

RETIRADA DE OPIOIDES: uma revisão bibliográfica**OPIOID WITHDRAWAL: a literature review**

DOI:10.34117/bjdv6n9-227

Recebimento dos originais: 08/08/2020

Aceitação para publicação: 10/09/2020

Andressa Piva de Melo

Acadêmica de Medicina

Instituição: Unicesumar, Maringá – PR

Endereço: Avenida Guedner, 1610. Maringá, PR

E-mail: andressapivam@gmail.com

Yásmin Wakiko Higaki Fujii

Acadêmica de Medicina

Instituição: Unicesumar, Maringá – PR

Endereço: Avenida Guedner, 1610. Maringá, PR

E-mail: yasminhfujii@gmail.com

Marcel Pereira Rangel

Doutor em Ciências Farmacêuticas - UEM

Instituição: Unicesumar, Maringá – PR

Endereço: Avenida Guedner, 1610. Maringá, PR

E-mail: marcelprangel@gmail.com

Fernanda Shizue Nishida

Doutora em Ciências EEUSP

Insituição: Unicesumar; Instituto Cesumar de Ciência Tecnologia e Inovação

Endereço: Avenida Guedner, 1610. Maringá, PR

E-mail: fernanda_nishida@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: Os opioides são substâncias úteis no tratamento da dor crônica por conta de seus efeitos analgésicos e depressores do sistema nervoso. Entretanto, a ativação crônica de seus receptores leva ao transtorno de dependência, comprometendo a saúde e o relacionamento social. Essa questão é um desafio ao profissional de saúde e, por este motivo, o presente estudo tem o objetivo de realizar uma coleta de dados sistematizada, análise reflexiva e atualizações a respeito do uso de opioides e as alternativas para a atenuação de seus efeitos relacionados a tolerância e vício no mundo. Métodos: Trata-se de uma revisão de literatura sobre o tratamento assistido por medicação de opioides utilizando a base de dados PubMed e Scielo. Essa pesquisa também utilizou a revista brasileira de psiquiatria e livros sobre o tema. Resultados: No Brasil, os dados epidemiológicos são escassos, porém sabe-se que existe um alto consumo de analgésicos opioides. Após a revisão ficou constatado que é necessária a retirada supervisionada dos opioides envolvendo medicamentos com segurança. Conclusão: Tanto a metadona quanto a buprenorfina são úteis no tratamento da síndrome de abstinência de opioides pois diminuem os sintomas de desejo e abstinência, além de impedir a ação de outros opioides. São necessárias mais pesquisas e estudos clínicos para avaliar essas terapias e demonstrar a viabilidade para a implementação em ambientes clínicos no Brasil.

Palavras-chave: Tratamento Assistido por Medicação de opioide, metadona, buprenorfina, naloxona, naltrexona.

ABSTRACT

Although opioids are useful for treating chronic pain due to producing analgesic as well as central nervous system depression effects, chronic activation of opioid receptors lead to dependence disorder, thus affecting individual's health and social relationships. Dependence caused by opioid abuse is a challenge to health-care professionals. For this reason, this study aims at carrying out systematic data collection review, reflexive analysis, and up-to-date data review on the use of opioids, in addition to seeking alternatives for mitigating tolerance and addiction-related effects worldwide. In Brazil, there is insufficient epidemiological data; however, it is a well-known fact today that opioid analgesic drug use is high; the highest in South America. After the review, it remained clear that supervised withdrawal of opioids involving safe medications is necessary. In this sense, both methadone and buprenorphine are useful in the treatment of opioid withdrawal syndrome, decrease the symptoms of desire and withdrawal, in addition to preventing the action of other opioids.

Keywords: Opioid Medication Assisted treatment, methadone, buprenorphine, naloxone, naltrexone.

1 INTRODUÇÃO

O ópio é extraído da papoula, nome popular do *Papaver somniferum*, uma das muitas espécies da família das Papaveráceas, o termo opioide foi proposto por Acheson para designar as substâncias com ação semelhante à da morfina, porém com estrutura química diferente. Contudo, o conceito de opioide evoluiu e passou a incluir todas as substâncias naturais, semi-sintéticas ou sintéticas que reagem com os receptores opioides, quer como agonista ou como antagonista (Martin, 1983).

