

# USO INDEVIDO E DEPENDÊNCIA DE OPIOIDES: DA PREVENÇÃO AO TRATAMENTO

*MISUSE AND DEPENDENCE OF OPIOIDS: FROM PREVENTION TO TREATMENT*

Rafhael S. Leal<sup>1</sup>; Guilherme A. de B. C. de Alencar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico do 11º período do curso de graduação em medicina do UNIFESO, <sup>2</sup>Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

## RESUMO

**Introdução:** O emprego de opioide de maneira correta e monitorada ainda um desafio aos profissionais de saúde. Essas medicações são utilizadas de maneira inadequada por seus efeitos analgésicos e propriedades recompensadoras e sua prescrição excessiva facilitou seu uso indevido ao expor os pacientes ao risco de dependência e overdose, sem melhorar suas condições álgicas. Dessa forma, são necessárias medidas para minimizar os efeitos deletérios do aumento ao acesso aos opioides prescritos, garantindo que a dor seja devidamente abordada. **Objetivo:** primário: Realizar uma revisão de literatura quanto ao uso indiscriminado e a dependência causada pelos opioides; secundário: Revisar as principais medidas que de prevenção e o que há de mais atual no tratamento da dependência em questão. **Métodos:** A execução desta revisão bibliográfica foi fundamentada na seleção de 16 de artigos literários em base de dados como PubMed e Scielo. **Resultados:** O uso indevido e a dependência de analgésicos receitados, heroína e produtos sintéticos requerem estratégias de prevenção universal e direcionada. O tratamento da adição aos opioides engloba farmacoterapias e abordagens psicossociais, além das reduções das prescrições inadequadas, conseguidas através da melhor educação médica e compressão da neurobiologia do vício. **Considerações Finais:** Em decorrência das prescrições excessivas dos opioides, o vício, overdoses e taxas de mortalidade atingiram proporções epidêmicas. Seu uso como modalidade única é fortemente desencorajada e a dor necessita de uma abordagem multidisciplinar, que abrange estratégias de tratamento farmacológico e não farmacológico. Sendo assim, se faz necessário mais pesquisas sobre a dor e o uso abusivo dos opioides, educação médica constante dos prescritores, além do reconhecimento, prevenção e tratamento eficaz contra a dependência à estas drogas.

**Descritores:** Epidemia dos opioides; prevenção e tratamento; uso indevido e abuso dos opioides.

## ABSTRACT

**Introduction:** Correctly monitored opioid use is still a challenge for health professionals. These medications are misused for their analgesic effects and rewarding properties, and their over-prescription has facilitated their misuse by exposing patients to the risk of addiction and overdose without improving their pain conditions. Thus, measures are needed to minimize the deleterious effects of increased access to prescribed opioids, ensuring that the pain is properly addressed. **Objectives:** The aim of this literature review was to cover opioid pharmacology, due to its relevance to the understanding of its analgesic and rewarding effects that lead to misuse, to analyze the epidemiology of the crisis, as well as interventions to treat and prevent opioid abuse. **Methods:** The execution of this literature review was based on the selection of 16 literary articles in databases such as PubMed and SciELO. **Results:** Misuse and dependence on prescription painkillers, heroin and synthetic products require universal and targeted prevention strategies. Treatment of opioid addiction encompasses pharmacotherapies and psychosocial approaches, as well as reductions in the inappropriate prescriptions, achieved through better medical education and compression

of addiction neurobiology. **Final Considerations:** Due to excessive opioid prescriptions, addiction, overdoses and mortality rates reached epidemic proportions. Its use as a single modality is strongly discouraged and pain requires a multidisciplinary approach, which includes pharmacological and non-pharmacological treatment strategies. Therefore, more research is needed on pain and the abuse of opioids, constant medical education from prescribers, in addition to the recognition, prevention and effective treatment against addiction to these drugs.

**Keywords:** opioid epidemic; prevention and treatment; opioid misuse and addiction.

## INTRODUÇÃO

O ópio é fabricado a partir da extração da papoula (*Papaver somniferum*)<sup>1</sup>. Seu uso foi reconhecido como narcótico por Hipócrates em 460 a.C.; em 1803, Friedrich Sertürner sintetizou a morfina, e em 1843, foi descoberto sua administração injetável pelo médico Alexandre Wood<sup>1</sup>. Dessa maneira, o uso do ópio acompanhou o desenvolvimento da civilização<sup>1</sup>.

Os opiáceos são classificados em naturais, substâncias extraídas diretamente do cálice da papoula; semissintéticos, sendo a heroína (diacetilmorfina) o primeiro descrito na literatura médica por Wright, em 1874; e sintéticos<sup>1</sup>. Apesar de os opioides e os opiáceos serem substâncias de origem e estruturas diferentes, eles possuem ações e efeitos clínicos semelhantes<sup>1</sup>. Atuam em receptores opioides específicos pré e pós-sinápticos e geralmente são encontrados no sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal) e no sistema periférico<sup>1</sup>. Os opioides são substâncias fabricadas em laboratório, sintéticas, conhecidos por causar narcose devido sua ação analgésica e hipnótica<sup>1</sup>.

A crise dos opioides foi iniciada pela prescrição excessiva e indiscriminada destas medicações para o tratamento da dor<sup>2</sup>. A junção desses fatores propicia a dependência, overdose e até mesmo óbito, e em algumas vezes sem a obtenção da eficácia analgésica<sup>2</sup>. Desde o final dos anos 90, nos Estados Unidos, a prevalência do uso e abuso de opioides sob prescrição médica aumentou dramaticamente, sendo declarada uma epidemia de overdose no país<sup>3, 4</sup>.

Estima-se 12 a 21 milhões de usuários no mundo inteiro, sendo que três quartos deles usam heroína e 80% dos consumidores são americanos<sup>1</sup>. As vendas dessas medicações

cresceram cerca de 149% em 10 anos. Já no Brasil, um levantamento revelou que 1,3% da população faz uso de opioides e a incidência de heroína é de 0,09%<sup>1</sup>. O país é o maior consumidor de analgésicos opioides da América do Sul<sup>1</sup>. O risco de uso e dependência está limitado a pessoas que desenvolvem dependência após tratamento médico e aos profissionais de saúde que possuem acesso à droga<sup>1</sup>. A taxa do uso nocivo entre médicos é estimada em 4% e a dependência em 22,7%<sup>1</sup>.

Entre os fármacos mais procurados de maneira ilícita estão a oxicodona e a hidrocodona, com maiores proporções que a morfina e fentanil. Em contrapartida, entre usuários de rua, a metadona é a mais vendida<sup>5,7,8</sup>.

Diversos fatores de risco foram implicados na dependência de opioides, e incluem idade entre 18-24 anos, sexo masculino, queixa subjetiva de dor em várias partes do corpo, história anterior de abuso de álcool, Cannabis ou drogas ilícitas, presença de transtornos psiquiátricos, uso de psicotrópicos, aumento do grau de tolerância à dor, antecedente criminal, tabagismo, entre outros<sup>2,5</sup>.

Nas décadas passadas, médicos foram duramente criticados por subtratar a dor<sup>3</sup>. Após ser considerada como o ‘quinto sinal vital’, a abordagem do estímulo alérgico passou a ser agressivamente questionado<sup>3</sup>. Nos primeiros anos desta epidemia, a maior parte das mortes foram causadas pelo uso indevido de analgésicos prescritos, heroína, além dos opioides sintéticos, responsáveis hoje por grande parte dos óbitos, o que reflete a natureza mutável da crise dos opioides<sup>2,3,8</sup>. Diante do exposto, o gerenciamento da dor está em voga, uma vez que os formuladores de políticas de saúde tentam minimizar os efeitos deletérios do aumento ao acesso aos opioides prescritos, garantindo que a dor seja devidamente abordada<sup>3</sup>.

## OBJETIVO

Objetivo primário: Realizar uma revisão de literatura quanto ao uso indiscriminado e a dependência causada pelos opioides, devido o grande impacto negativo nas seguintes esferas: pessoal, social e política. Seguindo com mapeamento epidemiológico dos principais grupos, países e regiões mais prevalentes.

Objetivo secundário: Revisar as principais medidas de prevenção e o que há de mais atual no tratamento da dependência em questão.

