrução nasal, náuseas, midríase, tremor, piloereção, vômitos, febre, calafrios,

hipotensão, bradicardia, perda de energia, inapetência, insônia e fissura (BALTIERI *et al.*, 2008; LEJOYEUX *et al.*, 2000; MARTIN; HUBBARD, 2002)

INTOXICAÇÃO AGUDA E OVERDOSE

A intoxicação por opióides caracteriza-se por 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 (BALTIERI *et al.*, 2004).

A intoxicação grave (acidental ou intencional) é caracterizada pela tríade: miose, depressão respiratória e coma, sugerindo uma superdosagem. Outros sintomas físicos que podem surgir são o edema pulmonar, hipóxia, hipotonia depressão respiratória, arreflexia, hipotensão, taquicardia, apnéia, cianose ou morte. Constitui uma emergência médica, necessitando de abordagem imediata na sala de emergência. O tratamento consiste de administração de antagonistas opióides como o Naloxone endovenoso e suporte ventilatório (BALTIERI, 2008 *et al.*; MARTIN; HUBBARD, 2002) .

COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS

Existe uma alta prevalência de comorbidades psiquiátricas em usuários de opióides sendo os diagnósticos mais comuns são os transtornos do humor, especialmente a depressão. Alcoolismo, transtornos ansiosos e transtornos da personalidade também são bastante freqüentes (KAPLAN; SADOCK, 1999).

TABELA 1-

COMPLICAÇÕES MÉDICAS RELACIONADAS AO USO DE OPIOIDES

Sistema Nervoso central	Crises convulsivas, delirium ou estado confusional agudo, mielite transversa aguda, lesões de nervos periféricos, meningite bacteriana.
Sistema cardiovascular	Miocardites, arritmias cardíacas, endocardites, arterites, tromboflebitas, aneurisma necrotizante, perturbações da pressão arterial;
Sistema Respiratório	Micro-infartos pulmonares, fibrose pulmonar crônica. Granulomas de corpo estranho, edema pulmonar, pneumonia bacteriana, pneumonia aspirativa, pneumonias, relacionadas ao HIV, Tuberculose
Pele e anexos	Infecções cutâneas, marcas de picadas de agulha, edemas em mãos, abscessos e úlceras miocardite.
Sistema Músculo-esquelético	Artrite esquelético-séptica, osteomielite, rabdomiólise, miopatias fibrosas
Sistema Circulatório	Aplasia de medula
Sistema Gênero-urinário reprodutor	Enfermidades do sistema reprodutor, irregularidades menstruais, síndrome genitourinário-nefrótica;
Sistema Gastro-intestinal	Hepatites, cirrose hepática, pancreatites;

Extraído de (KLEBER, 1994;KAPLAN; SADOCK, 1999)

EPIDEMIOLOGIA

USO DE OPIOIDES NO MUNDO E NO BRASIL

Entre 2000 e 2001, o número de abusadores de heroína era estimado em quase 15 milhões (0,2% da população mundial). Segundo os dados apresentados no IV levantamento do uso de drogas entre estudantes sugerem uma prevalência praticamente nula de uso de opióides no Brasil, especialmente envolvendo o uso não médico da codeína e xaropes que contêm ópio (BALTIERI *et al* 2004).

O uso na vida de heroína, no Brasil, foi de 0,1%, cerca de dez vezes menos que nos EUA (1,2%). Vale lembrar que a precisão da prevalência do *uso na vida* para heroína foi não estatisticamente significativa (CARLINI *et al*, 2002).

Segundo Balteri *et al.*, (2004 apud NHSDA, 1999):

O *National Household Survey on Drug Abuse* 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. (p. 260).

Segundo Baltieri *et al.*, (2004) o uso durante a vida de xaropes que continham codeína foi relatado por 2,0% dos que foram entrevistados, sendo 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%).

A frequência do uso nocivo e dependência para opióides e benzodiazepínicos entre profissionais de saúde é de cinco vezes maior em relação à população geral (ALVES *et al.*, 2005 apud GALLEGOS *et al.*, 1988; HUGHES, *et al.*, 1992, p.139).