Os opioides, possuem receptores (μ , Kappa e Delta) espalhados por todo o sistema nervoso central, deste modo, apresentam distintos efeitos dependendo do tipo de receptor ativado ou inibido, possuindo efeitos desde analgésicos e depressores do sistema nervoso central, até podendo causar euforia. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 2014, cerca de 70 mil pessoas morrem por ano por overdose de opioides. Sendo que, nos EUA, em 2010, estima-se que 16.651 pessoas morreram devido à prescrição de remédios preparados com ópio. Além disto, de acordo com a OMS, apenas 10% de 15 milhões de pessoas que sofrem de dependência opiácea recebem tratamento. No Brasil o uso mais comum deste medicamento é para dor crônica e, segundo os dados da Agência Nacional de Saúde (Anvisa, 2015), o número de prescrições médicas de opiáceos vendidos entre 2009 e 2015 no Brasil teve um salto de 465%, aumentando de 8,28 a 44,25 a cada 1000 pessoas em um período de 6 anos (KRAWCZYK et al., 2018).

Devido ao aumento no consumo de opioides no Brasil, é necessário não só conhecer os benefícios dos opioides, mas também compreender o risco do uso contínuo, que pode levar a dependência e síndromes de abstinências severas, sendo comumente associado a morbimortalidade. Portanto, a adoção de algumas medidas pode auxiliar no uso seguro dos opioides e contribuir para a redução de danos. Frente a isto, o uso seguro de opioides necessita de cuidados com a titulação, ajustes individuais, bem como sua redução gradual (COLUZZI et al., 2016). Além disto, existem drogas com efeitos agonistas (buprenorfina e metadona) ou antagonistas (naloxona e naltrexona) dos opioides que amenizam o potencial abuso.

Deste modo, o presente estudo teve como objetivo revisar a farmacoterapia a fim de estabelecer os benefícios e malefícios na utilização destes medicamentos bem como os efeitos da sua retirada. No entanto, essa revisão não pretende esgotar o assunto, já que os dados estão sujeitos a mudanças na medida em que avançam o conhecimento científico.

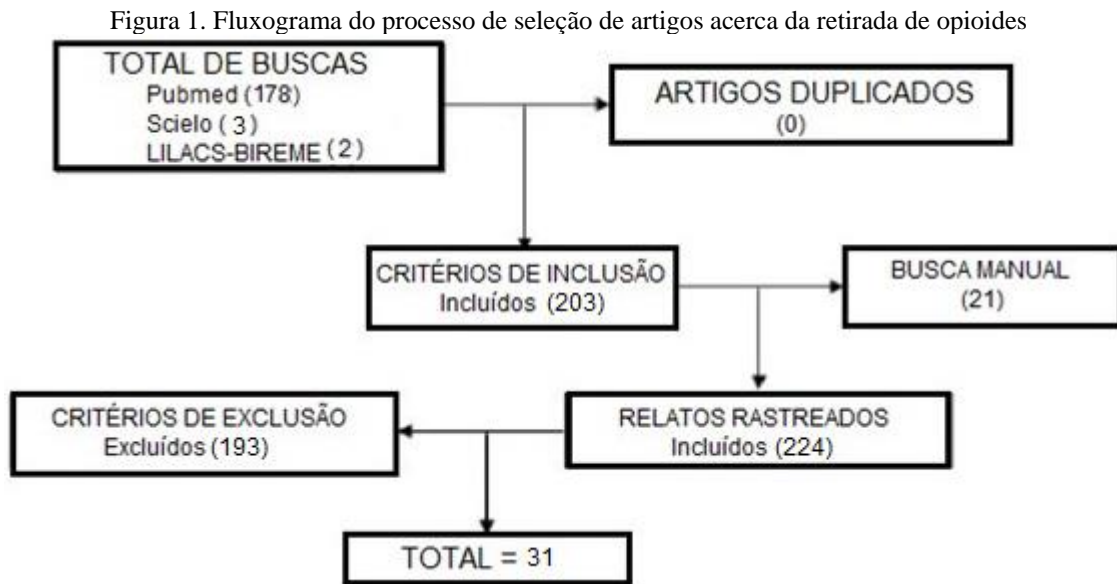
2 MÉTODOS

A presente revisão de literatura foi elaborada segundo as recomendações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). (MOHER, et al.; 2009). A pesquisa incluiu ensaios clínicos randomizados publicados a partir do ano de 1990 nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram utilizadas as bases de dados LILACS-BIREME (Base de Dados da Literatura Latino-Americana em Ciência da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (mantido pela National Library of Medicine). O período de busca foi entre Janeiro de 2019 e Janeiro de 2020.

Nesta revisão foram incluídos o diagnóstico do transtorno de dependência de opioides pelo DSM-V, bem como definições de dependência e tolerância. Os dados de ensaios clínicos foram extraídos de alguns artigos e categorizados em cada medicamento. Durante a busca de informações foram excluídos os artigos com duplicidade ou que não se enquadrassem ao objetivo proposto.