## MÉTODOS

A execução desta revisão bibliográfica, foi fundamentada na busca de artigos em base de dados bibliográficos como PubMed e Scielo, utilizando os descritores *epidemia dos opioides; prevenção e tratamento; uso indevido e abuso dos opioides*. Na base de dados PubMed, utilizando os filtros review (revisão), free full text (texto completo grátis), data (2014-2018) e realizados em espécies humanas, foram encontrados 69 artigos. A partir da leitura dos títulos, reduziram-se para 21. A partir da leitura dos resumos, reduziram-se para 15, que foram lidos na íntegra. Desses, foram utilizados 12 artigos. Na base de dados Scielo, foram encontrados 27 artigos. A partir da leitura dos títulos, reduziram-se para 7. A partir da leitura dos resumos, reduziram-se para 5, que foram lidos na íntegra. Desses, foram utilizados 4 artigos

## RESULTADO E DISCUSSÃO

A dor é definida como uma sensação ou experiência emocional intolerável, acompanhado de dano tecidual real ou potencial<sup>6</sup>. Ela pode ser aguda, com duração inferior a 30 dias, ou crônica, que possui duração maior que 30 dias, e é classificada quanto seu mecanismo fisiopatológico: dor nociceptiva, neuropática e mista<sup>6</sup>. A dor nociceptiva acontece quando receptores de dor são ativados após lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares<sup>6</sup>. A dor neuropática decorre de lesão ou disfunção do sistema nervoso<sup>8</sup>. Já o tipo misto, mais

encontrado na prática clínica, é associada à compressão de nervos e raízes, gerando dor neuropática, além de afetar estruturas musculoesqueléticas, causando dor nociceptiva, como ocorre em pacientes com câncer<sup>6</sup>.

Além do mais, a dor pode ser dividida em fisiológica e patológica<sup>9</sup>. A dor fisiológica (aguda, nociceptiva), é um sinal de alerta precoce que geralmente provoca a retirada do reflexo, protegendo o organismo de lesões adicionais<sup>9</sup>. Em contrapartida, a dor patológica, presente em processos crônicos, é uma expressão desadaptativa do sistema nervoso, que envolve diversas interações biopsicossociais complexas<sup>9</sup>.

A dor fisiológica é mediada por um sistema sensorial que consiste em neurônios aferentes primários, interneurônios espinhais, tratos ascendentes e áreas supra-espinhais<sup>9</sup>. Os gânglios da raiz trigeminal e dorsal da medula dão origem à fibras A e C (nociceptivas) que irão inervar os tecidos periféricos, como pele, músculos, vísceras<sup>9</sup>. Quando ocorre uma lesão à estes órgãos, nociceptores são sensibilizados ou ativados, gerando abertura de canais de cátions excitatórios na membrana do nociceptor<sup>9</sup>.

Com a abertura destes canais, correntes despolarizantes e potenciais de ação são produzidos e conduzidos ao axônio sensorial até o corno dorsal da medula espinhal<sup>9</sup>. Posteriormente, esses impulsos são transmitidos aos neurônios espinhais ascendentes, tronco cerebral, tálamo e córtex<sup>9</sup>. Tanto a indução quanto a manutenção da sensibilização central são altamente dependentes do impulso periférico dos nociceptores, o que indica que as intervenções terapêuticas específicas à esses neurônios podem ser eficazes<sup>9</sup>.

Em paralelo à esses eventos excitatórios, ocorrem mecanismos endógenos que combatem a dor<sup>9</sup>. Peptídeos opioides derivados de células imunes podem bloquear à excitação de nociceptores dos tecidos lesionados<sup>9</sup>. Na medula espinhal, os sinais nociceptivos são inibidos pela liberação de peptídeos opioides endógenos, que ativam os receptores nos terminais centrais para reduzir esta liberação excitatória<sup>9</sup>.

A abertura dos canais pós-sinápticos de K<sup>+</sup> ou CL pelos opioides evoca potenciais inibitórios

de hiperpolarização nos neurônios do corno dorsal da medula<sup>9</sup>. Outras vias inibitórias, como a noradrenérgica e serotoninérgica, também são ativadas<sup>9</sup>. Com isso, ocorre interação central de sinais excitatórios, inibitórios, fatores cognitivos, emocionais e também ambientais, que resultam na percepção do estímulo algico<sup>9</sup>. Quando este equilíbrio entre fatores neuronais, psicológicos e sociais fica comprometido, a dor crônica pode se desenvolver<sup>9</sup>.

A dor patológica está associada a diversas adaptações do sistema nervoso, endócrino e imunológico<sup>9</sup>. Através de inúmeros experimentos, verificou-se a associação do processo inflamatório com lesão nervosa, em que investigações evidenciaram uma regulação positiva de receptores e peptídeos opioides na medula espinhal, que podem mediar efeitos antinociceptivos<sup>9</sup>.

Os peptídeos opioides endógenos são derivados dos precursores pró-opiomelanocortina (codificando beta-endorfina), proencefalina (codificando Met-encefalina e Leu-encefalina) e prodinorfina (codificando dinorfina)<sup>9</sup>. A beta-endorfina e as encefalinas são agentes antinociceptivos que atuam nos receptores opioides mu e delta, enquanto as dinorfina podem provocar efeitos pró e antinociceptivos via receptores Nmetil-D-aspartato e receptores kappa-opioides, respectivamente<sup>9</sup>. Eles são expressos em todo o sistema nervoso central e periférico, nos tecidos neuroendócrino e imunológico, e suas interações foram estudadas no que se diz respeito à geração de analgesia<sup>9</sup>.

Descobertas recentes demonstraram que o tecido periférico inflamado induz uma regulação positiva dos receptores opioides e de seus mRNAs nos neurônios presentes nos gânglios da raiz nervosa trigeminal e dorsal<sup>9</sup>. Constatou que a barreira perineural foi rompida e o transporte axonal de receptores opioides nestes neurônios foi aumentado, facilitando assim o acesso dos agonistas opioides nestes receptores<sup>9</sup>.

Esses eventos foram relacionados à vários mediadores que estão aumentados no processo inflamatório, como bradicinina, fator de crescimento nervoso, além das prostaglandinas<sup>9</sup>.

Além disso, demonstrou-se que o acoplamento de proteína G dos receptores opioides foi aumentado, e que o baixo pH observado na inflamação, aumentou a eficácia do agonista opioide *in vitro*<sup>9</sup>.

Dessa forma, a lesão tecidual ou nervosa é um pré-requisito para gerar aumento da expressão, do transporte axonal, da sinalização e acessibilidade dos receptores opioides nos neurônios da medula espinhal, auxiliando os efeitos opioides periféricos<sup>9</sup>. O significado clínico desses experimentos foi confirmado ao se demonstrar que pacientes com inflamação articular expressam peptídeos e receptores opioides em células imunes e nos terminais nervosos sensoriais do tecido sinovial<sup>9</sup>.

Os opioides constituem as drogas de escolha para o tratamento do processo algico, pois são fármacos analgésicos potentes e possuem eficácia terapêutica para o manejo de dores agudas e crônicas<sup>1,6</sup>. Essas medicações exercem seu efeito farmacológico ao atuarem no sistema opioide endógeno, onde agem como agonistas em três principais receptores no sistema nervoso: mu (MOR), kappa (KOR) e delta (DOR)<sup>1,2,3,9,10</sup>. Também foram propostos receptores adicionais, como sigma, epsilon e orphanin, porém, não são considerados receptores “clássicos”<sup>9</sup>.

Esses receptores pertencem ao subgrupo de receptores transmembrana acoplados à proteína G, distribuídos pelo sistema nervoso central, medula espinhal, pele e trato gastrointestinal<sup>9,10</sup>. Eles medeiam a analgesia, porém, apresentam efeitos colaterais diferentes devido sua expressão regional variável e atividade funcional em diferentes partes dos sistemas de órgãos centrais e periféricos<sup>3,9,10</sup>.

De acordo com a expressão dos receptores opioides em todos os níveis do neuroeixo, os agonistas podem efetivamente impedir a dor clínica após infusão periférica, neuroaxial ou sistêmica<sup>9</sup>. Devido suas propriedades analgésicas e eufóricas, esforços para produzir um agente que possa gerar analgesia sem potencial de abuso não foram bem-sucedidos<sup>3</sup>.