Segundo Alves *et al.*, (2005 apud WINICK, 1980; MCAULIFFE, *et al.*, 1987; TALBOTT *et al.*, 1987; WRIGHT, 1990) este fato, em especial, se deve aos seguintes fatores:

acesso fácil aos medicamento; perda do tabu em relação a injeções; história familiar de dependência; problemas emocionais; estresse no trabalho e em casa; busca de emoções fortes; auto-administração no tratamento para dor e para o humor; fadiga crônica; a onipotência e padrão de prescrição exagerada; especialidades de alto risco: Anestesiologia, Emergência e Psiquiatria. (p.139).

CAPÍTULO IV: **TRATAMENTO PARA A DEPENDÊNCIA DE OPIÓIDES**

"A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original".

(Albert Einstein)

TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE OPIÓIDES

O tratamento da dependência de opióides pode ser feito de diversas formas, sendo as principais formas de tratamento a: psicoterapia, grupos de auto-ajuda mútua (Narcóticos Anônimos), tratamento hospitalar, tratamento ambulatorial e tratamento psicofarmacológico. Ao contrário de outras dependências, o tratamento farmacológico possui efetividade superior sobre as outras formas de abordagens terapêuticas (WOODY *et al.*, 1995; CORNISH *et al.*, 2001, BALTIERI *et al.*, 2004).

A intoxicação aguda, que pode ser fatal, requer internação hospitalar de urgência. Deve-se priorizar a manutenção das vias aéreas, ventilação se necessário, e hidratação endovenosa.

Em locais onde se utiliza opióides, como em Chicago-EUA, houve aumento significativo da incidência de overdose fatal, fato que estimulou programas de ensino para educação a fim de se evitar a overdose e até para o uso de naloxona intramuscular pelos dependentes.

Na unidade de emergência médica o tratamento da overdose tem como prioridades: Estabelecer vias aéreas; corrigir a hipotensão, tratar o edema pulmonar que ocorre não por sobrecarga de fluidos, mas por aumento da permeabilidade dos capilares pulmonares. O coma e a depressão respiratória devem ser abordados com o uso de Naloxona, que deve ser

usada sempre que se há a suspeita de overdose de opióides (tem fins diagnósticos e terapêuticos). Avaliar a temperatura corporal, pois no caso de febre, necessita ser investigado infecções como pneumonia por aspiração, endocardite, celulite, meningite, HIV e hepatite (BALTIERI *et al.*, 2004).

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA DEPENDÊNCIA DE OPIÓIDES

Os opióides geram uma forte dependência química que se desenvolve rapidamente. A primeira dose de uso já gera alterações adaptativas (dependência aguda), alguns dias de uso podem ocasionar sintomas de abstinência (MONTROYA, 2008). Isto faz com que o tratamento farmacológico de substituição com redução gradual seja necessário. A estratégia é substituir a substância utilizada por outra com meia vida mais longa e fazer sua redução gradual até a total cessação. Atualmente existem duas drogas sendo utilizadas na terapia de substituição da dependência por opióides: a Metadona e a Buprenorfina.

A Metadona é a mais utilizada para o tratamento da abstinência supervisionada ou desintoxicação. É uma droga de boa absorção oral, com efeito gradual, pico plasmático em 4 horas, longa meia-vida, permitindo dose única diária. Produz tanto a supressão dos sintomas da abstinência de opióides como o bloqueio (ou tolerância cruzada) dos efeitos de outros opióides, com mínimos efeitos colaterais. É a droga de primeira escolha neste tipo de abordagem (SCIVOLETTO *et al.*, 1993).

A abstinência supervisionada pode ser breve em nível hospitalar ou breve ou prolongada ambulatorialmente (4 ou 26 semanas). Há vantagens no resultado para a abstinência prolongada ambulatorial, cuja droga de escolha é a Metadona que além das

vantagens citadas têm a maior adesão ao tratamento, redução de episódios de overdose, diminuição do consumo de opióides não prescritos e problemas legais, redução do comportamento de risco para doenças infecciosas pelo compartilhamento de seringas e agulhas, melhora do estado nutricional, redução do comportamento anti-social, melhora da vida profissional e a promoção da inserção social. As desvantagens são sua limitada disponibilidade, necessidade de uso diário, possível desvio das doses potencial, overdose em pacientes que usam outros opióides ilicitamente (IRWIN *et al.*, 2001).