3 RESULTADOS

Na busca sistemática foram localizados 203 artigos, sendo 193 excluídos por serem resultados que não se enquadram nos critérios de seleção. Pela busca manual, foram encontrados e incluídos 21 artigos, resultando em 224 estudos, dos quais foram desconsiderados 193 pelos critérios de exclusão. No final do processo, restaram 31 artigos. Para a representação dos resultados, utilizou-se o fluxograma do método PRISMA, conforme figura 1.



Após a análise dos artigos foi montado uma tabela para analisar as principais discussões frente ao uso dos medicamentos na retirada dos opioides, os resultados estão dispostos na Tabela 1.

Tabela 1 – Resumo das substâncias utilizadas na retirada de opioides

Autor	Ano	Substância	Principais evidências encontradas	Conclusões
PERES et al	2010	Naloxona	Início de ação após 2 minutos e meia vida de 1,5 hora	Útil em situações emergenciais
ZAMANI et al	2020	Naloxona	Utilizado na reversão da depressão respiratória induzida por opioides	Eficaz em situações de depressão respiratória induzida por opioides
BRUNTON et al. MARTINS et al.	2012 2013	Naloxona	Forma sublingual não está disponível no Brasil	Utiliza-se 0,4 mg endovenoso
OSTELER et al	2019	Naltrexona	Possui duração de ação longa, maior potência e mais disponibilidade oral do que a Naloxona	Efetivo em tratamentos a longo prazo
BALTIERI et al BRUNTON et al	2004 2012	Naltrexona	Antagonista opioide que se liga aos receptores e bloqueia os efeitos, não pode administrar junto com opioides.	É usada em transtorno do uso de opioide. Não usa-se acima da dose de 300 mg.
SHI et al	2018	Naltrexona	A utilização de liberação prolongada diminuiu a resposta	Diminuiu os sintomas de abstinência

			neural do núcleo accumbens e do córtex orbitofrontal	
MARTINS et al	2013	Metadona	Uso oral	Tratamento da síndrome de abstinência dos opioides
KRAYCHETE et al	2013	Metadona	Primeira escolha para pacientes grávidas. Deve ser iniciada em dose inferior a 40 mg.	Seguro para uso em gestantes
OSTERLE et al	2019	Metadona	Dose terapêutica de 80 mg a 100 mg por dia	Quando tomada conforme prescrita, possui perfil de segurança mais alto do que as outras opções
BALTIERI et al	2004	Buprenorfina	Faz bloqueio parcial do receptor opioide, que depende da dose utilizada, e geralmente é associado a Naloxona	Efeito pode ser controlado pela dose administrada
OSTERLE et al	2019	Buprenorfina	Suprime sintomas de abstinência, é bem tolerada e segura.	Pode ser usada em gestantes e maiores de 16 anos para o alívio da dor.
KRAFT et al	2017	Buprenorfina	O tratamento via sublingual em bebês com síndrome de abstinência de opioides resultou em menor duração de tratamento e menor tempo de internação	Útil em bebês que foram expostos a opioides intraútero e desenvolveram síndrome de abstinência neonatal
AHMADI et al	2018	Buprenorfina	O uso de dose única sublingual em pacientes com transtorno de uso de opioides reduziu o desejo durante a síndrome de abstinência	Evidências de resultados em pacientes com transtorno de uso de opioides

4 DESENVOLVIMENTO

O termo opioide é atribuído a qualquer substância, tanto endógena ou sintética, que apresente, em um grau variado, propriedades semelhantes à morfina (BALTIERI et al., 2004). Essas substâncias agem como agonistas dos receptores opioides $M\mu$, kappa, delta acoplados a proteína G

situadas em diversas áreas do sistema nervoso central. São utilizados no tratamento de dor agudas e crônicas, em pós-operatório, em queimados e politraumatizados (PEREIRA, 2016), devido seu alto poder analgésico pela ativação do receptor $M\mu$. No entanto, suas poderosas propriedades recompensadoras podem levar ao vício, fazendo com que o usuário desenvolva tolerância e dependência (BICCA et al., 2012). Tolerância refere-se à redução do efeito após administração prolongada de medicamentos que resulta em uma perda da potência do fármaco (CAHILL et al., 2016), sendo necessário o aumento da dose para alcançar o efeito desejado. E segundo Baltieri (2004), a dependência ocorre quando da cessação ou marcada redução do opioide levando a sinais e sintomas da abstinência, portanto, o desafio científico é manter a potência analgésica, limitando o desenvolvimento de tolerância e dependência (FIELDS et al., 2015).