A ação agonista dos receptores MOR são responsáveis pelos efeitos gratificantes,

analgésia, sedação, náusea e constipação dos opioides<sup>2,3,9,10</sup>. Esses receptores também estão altamente distribuídos em áreas que fazem parte das redes de dor e recompensa<sup>2,9,10</sup>. Ainda estão localizados em regiões que regulam as emoções, em que a exposição prolongada aos opioides frequentemente está associada à depressão e ansiedade<sup>2,9,10</sup>.

Além disso, os receptores mu também se encontram em regiões do tronco cerebral que regulam a respiração; lá, estes agonistas inibem o disparo neuronal, gerando depressão respiratória, que é a principal causa de morte por overdose de opioides<sup>2,3,9,10</sup>. A maioria destes efeitos são desencadeados no sistema nervoso central, enquanto a constipação é mediada pelos receptores opioides no plexo mioentérico do trato intestinal<sup>9</sup>.

Os receptores MOR foram os primeiros a serem descobertos, e através da sua ação em gerar euforia, são primordiais para os circuitos cerebrais de recompensa, desempenhando um papel importante no comportamento direcionado aos objetivos, como a atitude de busca de drogas pelo prazer<sup>10</sup>. À medida que o vício em opioides se torna grave, ocorre comprometimento da cognição, que leva esses indivíduos a tomar más decisões, transferindo comportamentos direcionados à objetos para comportamentos habituais, como desejo e busca repetida pela droga<sup>10</sup>.

Estudos recentes sugerem que, à medida que a tolerância se desenvolve, surge a busca compulsiva por mais opioides; como consequência, a homeostasia dos circuitos de recompensa neuronal e a capacidade social destes indivíduos fica comprometida<sup>10</sup>.

Os agonistas kappa induzem disforia, sedação, diurese e são responsáveis por efeitos anti-recompensa<sup>2,9,10</sup>. Exposições prolongadas à estes drogas alteram os circuitos de recompensa e podem melhorar a função do receptor KOR, promovendo recaída da dependência aos opioides<sup>10</sup>. Já os receptores delta contribuem para o processo de ansiólise ao se ligarem às encefalinas do sistema nervoso central, o que pode reduzir os níveis de ansiedade e atenuar sintomas depressivos<sup>9,10</sup>.

Diante do exposto, os opioides são realmente eficazes no tratamento da dor. Entretanto, com seus efeitos analgésicos, a tolerância se desenvolve rapidamente e os pacientes precisaram de doses cada vez mais altas, aumentando assim o risco de dependência, depressão respiratória e overdose<sup>2</sup>. Além disso, acredita-se que eles podem resultar em hiperalgesia, exacerbando em vez de aliviar a dor<sup>2,9</sup>.

A crise dos opioides gerou diversas medidas que incentivaram maior cautela em sua prescrição<sup>2</sup>. É por isso que o tratamento farmacológico do estímulo nociceptivo continua sendo um grande desafio da medicina, em que a falta de conhecimentos fundamentais sobre o seu manejo, aliado ao amplo uso indevido de medicamentos analgésicos, contribuíram para à epidemia dos opioides<sup>9</sup>.

À Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs um sistema de escadas para o tratamento da dor, lançado em 1986, e baseia-se na gravidade da dor segundo os próprios pacientes<sup>1,6</sup>. Estudos comprovam que, com o uso da escada analgésica da OMS, 90% dos pacientes obtém alívio adequado do processo algico<sup>1</sup>.

Com o auxílio de escalas da dor, consegue-se avaliar seu tipo e intensidade, explorando seus diversos aspectos quantitativos e qualitativos<sup>6</sup>. A escala visual analógica (EVA) é o melhor parâmetro de avaliação de sua intensidade, onde solicita-se para o paciente descrever a intensidade de seus sintomas em uma escala de 0 a 10, em que o zero corresponde a ausência de dor, enquanto o 10, a pior sensação imaginável<sup>6</sup>. Já a escala de dor *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs – LANSS*, consegue distinguir através da exploração dos aspectos qualitativos e sensitivos, as dores nociceptivas, neuropática ou mista<sup>6</sup>.

O primeiro degrau da escala proposta pela OMS serve para o tratamento da dor leve, e consiste na utilização de anti-inflamatórios não-hormonais (AINES) e analgésicos comuns, como a dipirona e o paracetamol<sup>1</sup>. Geralmente, as dores nociceptivas respondem bem à estas medicações<sup>1,6</sup>. A dor neuropática responde pobremente aos analgésicos usuais, sendo

recomendado medicações adjuvantes, como antidepressivos e anticonvulsivantes<sup>1,6</sup>.

Para dores consideradas leves a moderadas, utiliza-se o segundo degrau, que inclui a soma dos anti-inflamatórios não-hormonais (AINES) há um opioide fraco, como a codeína e o tramadol<sup>1</sup>. O terceiro degrau substitui o opioide fraco por um forte, como a morfina, metadona, oxicodona, buprenorfina e fentanil, exigido para o controle de dores moderadas a grave<sup>1</sup>.

Para aqueles pacientes que não respondem à terapia medicamentosa ou não toleram seus efeitos colaterais, foi criado o quarto degrau, intitulado de “intervencionista”, composta por bloqueios regionais, opioides fortes e terapias adjuvantes<sup>1,6,7</sup>. Portanto, o tratamento da dor continua sendo um grande desafio na medicina clínica e na saúde pública. Menos da metade dos pacientes que são submetidos à cirurgia referem alívio adequado da dor no pós-operatório<sup>1,6</sup>.

O emprego dos opioides é indiscutível na prática clínica, sendo as drogas de escolha para o tratamento da dor aguda pós-operatória, para indivíduos com grandes queimaduras, politraumatizados ou com dores crônicas<sup>1</sup>. Essas medicações são analgésicos potentes e de boa eficácia no tratamento prolongado de pacientes oncológicos, com dor mista ou neuropática, sendo superiores à antidepressivos tricíclicos e AINES<sup>6</sup>. Porém, seu uso prolongado, independente da potência, não é recomendado em pacientes com dores nociceptivas, como por exemplo indivíduos com osteoporose, artrite reumatoide e lombalgia, pois, além dos efeitos adversos, como retenção urinária, constipação e sonolência, não foi demonstrado eficácia nessa população<sup>6</sup>.

As indicações do uso de opioides para dores nociceptivas, como na osteoporose, deve ser reservado em situações de agudização, por curto período, quando estes pacientes forem refratários aos demais medicamentos previstos nos Degraus do Tratamento da Dor da OMS<sup>6</sup>. Além disso, o tempo de tratamento irá variar de acordo com a necessidade de cada paciente, em que à ausência de efeitos analgésico nas doses máximas toleradas ou a presença de efeitos

colaterais incontroláveis são critérios para À interrupção da medicação<sup>6</sup>. Será, portanto, considerado bem-sucedido o tratamento, aquele que conseguir reduzir pelo menos 50% do escore de dor na escala EVA<sup>6</sup>.

Para determinar a dose ideal da substância empregada, deve-se utilizar o método de titulação, que consiste em administrar a menor dose recomendada e aumentá-la gradativamente até à obtenção do efeito analgésico efetivo, com efeitos adversos toleráveis<sup>7</sup>. No período inicial de titulação, utiliza-se opioides de curta ação, que serão convertidos às formulações de longa ação quando a dose efetiva for atingida, com o intuito de reduzir à intensidade do estímulo alérgico<sup>7</sup>.

Outro método utilizado na prática é a rotação de opioides, implicada quando o paciente experimenta uma diminuição em sua eficácia terapêutica, ou quando à analgesia impõe efeitos adversos que diminuem a qualidade de vida daquele paciente<sup>7</sup>. Infelizmente, a incidência desta importante prática varia em torno de 15 a 40%<sup>7</sup>. A utilização desta prática pode reduzir os efeitos adversos ou aliviar a dor de forma adequada em 50 a 70% dos pacientes, e envolve fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos, como o aumento do metabolismo do fármaco ou a redução da sensibilização do receptor para o opioide<sup>7</sup>.