Mulheres grávidas não devem ser submetidas ao tratamento antes das 14 semanas pelo risco de aborto e nem após 32 semanas pelo risco de parto prematuro (FINNEGAN, 1991).

A Buprenorfina é um agonista parcial dos receptores de opióides tipo mu, demonstrou resultados promissores no tratamento da síndrome de abstinência de opióides (SCHOTTENFELD, 2000).

Pode ser usada por via sublingual ou parenteral; possui meia vida longa e baixo potencial para abuso. Bloqueia os efeitos eufóricos dos opióides e produz poucos sintomas de abstinência após cessação abrupta do uso. Devido às suas propriedades de agonista parcial, com alta afinidade, baixa atividade intrínseca e lenta dissociação dos receptores, esta medicação implica maior segurança terapêutica, menor potencial para dependência e maior flexibilidade de dosagem. A Buprenorfina foi aprovada pelo FDA para o tratamento de dependência de opióides. A dosagem recomendada é variável, em média 8 a 16 mg por dia, máximo de 32 mg por dia, via sub-lingual, e pode ser usada em dias alternados, o que lhe dá mais uma vantagem. Em geral, a buprenorfina injetável é eficaz para suprimir os sintomas da síndrome de abstinência, porém pode não produzir os efeitos agonistas para

compensar pacientes com níveis altos de dependência física. Pode ser uma alternativa à farmacoterapia de manutenção com metadona e pode também ter um papel em ajudar os pacientes na sua transição de manutenção com metadona para um tratamento com um antagonista como a Naltrexona.

Formulações de liberação lenta da buprenorfina têm sido investigadas a fim de se determinar sua segurança e eficácia para o tratamento da dependência de opióides. Uma dessas formulações é a Probufina, do laboratório Titan Pharmaceuticals, que se constitui em um implante subcutâneo que pode manter os níveis sanguíneos de buprenorfina estáveis por até 6 meses. Essa apresentação está na fase de testes com humanos (MONTROYA, 2008).

LAAM, sigla do *levo-a-acetilmetadol* é um agonista sintético de opióides com longa meia vida, permitindo ser utilizado três vezes por semana, porém foi retirado do mercado dos EUA e Europa em 2004 por causar morte por arritmias cardíacas.

A naltrexona é um antagonista opióide eficaz para o tratamento de dependentes com alta motivação e com suporte social que permitam uma abstinência total, pacientes engajados na psicoterapia e com o apoio de grupos de auto ajuda mútua, como o AA e o NA. Seus maiores problemas em relação à efetividade clínica estão relacionados a problemas de adesão ao tratamento por parte dos pacientes (MONTROYA, 2008). Ingerida três vezes por semana na dose de 50 a 100 mg em dias da semana e 100 a 150 nos fins de semana. Seu efeito se dá por sua ligação aos receptores opióides bloqueando os efeitos da heroína, metadona e opióides exógenos. Antes de se iniciar seu uso é importante a abstinência total por pelo menos 10 a 15 dias, afim de evitar sintomas desagradáveis de abstinência induzida. Há um aumento do risco de overdose fatal se uma recaída ocorre

após descontinuação da medicação, uma vez que esta pode induzir super-sensibilização de receptores opióides e depressão respiratória com o uso de opióides.

Os objetivos do tratamento com agonistas e antagonistas opióides são para iniciar a manutenção da abstinência, tratamento da síndrome de abstinência e prevenção de recaídas (MONTROYA, 2008).

Medicamentos não substitutivos, não opióides, podem ser utilizados para tratar os sintomas da abstinência.

A clonidina, um agente simpatolítico de ação central, um agonista de receptores alfa 2 é efetiva na redução dos sintomas noradrenérgicos da síndrome de abstinência, a hiperatividade simpática da abstinência como: sudorese, pilo ereção, formigamento, náuseas e vômitos. No entanto possui pouco ou nenhum efeito em reduzir a fissura por opióides. A clonidina é usada na dose de 0,3 a 1,2 mg por dia. Alguns autores sugerem seu uso associado à metadona quando esta atinge 30 mg / dia na fase de descontinuação. Os efeitos colaterais são a hipotensão e a sedação. A clonidina não tem ação narcótica e não provoca adição. Não é recomendada para pacientes com história de AVC recente, gestantes e cardiopatas.