O transtorno por uso de opioides é causado por reações psicológicas e fisiológicas frente a interrupção ou redução abrupta do fármaco, sendo um padrão indesejável que leva a danos clínicos significativos. Segundo o DSM-V leva a sintomas como alteração de humor, de sono, náuseas ou vômitos, lacrimejamento, midríase, dores musculares ou febre associadas a retirada do opioide são critérios diagnósticos da abstinência do medicamento (SADOCK, 2017). A síndrome da dependência apresenta um significativo impacto tanto na mortalidade quanto na morbidade. “De 2013 a 2017, o número de mortes por overdose de opióides (mortes por opióides) nos Estados Unidos aumentou 90%, de 25.052 para 47.600.” (GLADDEN et al, 2019).

Os fatores de risco para dependência entre pacientes em tratamento com opioides são: jovens; dor crônica após acidente automobilístico; múltiplas regiões dolorosas; antecedente de uso de drogas ilícitas; depressão, doença psiquiátrica; uso de medicamento psicotrópico; dependência de tabaco; dose maior; maior tempo de uso; uso de álcool e uso por familiar (KAHAN et al., 2012). Há relação inversa entre idade e diagnóstico de abuso. O efeito da desordem do uso de substâncias é especialmente forte (CHOU et al., 2009).

Devido a isto, há um conjunto de tratamentos que podem reduzir a dependência dessas drogas gerando um impacto nas perspectivas do ponto de vista médico e social (MANCHIKANTI et al., 2007). Entretanto, as estratégias sugeridas são limitadas e incluem a implementação de uma monitorização frequente e intensa, a prescrição de quantidades limitadas e consulta com profissionais que tenham experiência no tratamento da dependência ou problemas psiquiátricos (NALAMACHU, 2012). Para monitorar os pacientes que utilizam opioides em longo prazo, deve-se acompanhar o paciente e avaliar a relação de risco-benefício; estabelecer objetivos da terapêutica, a titulação de dose e o uso adjuvantes; descontinuar ou rotar opioides, se indicado; avaliar tolerância,

hiperalgesia, dependência e abuso; esclarecer ao paciente que a probabilidade de dependência a opioide. (KRAYCHETE et al., 2014).

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. Ao contrário de outras adições a substâncias, o manejo farmacológico de dependência de opioides parece exercer um papel crucial, ao passo que outros métodos têm uma efetividade questionável (WEBSTER; FINE, 2012).

Outra opção é tentar a redução gradual da dose, caso o paciente utiliza doses maiores que o equivalente a 300 mg/dia de morfina, reduzindo, assim, o ciclo de intoxicação e abstinência desses pacientes (VISSERS et al., 2010). A redução deve ser feita com opioides de liberação controlada, reduzindo-se inicialmente, 10% a cada 2 a 4 semanas, e após atingir um terço da dose inicial, a redução deve ser de 5%. A dose ideal será alcançada quando ocorrer manifestação de abstinência ou for atingida uma dose que proporciona analgesia efetiva com sintomas mínimos de abstinência. Pacientes que apresentarem falha com esse tratamento teste após 1 a 3 meses devem ser encaminhados para tratamento com metadona ou buprenorfina (NASCIMENTO et al., 2012).

Sendo assim, a terapia farmacológica inclui o uso de agonistas (buprenorfina ou metadona) ou de um antagonista (naloxona e naltrexona), deste modo, estes medicamentos serão abordados de forma individualizada para analisarmos seus benefícios.

4.1 BUPRENORFINA

A buprenorfina, um agonista parcial dos opioides com um melhor perfil de segurança, foi introduzida na França nos anos 90 e aprovada nos EUA em 2002. (HOFFMAN et al., 2019). É derivado da Tebaína e chega a ser 25 a 50 vezes mais potente que a morfina e por ser parcial, possui atividade limitada e efeito antagônico quando administrada com morfina (BRUNTON, 2012).

A buprenorfina, pode ser administrada pela via sublingual ou parenteral, possui uma meia-vida longa, e tem um risco de abuso potencialmente baixo. Esse bloqueio de receptor parece ser dependente da dose e pode ser superado com doses aumentadas de outros opioides, muito associado a naloxona (BALTIERI et al., 2004).