Além disso, pode-se mudar a via de administração do fármaco, técnica conhecida como equianalgesia<sup>7</sup>. Neste método, leva-se em consideração as diferentes vias de administração, que implicam em adequação da dose e do tempo de emprego do opioide<sup>7</sup>.

A evidência dos benefícios dos opioides no tratamento da dor tem crescido, e em conjunto com as prescrições excessivas e seu uso indevido, 18 a 41% dos pacientes que recebem derivados opioides para o tratamento da dor evoluem para o abuso da substância<sup>1,2,3</sup>. O manejo moderno da dor depende fortemente de analgésicos opioides prescritos, cujo abuso ou mau uso levou a sérios e agravantes problemas de saúde pública<sup>4</sup>. Com isso, diversos termos são utilizados na literatura para explicar os padrões de uso de opioides prescritos<sup>3</sup>.

Os opióides são mal utilizados por seus efeitos analgésicos e propriedades recompensadoras; pessoas com dependência física ou dependência de opioides também podem usar opioides para evitar sintomas de abstinência<sup>2</sup>. O uso de opioides por seus efeitos recompensadores reflete sua capacidade de aumentar a atividade dos neurônios da dopamina na área tegmentar ventral e gerar a liberação de dopamina no núcleo accumbens<sup>2</sup>. Embora o uso indevido de opióides não resulte necessariamente em dependência, os opióides são altamente viciantes e os riscos aumentam com o uso repetido, doses mais altas e quando injetado<sup>2</sup>.

As definições de abuso, dependência física e uso indevido variam, mas geralmente o uso inadequado de opioides é um termo amplo que captura qualquer emprego fora dos parâmetros de prescrição, seja mal entendimento das instruções, automedicação, além do uso compulsivo devido ao transtorno do uso destas drogas<sup>2,3,9</sup>.

A dependência física dos opioides é distinta do vício e, embora reflitam diferentes processos de neuroadaptação, eles são frequentemente confundidos porque o termo dependência é frequentemente usado para conotar vício<sup>2</sup>. Define-se dependência física como um estado de adaptação que se manifesta por uma síndrome de abstinência quando o uso da droga é interrompido abruptamente, quando há redução rápida de sua dose ou administração de um antagonista, após seu uso à longo prazo<sup>2,3,9</sup>.

Os sinais e sintomas de abstinência surgem nos usuários com a falta da substância, por diminuição ou parada da sua utilização<sup>1</sup>. Isso leva à uma queda do nível sérico do opioide, e em resposta, ocorre uma hiperatividade autonômica e somática<sup>1</sup>. Os sintomas da síndrome de abstinência incluem insônia, câibras, diarreia, náusea, vômito e dores no corpo, além de disforia, ansiedade e irritabilidade<sup>1</sup>. A gravidade desses sintomas varia, dependendo da cronicidade, do medicamento opioide em questão (os sintomas são mais fortes para medicamentos mais potentes e de ação mais curta) e da variabilidade individual<sup>1,2</sup>.

Todos os opioides produzem dependência física clinicamente relevante, mesmo quando

administrados apenas por um período relativamente curto<sup>2,9</sup>. A dependência pode levar à busca de opióides, na tentativa de evitar os sintomas de abstinência, contribuindo para o vício e perpetuando exposições repetidas<sup>2</sup>.

O fenômeno de tolerância descreve que um determinado efeito da droga diminui com a administração repetida da mesma dose, ou que doses crescentes são necessárias para produzir o mesmo efeito<sup>3,9</sup>. Todos os efeitos induzidos pelos opioides, como analgesia, náusea e sedação, estão sujeitos ao desenvolvimento de tolerância<sup>9</sup>.

O vício é diferente da dependência física, ocorrendo em uma pequena parcela de usuários, e é definido como o uso contínuo da droga, apesar das consequências negativas<sup>2,12</sup>. Eles são altamente viciantes pois induzem euforia (reforço positivo) e sua interrupção crônica produz disforia (reforço negativo)<sup>12</sup>. Diversos fatores foram associados à vulnerabilidade ao vício em opioides, e incluem genética, idade de início, ambientes sociais adversos e comorbidades psiquiátricas, como depressão e ansiedade<sup>2</sup>.

A dependência dos opioides envolve processos moleculares associados ao aprendizado, o que ajuda a consolidar comportamentos automáticos em resposta à droga; este fenômeno é conhecido como condicionamento<sup>2</sup>. Indivíduos podem ficar condicionadas aos opioides por causa de seus efeitos gratificantes, ao alívio da dor, para evitar sintomas de abstinência ou disforia<sup>2</sup>. O condicionamento é fortalecido a partir de exposições repetidas à droga, motivando o seu desejo e consumo<sup>2</sup>.

Com a exposição crônica, alterações estruturais e funcionais ocorrem no cérebro, que irão mediar o efeito, o impulso, a recompensa e a motivação<sup>2,10,12</sup>. Além disso, as exposições repetidas também interrompem os circuitos estriatocorticais necessários para o funcionamento do córtex pré-frontal, necessário para a autorregulação<sup>2,10,12</sup>. A ruptura desses circuitos está associada à impulsividade e compulsividade do vício<sup>2,10,12</sup>. Já a interrupção de circuitos na amígdala, que regula emoções e estresse, torna o indivíduo vulnerável à transtornos psíquicos<sup>2,10,12</sup>.

Alterações nos circuitos dopaminérgicos dos gânglios da base, da amígdala estendida e do córtex pré-frontal correspondem aos estágios sequenciais de compulsão ou intoxicação, abstinência e desejo, característicos de todos os transtornos relacionados ao uso de substâncias<sup>2,10</sup>. Em pessoas viciadas em opioides, essas mudanças também persistem por muito tempo após à interrupção do uso de drogas, razão pela qual o tratamento da dependência de opioides requer cuidados contínuos para alcançar a recuperação<sup>2,10</sup>.

Essas drogas são altamente viciantes ao acionarem o sistema de dopamina no cérebro, aumentando seus níveis no núcleo accumbens, ponto crucial para o neurocircuito de recompensa cerebral<sup>10,11</sup>. O córtex pré-frontal contém receptores de dopamina conhecidos como D1 e D2<sup>10,11</sup>. Os receptores D2 possuem uma afinidade 10 a 100 vezes maior para a dopamina do que os receptores D1, sendo ativados em concentrações mais baixas desse neurotransmissor<sup>10,11</sup>.

Em circunstâncias normais, existe um fluxo estável e baixo de dopamina no córtex pré-frontal, devido ao disparo tônico relativamente lento destes neurônios na área tegumentar ventral, que se projeta no córtex<sup>10,11</sup>. Entretanto, em resposta à um evento inesperado, como uma recompensa exagerada, os neurônios de dopamina disparam rapidamente, em que o disparo fásico é interrompido de forma transitória<sup>10,11</sup>. Eleva-se, posteriormente, os níveis de dopamina, capazes de ativar os receptores D1, necessários para seus efeitos gratificantes<sup>10,11</sup>. Drogas como os opioides imitam as altas taxas desse neurotransmissor, ativando os receptores D1 e D2<sup>10,11</sup>.

Os receptores D1 estimulam tanto a recompensa, a partir de vias que mudam o estriado e o córtex, como os mecanismos de condicionamento e memória que envolvem amígdala, córtex orbitofrontal medial e hipocampo<sup>10,11</sup>. Os processos responsáveis pelo condicionamento e memória são críticos para que esses indivíduos associem esses estímulos a uma recompensa<sup>10,11</sup>.

Dados sugerem que, no vício, ocorre uma alteração gerada pela própria medicação,

iniciando a liberação de dopamina. Essa mudança também envolve o disparo fásico da dopamina, e está associado ao desejo e uso compulsivo e condicionado das drogas<sup>10,11</sup>. Além disso, os receptores D2 são responsáveis por modularem os receptores D1<sup>10,11</sup>. Estudos demonstram que pessoas dependentes possuem menor expressão dos receptores D2, envolvidos na regulação das emoções e tomada de decisões<sup>10,11</sup>. Portanto, a sinalização prejudicada de dopamina nos receptores D2 pode ser parcialmente responsável pelo comportamento compulsivo e impulsividade apresentada por estes indivíduos<sup>10,11</sup>.