A lofexidina, um análogo da clonidina com menos efeito hipotensor, está sendo pesquisada com resultados superiores aos da clonidina (WALSH *et al*, 2003).

Segundo Montoya, 2008:

Antagonistas do receptor N-methyl-d-aspartato (NMDA), como a nemantina, ketamina, dextrometorfan e fenciclidina, parecem prevenir o desenvolvimento de tolerância e dependência dos efeitos analgésicos da morfina em roedores. (...) No entanto, mais pesquisas são necessárias para e determinar o papel dos antagonistas NMDA no tratamento da dependência de opióides. (p. 392-398).

Dados de estudos laboratoriais sugerem que antagonistas do hormônio liberador de corticotropina (CRH) possam atenuar os sintomas da abstinência dos opióides, bloquear respostas aversivas condicionadas e prevenir a reinstalação associada ao estresse (MONTROYA, 2008).

Outros medicamentos sintomáticos utilizados são os antiinflamatórios não esteróides para as dores musculares e articulares, anti-heméticos e sedativos para distúrbios do sono (BALTIERI *et al.*, 2004)

TRATAMENTO PSICOSSOCIAL

Esta abordagem é importante para dar apoio aumentando a eficácia do tratamento farmacológico e para diminuir a incidência de recaídas. Técnicas como a psicoeducação, psicanálise tradicional, psicoterapias suportivas e cognitivo-comportamentais são empregadas (IRWIN *et al.*, 1999).

Mello *et al.*, (1999) separam didaticamente as abordagens psicoterapêuticas usadas para o tratamento da dependência de substâncias.

Esta abordagem isoladamente não demonstra ser superior a outras formas de tratamento, é necessário desenvolver uma base melhor de evidencia para que as intervenções ajudem num planejamento futuro nos serviços de tratamento para dependentes a opióides (MAYET 2004).

Estudos não demonstram diferenças entre as modalidades de abordagem psicossocial e indicam que esta forma de tratamento traz um aumento no número de abstinentes em manutenção (AMATO, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Renda-se, como eu me rendi. Mergulhe no que você não conhece como eu mergulhei. Não se preocupe em entender, viver ultrapassa qualquer entendimento.

(Clarice Lispector)

Esta monografia procurou abordar a temática da dependência de opióides em seus vários aspectos desde o seu uso histórico até o tratamento para os dependente de opióides e a abordagem emergencial em casos de overdose.

Enfatizamos que o uso no Brasil é considerado pouco freqüente, quando comparado a outros países. Existe escassa literatura em língua portuguesa sobre o tema opióides. Algumas populações em especial merecem a atenção como os médicos e profissionais de saúde que são mais propensos à dependência de opióides. Algumas especialidades são consideradas como fator de risco como a Anestesiologia que lida intensamene com derivados opióides, como o fentanil.

O abuso de opióides por profissionais de saúde está ligado ao estigma e ainda é subnotificado. Ainda não existem regras nos conselhos que sugiram o tratamento destes profissionais. Tomar medidas punitivas só faz o numero de subnotificações aumentar.

Médicos emergencistas poderiam receber treinamento específico para o tratamento de opióides, como o uso da meperididina (Dolantina), bem como o tratamento das overdose por opióides.

REFERÊNCIAS

ALVES, H. N. P. et al. Perfil clínico e demográfico de médicos com dependência química. *Rev Assoc Méd Brás*, São Paulo, v. 51, n. 3, p.139-143, maio/jun., 2005.

AMARAL, J. L. G. *Anestesiologia: a evolução de uma especialidade*. Compacta, 1995

AMATO L, et al. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. In: _____. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008.

BALTIERI D. A. et al. Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil. *Rev Bras Psiquiatr*, São paulo v. 26, n. 4, p. 259-69, dez., 2004.

BALTIERI D. et al. *Abuso e Dependência dos Opiáceos*. Associação Brasileira de Psiquiatria. 2008

BLANCO, R. A. *Papoula, a dormideira*. Disponível em: <http://www.jardimdeflores.com.br/>. Acesso em: 20 dez. 2008.

BOGOCHVOL, A. Sobre a Psicofarmacologia, 2000. Disponível em: <<http://www.geocities.com/HotSprings/Villa/3170/ArielBogochvol.htm>>. Acesso em: 1 de Fevereiro 2007.

BOOTH, M. *Opium: A History*. New York, ST Martin's Griffin, 1998.