A alta mortalidade nos Estados Unidos por overdose de opioides levou ao maior acesso de tratamento medicamentoso, dentre eles, a buprenorfina mostrou certa tendência (OLFSON et al.,

2020). Causa analgesia e é usada para tratar a dependência dos opioides, cada 0,3 mg de buprenorfina equivale a 10 mg da morfina (BRUNTON, 2012).

A buprenorfina é recomendada na dose de 8-16 mg/dia. Em geral, a buprenorfina injetável é eficaz - ela suprime os sintomas de abstinência e é bem tolerada e segura. Pode ser utilizada em gestantes, adolescentes maiores de 16 anos e para alívio da dor (OSTERLE et al., 2019).

Em um ensaio clínico, com 63 bebês a termo que foram expostos a opioides no útero e apresentavam sinais da síndrome da abstinência neonatal, o tratamento com buprenorfina sublingual resultou em menor duração do tratamento e menor tempo de internação (KRAFT et al., 2017). Em um estudo com 90 homens dentro dos critérios do DSM-V para transtorno do uso de opioides, 30 receberam uma dose sublingual única de buprenorfina e como resultado houve redução do desejo durante abstinência. (AHMADI et al., 2018).

Uma desvantagem da buprenorfina é ter sido associada a mortes por superdosagem por ela não poder produzir efeitos suficientes em pacientes com altos níveis de dependência física (BALTIERI et al., 2004).

4.2 METADONA

A metadona é um agonista opioide de ação prolongada, tem potencial de aliviar o desejo narcótico, suprimir a síndrome de abstinência e bloquear os efeitos eufóricos associados à heroína (SAMHSA, 2020). Um miligrama de metadona equivale a 2mg de heroína, 4 mg de morfina e 30 mg de codeína (KLEBER, 1994).

O consenso brasileiro para o tratamento da síndrome de abstinência de opioides recomenda que se observem os critérios: midríase, aumento da pressão sistólica em 10 mmHg, aumento da frequência cardíaca em 10 BPM e o conjunto de sintomas (suores, calafrios, bocejos, dores pelo corpo, diarreia, rinorreia e lacrimejamento). A partir dos critérios, utiliza-se a metadona via oral em dose de até 60 mg nas primeiras 24 horas, seguido da redução de 5 mg por dia até a retirada completa. Utiliza-se a clonidina na dose de até 1,2 mg ao dia para evitar sintomas noradrenérgicos da síndrome. (MARTINS et al., 2013, pg 1662)

A metadona é eficaz e é utilizada como a primeira opção para manejo de abstinência de opioides no Brasil. É a primeira escolha para pacientes grávidas e deve ser iniciada em dose inferior a 40 mg. Nos pacientes que recebem tratamento de manutenção, a redução deve ser gradual antes da desintoxicação completa (KRAYCHETE, 2014).

Apesar da controvérsia em dar um potente opioide de ação prolongada, apresenta um perfil de risco de segurança mais alto do que as outras opções se tomada conforme prescrito. Para isto, estudos apontam a dose terapêutica de 80 a 120 mg por dia (OSTERLE et al., 2019).

Dependentes que recebem doses diárias de metadona podem desenvolver tolerância aos efeitos nauseantes, sedativos e depressores respiratórios e cardiovasculares. Além disto, a metadona está associada a síndrome do prolongamento QT (BRUNTON, 2012).

4.3 NALOXONA

A naloxona é um antagonista de receptor opioide inespecífico, apresentando maior afinidade sobre os receptores μ . Tem início de ação após 2 minutos e possui meia-vida de aproximadamente 1,5 hora (PERES et al., 2010). O uso oral da naloxona é limitado devido à absorção e redução da analgesia (KRAYCHETE et al., 2014). Utilizado na depressão respiratória induzida por opioides, mas tem uma meia-vida curta, precipita a retirada em pacientes dependentes e, portanto, a reversão persistente de opioides de ação prolongada deve ser administrada por doses e infusões tituladas (ZAMANI et al., 2020).

Para todos os casos de suspeita de superdosagem de opioides com depressão respiratória e dose, pode ser usada a naloxona no esquema de 0,4 mg endovenoso (BRUNTON, 2012). A naloxona normalmente é associada a buprenorfina na forma de comprimido sublingual, porém ainda não está disponível no Brasil (MARTINS, 2013). No entanto, também foi relatado que o uso dessa combinação pode precipitar estados de abstinência consideravelmente graves (BALTIERI et al., 2004).