Estudos em animais evidenciaram o envolvimento de receptores D3 da dopamina (D3R) no desenvolvimento de comportamentos aditivos causados por diversas drogas, incluindo opioides ilícitos, como a heroína<sup>13</sup>. Através do bloqueio destes receptores com antagonistas seletivos, foi demonstrado à inibição significativa da automedicação de drogas psicoestimulantes e o restabelecimento do comportamento de busca de drogas<sup>13</sup>. Essas descobertas sugerem que o bloqueio dos receptores D3R é uma alternativa promissora no tratamento de transtornos por uso de substâncias aditivas<sup>13</sup>.

O processo de recompensa atribuída a drogas como os opioides é desencadeada pela ativação de receptores opioides distribuídos em interneurônios GABAérgicos localizados na área tegumentar ventral (ATV) mesencefálica<sup>13</sup>. A partir da estimulação desses receptores, ocorre supressão da atividade neuronal GABAérgica e conseqüentemente, desinibição de neurônios dopaminérgicos<sup>13</sup>. Como os receptores D3R possuem alta afinidade de ligação à dopamina, sua inibição diminuirá os efeitos produzidos pelos opioides<sup>13</sup>.

Com a descoberta do antagonista seletivo de D3R, o VK4-116, conseguiu-se atenuar de forma dependente da dose a procura e a manutenção da autoadministração de oxicodona<sup>13</sup>. Esses achados sugerem que o VK4-116 foi capaz de diminuir a recompensa e a recidiva do uso da oxicodona, sem comprometer os efeitos analgésicos terapêuticos desta medicação<sup>13</sup>. Em contrapartida, aumentou à analgesia da oxicodona, além de aliviar os efeitos adversos



precipitados pela naloxona, sugerindo o potencial para o tratamento do distúrbio do uso de opioides<sup>13</sup>.

Com a administração de doses mais altas do VK4-116 (25 mg/kg), os efeitos nociceptivos dos opioides foram potencializados, sugerindo que a sua aplicação concomitante com estes analgésicos pode produzir efeitos semelhantes aos produzidos por doses mais altas de opioides<sup>13</sup>. Consequentemente, menos efeitos colaterais gerados pelos opioides são esperados<sup>13</sup>.

A presença de sinais somáticos de abstinência e respostas motivacionais e afetivas negativas após a suspensão abrupta de opioides define a dependência física<sup>13</sup>. Diversas evidências sugerem que os neurônios presentes no locus coeruleus noradrenérgico (LC) possuem receptores opioides MOR e estão envolvidos no início da retirada destas drogas<sup>13</sup>. A partir da ligação dos opioides aos receptores MOR na LC, ocorre supressão da atividade neuronal, com inibição da adenilil ciclase, gerando sintomas físicos como sonolência, respiração lenta e hipotensão<sup>13</sup>. O uso contínuo dos opioides geram tolerância progressiva da adenilil ciclase, e sua retirada abrupta libera noradrenalina de forma excessiva nos neurônios da LC, produzindo sintomas de abstinência<sup>13</sup>.

Estudos em ratos sugeriram a redução significativa da abstinência gerada pela naloxona, com o pré-tratamento associado com o VK4-116, sugerindo que estes antagonistas podem ser utilizados também na dependência física durante os períodos de abstinência<sup>13</sup>. Portanto, este agente farmacoterápico pode ser promissor no tratamento da adição em diversos estágios, incluindo prevenção de abuso inicial, durante o tratamento de desintoxicação e recidiva<sup>13</sup>. Estudo em primatas não humanos com o VK4-116 está em andamento<sup>13</sup>.

Os opioides usados de forma abusiva provocam um quadro de intoxicação, caracterizada por sedação, alterações do humor (principalmente euforia) e miose, o que requer atendimento médico de emergência<sup>1</sup>. O quadro clínico da overdose é normalmente agudo, onde há pronta estimulação cerebral, seguida de sua

depressão, alterações do estado de consciência, depressão cardíaca, respiratória e morte<sup>1,3</sup>.

O diagnóstico do paciente deverá ser realizado através de uma anamnese colhida do paciente ou acompanhante, associado aos sinais e sintomas apresentados<sup>1</sup>. Deve-se estabelecer uma via de acesso venoso adequado, patência das vias aéreas superiores para a prevenção de aspirações pulmonares, além da certificação do funcionamento cardíaco e investigação da existência de hemorragia<sup>1</sup>.

À overdose é a principal causa de mortalidade entre os dependentes de opioides, principalmente usuários de heroína<sup>1,3</sup>. Este quadro pode ser modificado com o uso de naloxone<sup>1,3</sup>. Quando administrada por via intramuscular ou intravenosa, a naloxona tem um efeito rápido na depressão respiratória, dentro de 1 a 2 minutos após a administração<sup>3</sup>.

Atualmente, três medicamentos foram aprovados pela US Food and Drug Administration para o tratamento do uso indevido de opioides: metadona, buprenorfina e naltrexona de liberação prolongada<sup>2,3,9,10</sup>. A metadona é um agonista completo do receptor MOR, suas doses orais diárias são de 80-160mg<sup>2,10</sup>. Ela reduz os desejos e sintomas de abstinência, além de não produzir euforia nos indivíduos dependentes, pois sua ligação ao receptor é mais lenta e duradoura e sua liberação oral diminui sua entrada no sistema nervoso<sup>2,10</sup>. Porém, ela produz dependência física e, com a sua interrupção abrupta, surgem sintomas de abstinência, em que a descontinuação do fármaco exige redução lenta<sup>2,10</sup>.

A buprenorfina é um agonista parcial dos receptores MOR, antagonista do receptor k-opioide e agonista do receptor de nociceptina. Normalmente é prescrita doses de 16 e 24 mg por dia, durante 3 a 4 vezes por semana<sup>2</sup>. Por não estimular os receptores MOR com a mesma intensidade que a metadona, ela possui menos probabilidade de causar depressão respiratória, sedação e euforia<sup>2,3,10</sup>. Como esta droga é um agonista parcial, seu uso em pacientes com altos níveis de tolerância pode resultar em abstinência aguda, em que neste caso, o tratamento com

metadona, através de seus efeitos agonistas completos, pode ser mais apropriado<sup>2</sup>.

O uso da buprenorfina foi aprovado em 2002 pela FDA e em 2012, 51% dos programas de tratamento para o abuso de opioides ofereciam esta medicação<sup>3</sup>. Também se demonstrou reduzir à abstinência, internações hospitalares, morbidade e mortalidade entre estes pacientes<sup>3</sup>. Os resultados com 8 mg/dia de buprenorfina via sublingual foram superiores ao placebo e semelhantes a doses diárias de 50 a 60 mg por dia de metadona<sup>3</sup>.

Naloxona e naltrexona são ambos antagonistas opioides<sup>2,10</sup>. A naltrexona interfere com a ligação das drogas opioides, inibindo seus efeitos, como recompensa e analgesia<sup>2,10</sup>. Antes de usar esta medicação, os pacientes precisam passar por desintoxicação<sup>2,10</sup>. As evidências sobre a naltrexona são limitadas, mas até o momento, sugere-se que ela reduz o uso de opioide e pode prevenir overdoses<sup>2,10</sup>.

A naloxona é um antagonista não seletivo e competitivo dos receptores MOR e é usada para à intoxicação aguda por opioides, revertendo inclusive a depressão respiratória<sup>2,10</sup>. Pode ser administrada por via intramuscular, subcutânea ou intranasal<sup>2,10</sup>. O aumento no acesso à esta medicação é um importante componente para reverter à epidemia de overdose<sup>2,10</sup>. Em comunidades dos EUA, onde à educação e distribuição de naloxona foram implementadas, a mortalidade por overdose reduziu em 27%-48%<sup>2,10</sup>.

Geralmente, estas drogas são fornecidas em conjunto com o tratamento comportamental<sup>2</sup>. Eles aumentam o funcionamento social, reduzindo o uso inapropriado de opioides, o risco de overdose, a transmissão de doenças infecciosas e criminalidade<sup>2</sup>. Devido à ação agonista nos receptores MOR causada pela metadona e buprenorfina, seu uso limitou-se por causa da crença de que o seu uso substituiria uma droga viciante por outra<sup>2</sup>.

