

---

**Dependência de opióides de prescrição: um problema mundial****Rafael Poloni \***

Os opióides constituem um grupo de substâncias derivadas do ópio, que é extraído da planta *Papaver somniferum* ou papoula roxa. No ópio, há mais de 20 alcalóides ativos e alguns deles são de grande interesse terapêutico, tais como a morfina (nome dado em homenagem a Morfeu, deus grego dos sonhos) e a codeína. Desde os primórdios, a papoula já era descrita como “planta da alegria” pelos sumérios. Os egípcios também já a utilizavam para diminuir a dor (revisado por DUARTE, 2005 e TRESOT et al., 2008).

Apenas em meados de 1800 que a morfina foi isolada e descrita como o principal alcalóide do ópio, pelo farmacêutico alemão Friedrich Wilhelm Adam Serturner. O mecanismo de ação dos opióides permaneceu obscuro por anos a fio até que, em 1973, Pert e Snyder observaram que havia sítios de ligação para esta droga no cérebro e intestino, indicando possíveis receptores para os opióides. Em 1975, Hughes e colaboradores, usando extratos cerebrais, demonstraram a possível existência de ligantes endógenos para receptores opióides, as chamadas “morfina endógenas” ou endorfinas. A codeína só foi isolada em 1832 e a papaverina em 1848, pela Merck.

Os receptores opióides são encontrados, principalmente, nos sistemas nervosos central e periférico e no trato gastrointestinal. Há três classes principais deles (revisado por TRESOT et al., 2008):

- 1) Receptor  $\mu$ -opióide (MOR) – responsável pela analgesia supra-espinal, depressão respiratória, euforia, sedação, diminuição da motilidade gastrointestinal e dependência física;
- 2) Receptor  $\kappa$ -opióide (KOR) – responsável pela analgesia espinal, sedação, dispnéia, dependência, disforia e depressão respiratória;
- 3) Receptor  $\delta$ -opióide (DOR) – envolvido, principalmente, em efeitos psicomiméticos e de disforia.

Quanto à sua origem, os opióides podem ser classificados como:

- Naturais, por exemplo, a morfina, codeína e a tebaína;
- Semi-sintéticos, obtidos a partir de opióides naturais, por exemplo, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, oximorfona, desomorfina, nicomorfina, benzilmorfina, etilmorfina e buprenorfina;
- Sintéticos, tais como fentanil, petidina, metadona, tramadol e dextropropoxifeno;
- Peptídeos opióides endógenos, produzidos naturalmente no corpo, por exemplo, endorfinas, encefalinas, dinorfinas e endomorfina.

Os opióides têm sido muito utilizados para o tratamento de dores agudas, de moderadas a severas. Eles também são muito usados em cuidados paliativos e para aliviar dores crônicas, severas e debilitantes de pacientes, como, por exemplo, a dor do câncer em condições terminais e estados avançados de artrite reumatóide. Existe uma percepção errônea de grande parte da população, que considera um paciente em uso de morfina como decerto em fase terminal.

Altas doses de opióides não são necessárias para o controle da dor, mesmo em doenças em estágios avançados ou finais. Entretanto, pode ocorrer o fenômeno chamado de tolerância, caracterizado por uma reação física onde a resposta farmacológica é menor às mesmas doses anteriormente utilizadas da droga.

A dependência ou drogadição de opióides, caracterizada através de diagnóstico médico como incapacidade ou inabilidade do usuário de parar de usar opióides, também pode ser uma complicação encontrada na terapêutica com esta classe de analgésicos. Em 1964, o Comitê de Inteligência em dependência em drogas da Organização Mundial de Saúde (OMS) introduziu o conceito de dependência como “um conjunto de fenômenos fisiológicos, comportamentais e cognitivos, de intensidade variável, em que o uso

de uma droga psicoativa assume uma prioridade. As características descritivas necessárias são a preocupação com o desejo de obter e tomar a droga e comportamento persistente de procura pela droga. As consequências determinantes e problemáticas da dependência pela droga podem ser biológicas, psicológicas ou sociais, e usualmente interagem entre si”.