4.4 NALTREXONA

A naltrexona é um derivado sinteticamente da papoula do ópio, atua como antagonista, possui uma duração de ação mais longa, maior potência e mais biodisponibilidade oral que a naloxona. É utilizado em paciente em abstinência é relativamente seguro para o tratamento de longo prazo (OSTERLE et al., 2019). Segundo a Ministério da Saúde, (2015) a naltrexona é um antagonista opioide puro, é utilizado para atenuar ou bloquear os efeitos dos opioides. Sua forma de apresentação é comprimida com 50mg em frasco com 30 comprimidos e não está disponível no sistema único de saúde (SUS).

Esse antagonista de opioides atua ligando-se aos receptores de opioides e, dessa forma, bloqueando os efeitos da heroína, metadona, ou opioides exógenos. É um tratamento eficaz, 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. (BALTIERI et al., 2004).

Dada sua forte afinidade, a naltrexona pode deslocar outros opioides do receptor. Os pacientes geralmente precisam esperar 7 a 10 dias após o último uso de opioides de ação curta e 10 a 14 dias após o último uso de opioides de ação prolongada antes de tomar a primeira dose de naltrexona. A naltrexona deve ser iniciada sete dias após a retirada do opioide, tratando-se a síndrome de abstinência com clonidina (KRAYCHETE et al., 2014).

A dose não pode ser usada acima de 300 mg pois pode gerar lesão hepática, além de não poder ser administrada junto com opioides, sendo domente utilizada na desintoxicação para evitar recidiva da dependencia dos opioides (BRUNTON, 2012).

Em um estudo randomizado com 31 mulheres com fibromialgia, as participantes receberam dose baixa de naltrexona. O resultado mostrou que baixas doses de naltrexona tem impacto no controle da dor, é seguro e bem tolerado (YOUNGER et al., 2013).

A naltrexona foi combinada com a cetamina, antidepressivo, em um estudo com pacientes com transtorno depressivo e transtorno por uso de álcool, os resultados mostraram melhora dos sintomas depressivos e redução do desejo do consumo de álcool (YOON et al., 2019).

Adultos com Transtorno de Deficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), experimentaram euforia induzida pelo tratamento com metilfenidato. A euforia foi decorrente do medicamento que ativa receptores μ -opioides. Ao utilizar naltrexona em um ensaio clínico, os indivíduos tiveram os efeitos eufóricos atenuados minimizando o potencial de abuso (SPENCER et al., 2018).

A naltrexona de liberação prolongada foi utilizada em pacientes com transtorno de opioides seguida da avaliação cerebral por ressonância magnética. O resultado demonstrou redução na resposta neural no núcleo accumbens e no córtex orbitofrontal, resultando na diminuição dos sintomas de abstinência (SHI et al., 2018).

4.5 COMPARAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Todos os três medicamentos aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento de transtorno por abuso de opióides (naltrexona, buprenorfina e metadona) parecem oferecer alguma evidência de eficácia. (OSTERLE et al., 2019).

O tratamento com metadona ou buprenorfina / naloxona, é um tratamento seguro e eficaz para o transtorno do uso de opioides que demonstrou reduzir o abuso de opioides e mortalidade (PEARCE et al., 2020). A buprenorfina, ao contrário da metadona, não provoca alterações eletrocardiográficas, tampouco disfunção erétil, cognitiva ou psicomotora. Em uma análise de

custo-efetividade de um ensaio clínico com 570 adultos nos EUA, a buprenorfina-naloxona foi preferível à naltrexona de liberação prolongada para a desintoxicação de opioides (MURPHY et al., 2018).

Pacientes com depressão respiratória induzida por metadona foram randomizados para receber naloxona ou buprenorfina, mostrando que a buprenorfina é superior na reversão da depressão respiratória, porém, há limitação nas observações no estudo, sendo recomendado continuar o uso de naloxona em depressão respiratória. (MEGARBANE et al., 2020). A buprenorfina é mais eficaz em suprimir e controlar os sintomas de abstinência quando comparada a metadona e seu potencial é aumentado ao associar a buprenorfina com a naloxona.

5 CONCLUSÃO

Após a análise dos artigos, fica evidente que a dependência de opioides é um distúrbio crônico recorrente com importantes implicações na saúde pública tanto no seu uso quanto sua retirada, onde os profissionais prescritores devem entender que o uso seguro dos opioides é apenas o primeiro passo do tratamento e deve ser acompanhado continuamente, com análise dos tipos de terapias medicamentosas. Para que isso ocorra, é necessário o tratamento assistido por medicação onde, geralmente começa com a metadona ou a buprenorfina, sendo que a metadona tem um risco maior de overdose letal quando comparado a buprenorfina.