O uso de agonistas e agonistas parciais no tratamento do uso indevido de opioides é farmacologicamente diferente de sustentar o vício, seja consumido através de prescrição médica ou de forma ilícita<sup>2</sup>. Como a metadona e

a buprenorfina possuem lenta taxa de entrada no sistema nervoso, efeitos recompensadores são limitados<sup>2</sup>. Drogas que apresentam rápida entrada e ligação no cérebro geram aumento da recompensa causada pela medicação, o que explica por que essas duas formulações aliviam o desejo e o consumo da droga, além de não produzirem intensa euforia alcançada com a heroína ou outros opioides<sup>2</sup>. Além disso, sua lenta dissociação e liberação nos receptores MOR impedem o aparecimento de sintomas de desejo e abstinência durante o tratamento<sup>2</sup>. Com à estabilidade fisiológica gerada por estas medicações, os usuários conseguem reentrar e integrar à comunidade<sup>2</sup>.

Por conta de suas propriedades agonistas, a metadona e a buprenorfina só estão disponíveis em programas de tratamento com opioides ou através de prescrição especial<sup>2</sup>. Já a naltrexona de liberação prolongada, por agir como antagonista, pode ser prescrita por qualquer médico, porém, seu uso é relativamente novo, existem poucos relatos de sua eficácia, apesar de que existem evidências de que pode ser tão útil quanto a buprenorfina em alguns pacientes<sup>2</sup>.

Essas medicações são subutilizadas, a despeito de sua eficácia. Apenas 31% a 37% dos pacientes tratados em instalações especializadas receberam estas drogas em 2015<sup>2</sup>. Um estudo recente nos EUA referiu que apenas 30% dos pacientes que sobreviverem a uma overdose de opioides receberam as medicações no ano seguinte ao evento<sup>2</sup>. Além disso, quando prescritos, a buprenorfina e a metadona são geralmente administradas em doses e com duração incorretas<sup>2</sup>.

É necessário expandir o acesso aos medicamentos para o uso indevido de opioides, principalmente na atenção primária e em ambientes especializados, como clínicas psiquiátricas e departamentos de emergências<sup>2</sup>. Isso exigirá instruir os profissionais para rastrear e tratar estes pacientes, esclarecer equívocos sobre as medicações e educá-los como utilizar corretamente as medicações<sup>2</sup>. A naloxona, um antagonista MOR, que possui rápida ação, é fundamental para reverter à overdose pelos opioides. Uma importante estratégia para

diminuir as mortes por overdose é aumentar o acesso à esta medicação<sup>2</sup>.

Os agonistas opioides convencionais são primordiais no tratamento da dor aguda, porém, não se mostraram eficazes com administração à longo prazo na dor crônica<sup>9</sup>. Meta-análises relatam diminuição clinicamente insignificante dos escores de dor, e dados epidemiológicos apontam que a qualidade de vida ou capacidade funcional dos indivíduos não são melhoradas<sup>9</sup>. Associado aos seus diversos efeitos adversos e sua falta de eficácia analgésica, um grande número de indivíduos interrompeu sua utilização em estudos de longo prazo<sup>9</sup>.

Levando em conta à etiologia biopsicossocial e multifatorial da dor crônica, não surpreende que estas medicações não sejam benéficas se os componentes afetivos, o comportamento aprendido da dor, os fatores psicossociais e a ineficiência do sistema de saúde forem os principais problemas<sup>9</sup>. Os opioides são drogas amplamente prescritas, porém, o vício, overdoses, taxas de mortalidade e o seu uso indevido atingiram proporções epidêmicas<sup>9</sup>. Dessa forma, o uso de opioides como única modalidade é fortemente desencorajado, e a dor crônica necessita de uma abordagem multidisciplinar que abrange estratégias de tratamento farmacológico e não farmacológico<sup>9</sup>.

Apesar do desenvolvimento de formulações “dissuasoras de abuso”, estes agentes ainda contêm propriedades que causam euforia e depressão respiratória<sup>9</sup>. Isso só reforça à ideia de que a prevenção completa do abuso não será alcançada apenas com estratégias farmacêuticas, devendo ser associado à abordagens educacionais e psicossociais<sup>9</sup>.

Os peptídeos opioides endógenos apresentam degradação enzimática por enzimas conhecidas como encefalinases<sup>9</sup>. Em modelos animais e em alguns ensaios em humanos, obteve-se à prevenção desta degradação por inibidores, tanto no sistema nervoso central, quanto nos tecidos periféricos<sup>9</sup>. Com esta abordagem, evita-se altas concentrações não fisiológicas de agonistas exógenos nesses receptores, reduzindo o risco de desenvolvimento de regulação negativa do receptor, tolerância,

dessensibilização, efeitos excitatórios externos ou paradoxais<sup>9</sup>. Além disso, outra estratégia baseada no conhecimento da plasticidade do sistema opioide consiste no em convocar linfócitos produtores de peptídeos opioides no tecido inflamado, induzido por vacinação<sup>9</sup>.

Geralmente, o tratamento do transtorno por uso de opioides envolve a desintoxicação medicamentosa supervisionada, seguida de manutenção com terapias de substituição de opioides<sup>3</sup>. A terapia de substituição, por sua vez, envolve à administração destas mesmas drogas, porém, com ação mais longa e com menos efeitos eufóricos, com o intuito de reduzir o desejo e prevenir os sintomas de abstinência<sup>3</sup>. As duas terapias de substituição mais utilizadas são com a metadona e a buprenorfina<sup>3</sup>.

As taxas de efetividade com a terapia de manutenção com o uso da metadona variam de 20% a 70%. Com doses mais baixas, entre 20-40 mg/dia, consegue-se suprimir à abstinência, porém, podem não ser suficientes para diminuir o desejo ou bloquear os efeitos de outros opioides<sup>3</sup>. Com doses superiores à 120 mg, consegue-se resposta terapêutica ideal<sup>3</sup>. Estudos demonstram que a terapia com metadona melhora a manutenção do tratamento, diminui o uso ilícito de substâncias e está associada à diminuição da atividade criminal<sup>3</sup>.

Indivíduos com transtornos do uso de opioides não são atraídos pela terapia de reposição à longo prazo<sup>3</sup>. Neste caso, utiliza-se uma terapia de substituição com buprenorfina, por exemplo, que é gradualmente reduzida e substituída por naltrexona para promover abstinência sustentada ao opioide<sup>3</sup>. A naltrexona bloqueia os efeitos eufóricos dos opioides ao atuar como antagonista dos receptores opioides<sup>3</sup>. Suas baixas taxas de adesão prejudicam sua administração, apesar de sua eficácia possuir resultados promissores em recentes estudos<sup>3</sup>. A naltrexona possui fácil administração, não induz tolerância e não é viciante, no entanto, este medicamento pode aumentar o risco de overdose em indivíduos que retomam o consumo de drogas ilícitas<sup>3</sup>. Mortes por overdose associadas à naltrexona são 3 a 7 vezes maiores do que aquelas associadas ao uso da metadona<sup>3</sup>.

Como exposto, a buprenorfina e a naloxona demonstraram ser eficientes para a dependência de opioides, no entanto, a recidiva e a recorrência ainda são comuns<sup>10</sup>. Resultados eficazes e promissores podem ser alcançados através da medicina personalizada e da farmacogenética<sup>10</sup>. Estes temas têm chamado atenção dos pesquisadores nos últimos anos, porém, estes trabalhos se concentraram nos mecanismos dos receptores opioides e nos efeitos analgésicos, ao invés da dependência em si<sup>10</sup>.

Diversas abordagens genéticas clássicas demonstraram que existe influência genética na adição<sup>10</sup>. Enquanto abordagens genéticas clássicas mostraram que o vício é hereditário, estudos de genética moleculares sugerem que os comportamentos específicos relacionados à dependência estão associados a genes específicos<sup>1,10</sup>.

Diversos genes foram associados ao vício e esses genes podem ser classificados em dois sistemas: dopaminérgico e o sistema MOR<sup>1,10</sup>. Polimorfismos de nucleotídeo único no sistema dopaminérgico estão associados à dependência de heroína, o gene do receptor da dopamina D4 foi associado à busca de novidades e a propensão à assumir riscos e diversos genes no sistema MOR foram relacionados à dependência de opioides<sup>1,10</sup>.