CARLINI E. A. 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/UNIFESP; 2002.

CHRISTO, P. et al. Opioid effectiveness, addiction, and depression in chronic pain. *Adv Psychosom Med.*; v.25, p.123-137, 2004.

COHEN, M. M. The history of opium and opiates. *Tex Med*, 1969.

CORNISH JW. et al.. Treatment of substance related disorders. In:_____. Essentials of clinical psychopharmacology. Washington: American Psychiatric Publishing; 2001. p. 519-38

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: 4th ed revised. Washington; 2000

DI CCHIARA, G. The Role of Dopamine in Drug Abuse Viewed from the Perspective of its in Motivation. *Drugs and Alcohol Dependence*, USA, v. 38, n.2, p.95-137, Aug., 1995.

DUARTE, D. F. Uma breve história do ópio e dos opióides. *Rev Bras Anesthesiol*, Campinas, v. 55, n. 1, p.135-146, jan./fev., 2005.

FILMORE, M. T. Drug Abuse as a Problem of Impaired Control: Current Approaches and Finding. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, USA, v. 2, n. 3, p.179-197, Sept. 2003.

FINNEGAN L. P. Treatment issues for opioid dependent women during the perinatal period. *J Psychoactive Drugs* San Francisco, v..23, n. 2, p.191-201, Apr/Jun, 1991.

FRANCIS R. J, FRANKLIN J. E. Transtorno por uso de alcohol y otras substancias psicoativas. In:_____. *Tratado de Psiquiatria*. Barcelona, Ancora, 1995, p. 373-434.

GALLEGOS K. V.. et al. . Substance abuse among health professionals. *Md Med J*; 37(3):191-7. 1988.

GINTZLER, A. R.; CHAKRABARTI S. Opioid tolerance and the Emergence of New Opioid Receptor-Coupled Signaling. *Molecular Neurobiology*, USA, v. 21, n. 1-2, p.21-33, Feb, 2000.

GOODMAN; GILMAN'S. *The pharmacological basis of therapeutics* , 11ª ed., Editora McGraw-Hill, 2007.

HUGHES, P. H. et al. Prevalence of substance use among US physicians. *JAMA*, USAI v. 267, n. 17, p. 2333-9, May, 1992.

IRVIN J. E, et al. Efficacy of relapse prevention: a meta-analytic review. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. USA. v. 4, n. 67, p. 563-570, Aug., 1999.

KANDEL, E. R. et al. *Principles of Neural Science*. 4ª ed. New York, USA: McGraw-Hill, Inc., 2000.

KAPLAN, H. I; SADOCK, B.J. *Tratado de Psiquiatria*. Porto Alegre, 1999.

KENNA, G. A. et al. Pharmacotherapy of Dual Substance Abuse and Dependence. *CNS Drugs*, New Zealand, v. 21, n. 3, p.213-237, 2007.

KLEBER H. D. Opioids: detoxification. In:_____. *Textbook of Substance Abuse Treatment*. Washington: American Psychiatry Press; 1994.

KLOCGETHER-RADKE, A. P., F. W. Sertürner and the discovery of morphine. 200 years of pain therapy with opioids. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* Germany v.37, n. 5, p. 244-9, May, 2002.

KOSTEN, T. R.; GEORGE, T. P. The Neurobiology of opioid dependences. implications for treatment. *Science & Practice Perspectives* , USA, v. 1, n. 1, p.13-20, July, 2002.

LEJOYEUX M, et al. Psychiatriques induits par les conduites de dépendance autres que l'alcool. *L'Encephale.* 2000.

LU, L. et al. Drug Abuse in China: past, present and future. *Cell Mol Neurobiol*, USA, v. 28, n. 4, p.479-490, June, 2008.

LYVERS, M. Loss of Control in Alcoholism and Drug Addiction: A Neuroscientific Interpretation. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, v. 8, n.2 p.225-249, May, 2000.

MARTIN P. R, HUBBARD J. R. Substance-related Disorders. In:_____. . *Diagnosis & Treatment in Psychiatry.* New York: McGraw Hill; 2000.

MARTINDALE. *The Complete Drug Reference*, 35^a ed. The Pharmaceutical Press, 2007.

MAYET S., et al. Psychosocial treatment for opiate abuse and dependence. In: _____. *Cochrane Database of Systematic Reviews* , UK ,2004.