Deste modo, após a análise destes medicamentos, conclui-se que entre os medicamentos analisados, a metadona, buprenorfina-naloxona e a naltrexona podem contribuir no tratamento de dependência de opioides, porém são medicamentos subutilizados.

A metadona tem alta eficácia, sendo utilizada como a primeira linha no Brasil, porém tem mais riscos que a buprenorfina, já essa, tem alto potencial no tratamento de dependência dos opioides e proporciona menor crise de abstinência. A naloxona, por sua rápida ação, é utilizada em tratamento de overdose e depressão respiratória. E a naltrexona, é antagonista de opioides, tem efeito modulador na dor, porém, necessita de um período de abstinência no paciente.

Portanto, frente aos medicamentos, são necessárias mais pesquisas e estudos clínicos para avaliar essas terapias e demonstrar a viabilidade para a implementação e ampliação do uso em ambientes clínicos no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Martin WR - Pharmacology of opioids. *Pharmacol Ver*, 1983;35:283-303
2. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde – Artigo aponta crescimento de 465% no uso de opiáceos no Brasil <https://www.icict.fiocruz.br/content/artigo-aponta-crescimento-de-465-no-uso-de-opi%C3%A1ceos-no-brasil>
3. Noa Krawczyk, M. Claire Greene, Rafaela Zorzaneli e Francisco I. Bastos , 2018 : Tendências crescentes das vendas de opióides sob prescrição no Brasil contemporâneo, 2009–2015 *American Journal of Public Health* 108 , 666_668, <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304341>
4. Coluzzi Flaminia, Taylor Jr. Robert, Pergolizzi Jr. Joseph V., Mattia Consalvo, Raffa Robert B.. Orientação para boa prática clínica para opióides no tratamento da dor: os três "Ts" - titulação (teste), ajustes (individualização), transição (redução gradual). *Rev. Bras. Anestesiol.* [Internet]. 2016 June [cited 2020 July 20] ; 66(3): 310-317. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942016000300310&lng=en. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2014.09.005>.
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009) Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e metanálises: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6 (7): e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
6. BALTIERI, Danilo Antonio, et al. Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2004; 26 (4) 259-69.
7. Pereira, M., Andrade, L., & Takitane, J. (2017). Evolução do uso abusivo de derivados de ópio. *Saúde, Ética & Justiça*, 21(1), 12-17. <https://doi.org/10.11606/issn.2317-2770.v21i1p12-17>
8. AMB (Associação Médica Brasileira). Abuso e dependência dos opióides e opiáceos. Projeto Diretrizes. [BICCA, C. et al.]. São Paulo: Associação Brasileira de Psiquiatria, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, Associação Médica Brasileira, 2012. Disponível em: . Acesso em: 3 Nov 2017
9. Cahill CM, Walwyn W, Taylor AMW, Pradhan AAA, Evans CJ. Allostatic Mechanisms of Opioid Tolerance Beyond Desensitization and Downregulation. *Trends Pharmacol Sci.* 2016;37(11):963-976.
10. FIELDS, Howard et al. Understanding opioid reward. *Trends in Neurosciences*, v. 38, n. 4, p.217, april. 2015. (ncbi). <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.01.002>
11. SADOCK, Benjamin James; SADOCK, Virginia Alcott. *Compêndio de psiquiatria*. Porto Alegre: Artmed, 11ª edição, 2017.
12. GLADDEN, R. Matt et al. Changes in opioid-involved overdose deaths by opioid type and presence of benzodiazepines, cocaine, and methamphetamine—25 states, July–December 2017 to January–June 2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 68, n. 34, p. 737, 2019.