Portanto, muitos genes têm sido associados à dependência aos opioides, sugerindo que este transtorno é mais provável uma doença completa do que um único distúrbio genético<sup>1,10</sup>. O desenvolvimento de escores para análise poligênica deste risco pode ser um promissor instrumento para avaliar a relação entre fenótipos comportamentais e marcadores genéticos, prevenindo assim, o risco de dependência de opioides<sup>10</sup>.

O vício em opioides é um transtorno mental crônico, que geram nos indivíduos recaídas e remissões ao longo da vida, além de estarem sujeitos ao desenvolvimento dos fenômenos de tolerância e abstinência<sup>10</sup>. Em comparação com o tabagismo e o consumo de álcool, a dependência dos opioides é menos prevalente, entretanto, impõe um grande peso aos sistemas de saúde, de justiça criminal, além de

custar bilhões de dólares aos países devido à recente epidemia dos opioides prescritos<sup>10</sup>. O seu tratamento medicamentoso pode exercer um importante papel na prevenção de recaídas, overdoses e na capacitação destes indivíduos no contexto social, prolongando assim os períodos de abstinência<sup>10</sup>.

A crise dos opioides que assombra os Estados Unidos nas últimas décadas aumentaram a conscientização do público e intervenções eficazes são urgências necessárias<sup>10</sup>. Medicamentos para a dependência de opioides, como metadona e buprenorfina, são utilizados para tratar estes indivíduos, ao reduzir a intensidade dos sintomas e abstinência e o desejo de consumir estas drogas<sup>10</sup>. A naloxona é usada para o tratamento da overdose ou na intoxicação por opioides<sup>10</sup>. A recidiva e a remissão dos pacientes dependentes ainda é muito comum, embora diversas medicações eficazes estejam disponíveis<sup>10</sup>.

O uso abusivo e a dependência de analgésicos prescritos, heroína, fentanil e seus análogos necessitam de métodos preventivos universais e direcionados<sup>2,3,4,9,12</sup>. Reduzir prescrições inadequadas é uma intervenção primordial na diminuição do uso indevido de opioides<sup>2</sup>. Através de novas diretrizes e melhor educação médica para o uso destas drogas no controle da dor, observou-se à redução da superprescrição, porém, as taxas de prescrição de morfina nos Estados Unidos ainda são altas, chegando a 178 bilhões de miligramas de morfina em 2017<sup>2</sup>.

Outras medidas incluem a criação de novas medicações mais seguras no controle da dor e formulações de dissuasão ao abuso em medicamentos opioides existentes<sup>2,4,9,12</sup>. Estas medicações contêm propriedades que tornam o uso intencional mais difícil e menos gratificante<sup>2</sup>. Embora eles estejam disponíveis há alguns anos, representam uma pequena parcela do total de prescrições de opioides<sup>2</sup>. Através das formulações de dissuasão ao abuso, obtém-se vantagens de segurança aos opioides, porém, elas não os tornam menos viciantes<sup>12</sup>. Dessa forma, essas apresentações não devem ser consideradas

como uma forma de estratégia de prevenção primária para a dependência<sup>12</sup>.

São imprescindíveis mais pesquisas sobre dor e o distúrbio do uso abusivo dos opioides para melhor compreender a neurobiologia dessas patologias, com o intuito de ajudar à ampliar intervenções mais eficazes de prevenção e tratamento<sup>2,12,14,15</sup>. As estratégias devem focar na prevenção de novos casos de adição de opioides (prevenção primária), no reconhecimento de casos precoces (prevenção secundária) e na garantia de acesso aos tratamentos eficazes contra a dependência (prevenção terciária)<sup>12,14,15</sup>.

A abordagem primária objetiva-se impedir o início do transtorno do uso de substâncias relacionadas aos opioides, melhorando o conhecimento e a conscientização da comunidade, divulgando informações de vigilância e auxiliando no desenvolvimento de políticas públicas e infraestruturas que apoie a redução de danos<sup>12,14,15</sup>. Um grande aspecto desta abordagem é confrontar o estigma associado à este transtorno, que limita os indivíduos à procurarem serviços eficazes<sup>14</sup>. Para tal, deve-se educar à comunidade que o transtorno do uso de opioides é uma doença médica e necessita de acesso aos serviços de tratamento assistido e aconselhamento comportamental em saúde, para melhorar a recuperação e apresentar menores taxas de recaída<sup>14,15</sup>.

Além disso, os profissionais de saúde devem ter mais cautela ao prescrever opioides para o tratamento da dor, com o intuito de reduzir à incidência de dependências iatrogênicas<sup>12</sup>. Evidências relatam a falta de eficácia no tratamento a longo prazo para a dor crônica, em que prescrições destas medicações aumentaram na última década, enquanto o uso de analgésicos não opioides diminuíram<sup>12</sup>.

Esforços para promover a prescrição adequada de opioides é uma estratégia chave para reduzir o suprimento destas drogas à indivíduos vulneráveis ao uso indevido<sup>14,15</sup>. A educação de prescritores e médicos é fundamental para esta abordagem, em que existem diversos programas sobre o reconhecimento e cuidados com o abuso de substâncias<sup>14,15</sup>. Estudos demonstraram que a participação destes profissionais em programas

educacionais melhora o conhecimento, atitude e confiança na hora de prescrever uma droga opioide<sup>14,15</sup>.

A abordagem da dor deverá ser manejada respeitando as escadas propostas pela OMS, com a substituição por analgésicos não opioides e abordagens não farmacológicas<sup>6,12</sup>. Os profissionais de saúde devem, portanto, aperfeiçoar o conhecimento no manejo da dor, reconhecendo a necessidade de equilibrar os benefícios dos opioides no seu gerenciamento, além de identificar potenciais riscos atribuídos à estas medicações, principalmente com o seu uso crônico<sup>6,12</sup>.

A prevenção secundária objetiva à abordagem das populações com maior risco de desenvolverem adição, devido fatores de riscos biológicos, psicológicos ou sociais<sup>12,14,15</sup>. Deve-se identificar e tratar os indivíduos com adição em opioides, com o intuito de reduzir o risco de overdose, o dano psicossocial, transição para o uso de drogas injetáveis, além de complicações médicas<sup>12,14,15</sup>.

Alguns indivíduos ocultam sua condição, trazendo dificuldades no diagnóstico da dependência de opioides<sup>7,12</sup>. Dessa forma, prescritores devem buscar informações adicionais através de anamnese minuciosa dos pacientes<sup>7,12</sup>. Além disso, como ferramenta adicional, pode-se utilizar a toxicologia da urina ou pesquisa de substâncias com risco de adição no sangue, com o intuito de verificar o histórico de ingestão referida pelo paciente ou familiares<sup>7,12</sup>.

As estratégias de prevenção terciária se concentram nos pacientes com doença estabelecida e incluem medidas terapêuticas e de reabilitação<sup>14,15</sup>. Seu objetivo é impedir mortes por overdose, complicações médicas, degeneração psicossocial e doenças infecciosas relacionadas à injeção<sup>12,14,15</sup>. O vício, como o que ocorre em outras doenças crônicas, geralmente é refratário à cura, mas seu tratamento eficaz e a recuperação funcional destes indivíduos são possíveis<sup>14,15</sup>.

Esses pacientes necessitam da garantia e expansão do acesso e eficácia no tratamento da dependência de opioide, além do aumento da

disponibilidade de drogas antagonistas, como a naloxona<sup>2,12</sup>. O aumento na disponibilidade ao acesso à naloxona, um antídoto dos opioides, pode evitar mortes por overdose e reverter a depressão respiratória<sup>12</sup>. O fornecimento desta medicação a familiares de pacientes adictos e socorristas não paramédicos pode ser uma estratégia eficiente para combater estas complicações<sup>12</sup>.

O tratamento da adição aos opioides engloba farmacoterapias e abordagens psicossociais, como tratamento residencial, programas de ajuda mútua (por exemplo, Narcóticos Anônimos) e terapias cognitivo comportamentais<sup>12,14,15</sup>. Estas modalidades podem ser usadas como abordagens independentes ou em adição ao tratamento farmacológico<sup>12,14,15</sup>.