MCAULIFFE W. E. et al. Risk factors in drug impairment in random samples of physicians and medical students. *Int J Addict* USA, v. 22, n. 9, p. 825-41, Sept.,1987.

MONTOYA, I. D; VOCCI, F. Novel Medications to Treat Addictive Disorders. *Curr Psychiatry Rep.*USA, v. 10, n. 5, p. 392-398, Oct., 2008.

MURPHREE, H. B. Analgésicos e narcóticos: Analgésicos sintéticos. In:_____. *Drill-farmacologia Médica*, México, Farmacologia, 6^a ed. Elsevier Editora LTDA, 1969.

OLIVEIRA, R. D. W.; NAKAMURA-PALACIOS, E. M. Haloperidol Increases the Disruptive Effect of Alcohol on Spatial Memory in Rats: a Dopaminergic Modulation in the Medial Prefrontal Cortex. *Psychopharmacology*, Berlin, v. 170, n. 1, p.51-61, Oct, 2003.

OLIVEIRA, R. W. D. *Envolvimento do Córtex Pré-Frontal Medial nos Pre juízo s de Memória Operacional Espacial Produzidos pelo Álcool: Possível Modulação do Sistema Dopaminérgico.* 2001. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Espírito santo Vitória, 2001.

_____. *Relações entre Funções Cognitivas Pré-Frontais e Alcoolismo: Dependência , Compulsão e Recaídas*. 2004. Tese (Doutorado). Universidade Federal do Espírito santo Vitória, 2004.

RANG H. P. et al. *Farmacologia..* Guanabara–Koogan; Rio de Janeiro. 2007.

SCIVOLETTO S.; ANDRADE A. G. Tratamento Farmacológico das dependências. In: _____. *Drogas: atualização em prevenção e tratamento- curso de treinamento em drogas para países africanos de língua portuguesa*. São Paulo. 1993. p. 107-32.

SCHOTTENFELD, R. S, et al. Thrice-weekly versus daily buprenorphine maintenance. *Biol Psychiatry*. USA, v. 47, n. 12, p.1072-9, June, 2000.

STIMMEL, B.; KREEK M. J. Neurobiology of Addictive Behaviors and Its Relationship to Methadone Maintenance. *The Mount Sinal Journal of Medicine*. New York, v. 67, n. 5, p. 375-380, Oct./Nov, 2000.

SUPERA: *Sistema para Detecção do Uso Abusivo e Dependência de Substâncias Psicoativas: Encaminhamento, Intervenção Breve, Reinserção Social e Acompanhamento: Módulo 2 - Efeitos de substâncias psicoativas no organismo*. Brasília: Secretaria Nacional Antidrogas, 2006.

TALBOTT G. D. et al. The Medical Association of Georgia's Impaired Physicians Program. Review of the first 1000 physicians: analysis of specialty. *JAMA*. USA, v. 257, n. 21, p. 2927-30, June., 1987.

TRUJILLO, K. A. The neurobiology of opiate tolerance, dependence and sensitization: mechanisms of NMDA receptor-dependent synaptic plasticity. *Neurotox Resource*, USA, v. 4, n. 4, p.373-91, June., 2002.

VOLKOW, N. D. et al. Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: Insight from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem*, USA, v. 78, n. 3, p.610-624, Nov., 2002.

WALSH, S. L. et al. Evaluation of the effects of lofexidine and clonidine on naloxone-precipitated withdraw in opioid-dependent humans. *Addiction*. England, v. 98, n.4 , p. 427-439, Apr., 2003

WINICK C. A theory of drug dependence based on role, access to, and attitudes towards drugs. *NIDA Res Monogr*, USA, v. 30, , p. 225-35, Mar. 1980.

WOODY G. E. et al. . Psychotherapy in community methadone programs: a validation study. *Am J Psychiatry*. USA.1995.

WRIGHT C. 4th. Physician addiction to pharmaceuticals: Personal history, practice setting, access to drugs, and recovery. *MD Med J*. Baltimore, v. 39, n. 11, p. 1021-5, Nov, 1990.

ZIMMERMANN, M. History of pain treatment from 1500 to 1900. *Schmerz*, Germany, v. 21, n. 4, p.297-306, Aug, 2007.