13. Kahan M, Wilson L, Mailis-Gagnon A, Srivastava A; National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 2: special populations. *Can Fam Physician*. 2011;57(11):1269-76.
14. Chou R, Fanciullo G, Fine P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009;10(2):113-30.
15. MANCHIKANTI, L. National Drug Control Policy and Prescription Drug Abuse: Facts and Fallacies. *Pain Physician*, Albany, v. 10, p. 399-424, 2007.
16. Nalamachu SR. Opioid rotation in clinical practice. *Adv Ther*. 2012;29(10):849-863.
17. KRAYCHETE, Durval Campos, et al. Recomendações para uso de opioides no Brasil: parte IV. Efeitos adversos de opioides, *Revista Dor*, vol 15, 2014.
18. Webster LR, Fine PG. Revisão e crítica das práticas de rotação de opióides e riscos associados de toxicidade. *Pain Med*. 2012; 13: 562 - 570.
19. Vissers KC, Besse K, Hans G, Devulder J, Morlion B. Opioid rotation in the management of chronic pain: where is the evidence?. *Pain Pract*. 2010;10(2):85-93.
20. Nascimento Daiana Ciléa Honorato, Sakata Rioko Kimiko. Dependência de opioide em pacientes com dor crônica. *Rev. dor [Internet]*. 2011 junho [citado 2020 20 de julho]; 12 (2): 160-165. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132011000200013&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S1806-00132011000200013>.
21. Hoffman KA, Ponce Terashima J, McCarty D. Opioide usam transtorno e tratamento: desafios e oportunidades. *BMC Health Serv Res*. 2019; 19 (1): 884. Publicado 2019 em 25 de novembro. Doi: 10.1186 / s12913-019-4751-4
22. Brunton, L.L. Goodman & Gilman: *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 13ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.
23. Olfson M, Zhang V, Schoenbaum M, King M. Trends in Buprenorphine Treatment in the United States, 2009-2018. *JAMA*. 2020; 323 (3): 276–277. doi: 10.1001 / jama.2019.18913
24. OSTERLE, Tyler S, et al. Tratamento assistido por medicação para transtorno de uso de opioides. *Mayo clinic*, vol 94, 10ª ed, 2072-2086.
25. Kraft WK, Adeniyi-Jones SC, Chervoneva I, et al. Buprenorphine for the Treatment of the Neonatal Abstinence Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2341-2348. doi:10.1056/NEJMoa1614835
26. Ahmadi J, Jahromi MS, Ghahremani D, London ED. Single high-dose buprenorphine for opioid craving during withdrawal. *Trials*. 2018;19(1):675. Published 2018 Dec 10. doi:10.1186/s13063-018-3055-z

27. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) – Methadone. Acessado em 30 de abril de 2020. <https://www.samhsa.gov/medication-assisted-treatment/treatment/methadone>
28. 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.
29. MARTINS, Herlon Saraiva; DAMASCENO, Maria Cecília de Toledo; AWADA, Soraia Barakat. *Pronto-Socorro: Medicina de Emergência*. 3ª edição. Barueri, SP: Manole, 2013.
30. SERRA, André Peres; ASHMAWI, Hazem. Influência da naloxona e metisergida sobre o efeito analgésico do laser em baixa intensidade em modelo experimental de dor. *Revista brasileira de anesthesiologia*, vol 30, no 3. Campinas, 2010.
31. Zamani N, Buckley NA, Hassanian-Moghaddam H. Buprenorfina para reverter a depressão respiratória por overdose de metadona em pacientes dependentes de opioides: um estudo prospectivo randomizado. *Crit Care* . 2020; 24 (1): 44. Publicado em 7 de fevereiro de 2020. Doi: 10.1186 / s13054-020-2740-y
32. Ministério da Saúde – Naltrexona. Atualizada em 23 de novembro de 2015 <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/07/naltrexona--atualizada-em-23-11-2015-.pdf>
33. Younger J, Noor N, McCue R, Mackey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis Rheum*. 2013;65(2):529-538. doi:10.1002/art.37734
34. Yoon G, Petrakis IL, Krystal JH. Association of Combined Naltrexone and Ketamine With Depressive Symptoms in a Case series of Patients With Depression and Alcohol Use Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(3):337-338.
35. Spencer TJ, Bhide P, Zhu J, et al. The Mixed Opioid Receptor Antagonist Naltrexone Mitigates Stimulant-Induced Euphoria: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Naltrexone. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(2):17m11609. doi:10.4088/JCP.17m11609
36. Shi Z, Wang AL, Jagannathan K, et al. Effects of extended-release naltrexone on the brain response to drug-related stimuli in patients with opioid use disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2018;43(4):254-261. doi:10.1503/jpn.170036
37. Pearce LA, Min JE, Piske M, et al. Tratamento com agonista opioide e risco de mortalidade durante overdose de emergência de saúde pública com opioide: estudo de coorte retrospectivo de base populacional. *BMJ* . 2020; 368: m772. Publicado em 31 de março de 2020. doi: 10.1136 / bmj.m772
38. Murphy SM, McCollister KE, Leff JA, et al. Cost-Effectiveness of Buprenorphine-Naloxone Versus Extended-Release Naltrexone to Prevent Opioid Relapse. *Ann Intern Med*. 2019;170(2):90-98. doi:10.7326/M18-0227

39. Mégarbane B, Chevillard L, Vodovar D. Naloxone should remain the appropriate antidote to treat opioid overdose. *Crit Care*. 2020;24(1):173. Published 2020 Apr 28. doi:10.1186/s13054-020-2835-5