A farmacoterapia para a dependência de opioides inclui a manutenção de agonistas, como a metadona, agonistas parciais, como a buprenorfina, além do tratamento com antagonistas, como a naltrexona e a naloxona<sup>12,14,15</sup>. Diversas evidências demonstraram que o tratamento com metadona ou buprenorfina reduziu o risco de morte em 60% e 40%, respectivamente<sup>14,15</sup>.

Por fim, estratégias de prevenção terciária também incluem abordagens de redução de danos<sup>12,14,15</sup>. Com o insucesso do modelo proibicionista à partir do aumento mundial do consumo de drogas, compreende-se os usuários em duas perspectivas: moral/criminosa e da doença. Essas perspectivas geram um processo de estigmatização e criam barreiras para a inclusão social e para o próprio tratamento, uma vez que o rótulo atrelado aos usuários de drogas dificulta o acesso às instituições de saúde<sup>16</sup>.

As práticas de redução de danos baseiam-se em princípios de pragmatismo, tolerância e compreensão da diversidade<sup>16</sup>. O pragmatismo compreende a necessidade de ofertar serviços de saúde à todos, inclusive àqueles que têm problemas com álcool e drogas<sup>16</sup>. As estratégias se baseiam em ações preventivas, como substituição de seringas usadas por seringas estéreis e descartáveis, a distribuição de preservativos com o intuito de prevenir doenças

sexualmente transmitíveis (DSTs) e orientações sobre serviços de saúde para a realização de exames e de tratamentos para problemas clínicos e para a dependência de drogas<sup>12,14,15,16</sup>.

No que tange indivíduos viciados em opioides, como heroína injetável, evidências relatam que o acesso à programas de trocas de seringas pode precaver infecções pelo HIV, porém, estes esforços são menos eficazes na prevenção de infecção pela hepatite C, que demonstrou crescente aumento em usuários jovens<sup>12,14,15</sup>.

Além do mais, ações de tratamento incluem à discussão de metas intermediárias e procedimentos aos usuários, valorização das relações sociais e com a comunidade, proteção à situações de riscos, apoio psicológico, implantação de programas multidisciplinares visando o acesso aos serviços de saúde e de assistência social, além de terapias de substituição de uma droga por outra de menor risco<sup>16</sup>.

Diversas drogas fazem parte da terapia de substituição, e incluem a metadona, a buprenorfina e a naloxona, utilizadas no tratamento da dependência de opioides e adotadas por diversos países, como o Brasil<sup>16</sup>. Apesar do auto custo destas medicações, que impedem sua maior disseminação na prática, sua disponibilização e as orientações quanto ao seu uso têm sido uma estratégia importante para reduzir o risco de intoxicações agudas, do seu consumo, além de estabilidade no uso ou prevenção de doenças associadas<sup>16</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os opioides constituem as drogas de escolha para o tratamento da dor e o seu uso de maneira adequada é um enorme desafio ao profissional de saúde. Mais de 2 milhões de americanos apresentam transtorno de uso de opioides, e em 2016, mais de 42.000 indivíduos morreram por overdose de opioides, refletindo o impacto que as prescrições inadequadas destas medicações possuem.

Essa drogas opioides, analgésicos prescritos e drogas ilícitas, como a heroína, exercem seus efeitos farmacológicos envolvendo

o sistema opioide endógeno, onde atuam como agonistas de diversos receptores, levando à analgesia e efeitos recompensadores. Além disso, esses receptores estão presentes em diversas regiões do sistema nervoso central que regulam as emoções e ao comportamento, gerando ansiedade, depressão e adição.

A crise dos opioides levou diversas intervenções que incentivam maior cautela em sua prescrição, incluindo diretrizes para o manejo da dor aguda e crônica. Devido a etiologia biopsicossocial e multifatorial do processo alérgico, estas medicações não demonstraram ser efetivas se o levarmos em consideração à ineficiência do sistema de saúde, a má prescrição, além dos componentes afetivos e fatores psicossociais que estes indivíduos estão inseridos.

Em decorrência das prescrições excessivas dos opioides, o vício, overdoses e taxas de mortalidade atingiram proporções epidêmicas. Seu uso como modalidade única é fortemente desencorajada e a dor necessita de uma abordagem multidisciplinar, que abrange estratégias de tratamento farmacológico e não farmacológico. Portanto, são imprescindíveis mais pesquisas sobre dor e o distúrbio do uso abusivo destas drogas, reforço constante na educação de prescritores, reconhecimento da dependência em tempo ágil, além, claro, da garantia de acesso aos tratamentos eficazes contra à adição.

## REFERÊNCIAS

1. Bicca C, Ramos P, Campos V. Projeto Diretrizes: Abuso e Dependência dos Opioides e Opiáceos. Associação Médica Brasileira, 31 de outubro de 2012.
2. Volkow ND, EB Jones, Eb Einstein, EMWargo. Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review. JAMA Psychiatry. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.3126 Published online December 5, 2018.
3. Brady KT, McCauley JL, Back SE. Prescription Opioid Misuse, Abuse, and Treatment in the United States: An Update. American Journal of Psychiatry, 173(1), 18–26, 2016. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15020262.
4. Park K, Otte A. Prevention of Opioid Abuse and Treatment of Opioid Addiction: Current Status and Future Possibilities. Annual Review of Biomedical Engineering, 21(1), 2019. doi:10.1146/annurev-bioeng-060418-052155
5. Kraychete D, Garcia J, Siqueira J. Recomendações para o uso de opioides no Brasil: Parte IV. Efeitos adversos de opioides. Rev. Dor vol.15 no.3, São Paulo. Julho/Setembro 2014. <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20140047>.
6. Ministério da Saúde. Dor Crônica: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Portaria SAS/MS no1083, de 02 de outubro de 2012. Retificado em 27 de novembro de 2015. Revoga a Portaria no859/SAS/MS, de 04 de novembro de 2002.
7. Kraychete D, Garcia J, Siqueira J. Recomendações para uso de opioides no Brasil: parte I. Rev. dor vol.14 no.4 São Paulo Oct./Dec. 2013. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-00132013000400012>.
8. Stoicea N, Costa A, Periel L, Uribe A, Weaver T, Bergese S. Current perspectives on the opioide crisis in the US healthcare system: a comprehensive literature review. Medicine (Baltimore). 2019 May; 98(20): e15425. doi: 10.1097/MD.00000000000015425.
9. Stein, C. (2018). New concepts in opioid analgesia. Expert Opinion on Investigational Drugs. doi:10.1080/13543784.2018.1516204.
10. Wang SC, Chen YC, Lee CH, Cheng CM. (2019). Opioid Addiction, Genetic Susceptibility, and Medical Treatments: A Review. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 4294. doi:10.3390/ijms20174294.
11. Uhl GR, Koob GF, Cable J. The neurobiology of addiction. Annals of the New York Academy of Sciences 2019. doi:10.1111/nyas.13989.
12. Kolodny A, Courtwright DT, Hwang CS, Kreiner P, Eadie JL, Clark TW, Alexander GC. (2015). The Prescription Opioid and Heroin Crisis: A Public Health Approach to an Epidemic of Addiction. Annual Review of Public Health,

36(1), 559–574. doi:10.1146/annurev-publhealth-031914-122957.

13. You B, Bi H, Galaj E, Kumar V, Cao J, Gadiano A, Newman H. (2018). Dopamine D3R antagonist VK4-116 attenuates oxycodone self-administration and reinstatement without compromising its antinociceptive effects. *Neuropsychopharmacology*. doi:10.1038/s41386-018-0284-5.

14. Salmond S, Allread V. A Population Health Approach to America's Opioid Epidemic. *Orthop*

*Nurs.* 2019 Mar; 38(2): 95–108. doi: 10.1097/NOR.0000000000000521.

15. Mercadante S. Potential strategies to combat the opioid crisis. *Expert Opinion on Drug Safety* 2019. doi:10.1080/14740338.2019.1579796.

16. Gomes T, Vecchia M. Estratégias de redução de danos no uso prejudicial de álcool e outras drogas: revisão de literatura. *Ciênc. saúde colet.* 23 (7) Jul.2018. Doi: 10.1590/1413-81232018237.21152016