Durante o século XIX, esta dependência química do ópio em seus usuários foi explorada fraudulentamente por comerciantes ingleses e norte-americanos, que o traficavam ilegalmente para a China e muitas vezes forçavam os chineses a consumir a drogas provocando dependência, auferindo grandes lucros e aumentando o volume do comércio em geral.

Atualmente, com a disponibilidade de opióides administrados por via parenteral e a invenção da seringa hipodérmica, o vício em opióides e o sofrimento provocado pela abstinência dos mesmos têm se tornado grandes problemas de saúde pública no mundo. No século XX, a dependência de ópio foi comum nos Estados Unidos. No Brasil, casos de dependência foram frequentemente relatados até a metade dos anos 30, principalmente nas grandes cidades. No Rio de Janeiro, por exemplo, locais denominados de “bocas de fumo de ópio” ou “becos de ferreiros” eram extremamente comuns.

A OMS padronizou o diagnóstico da dependência a opióides, onde a presença de três ou mais de uma lista de seis características indica um possível quadro de dependência.

Estas características são:

- Um forte desejo ou compulsão de consumir a droga;
- Dificuldade em controlar o consumismo de drogas em termos de início, término ou a quantidade consumida;
- Um estado de abstinência fisiológica quando o uso da droga é interrompido ou reduzido, como evidenciado na síndrome de abstinência característica para a substância, ou o uso da mesma (ou uma intimamente relacionada), com a intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência;
- Evidência de tolerância, de tal forma que doses crescentes da droga são necessárias para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas;
- Abandono progressivo de prazeres ou interesses alternativos por causa do uso de drogas, aumento da quantidade de tempo necessária para obter ou tomar a droga ou para se recuperar de seus efeitos;
- Persistir com o uso de drogas apesar de evidências claras de consequências danosas, tais como danos ao fígado, estado de humor depressivo ou diminuição da função cognitiva.

Além disso, a tabela de sintomas clínicos abaixo foi elaborada com o intuito de facilitar a diferenciação entre intoxicação e abstinência de opióides.

Tabela 1: Sinais e sintomas de intoxicação e abstinência de opióides	
Intoxicação	Abstinência
Ativação ou “ímpeto” (baixas doses) e sedação/apatia (altas doses)	Humor deprimido e ansiedade, disforia
Euforia ou disforia	Fissura
Sentimentos de calor, rubor facial ou coceira	Piloereção, lacrimejamento ou rinorréia
Juízo, atenção ou memória prejudicados	Frequentemente, atenção aumentada

Analgesia	Hiperalgesia, dores nas juntas e músculos
Constipação	Diarréias, câibras gastrointestinais, náuseas ou vômitos
Constrição pupilar	Dilatação pupilar e fotofobia
Sonolência	Insônia
Depressão respiratória, hipotensão, taquicardia, arreflexia	Hiperatividade autonômica (hiperreflexia, taquicardia, hipertensão, taquipnéa, sudorese, hipertermia)
Apnéia, sedação, coma	Bocejar

O Escritório das Nações Unidas contra Drogas e Crime (UNODC) estima que há, aproximadamente, 25 milhões de usuários de drogas problemáticos em todo o mundo. Destes, 15,6 milhões são dependentes de opióides e 11,1 milhões são usuários de heroína.

Outro enfoque importante acerca da dependência de opióides é a transmissão do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) através do compartilhamento de seringas contaminadas pelos usuários de opióides. Estamos falando de cerca de 30% de novos casos de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), excluindo as estatísticas da África, adquiridos por injeções não seguras.

O tratamento para dependência de opióides é complexo, pode e deve envolver não apenas vias farmacológicas, mas, também, psicossociais. A associação do tratamento farmacológico com o psicossocial tem se mostrado bastante eficaz.

Geralmente, o tratamento da dependência de opióides é iniciado pela terapia de substituição, que consiste em substituir os opióides de ação curta, com alto potencial de dependência, por outros da mesma classe, porém com ação prolongada. Os agonistas opióides geralmente utilizados neste tratamento são a metadona e a buprenorfina, ambas com tempo de meia-vida longo o suficiente para serem administradas no máximo uma vez ao dia.

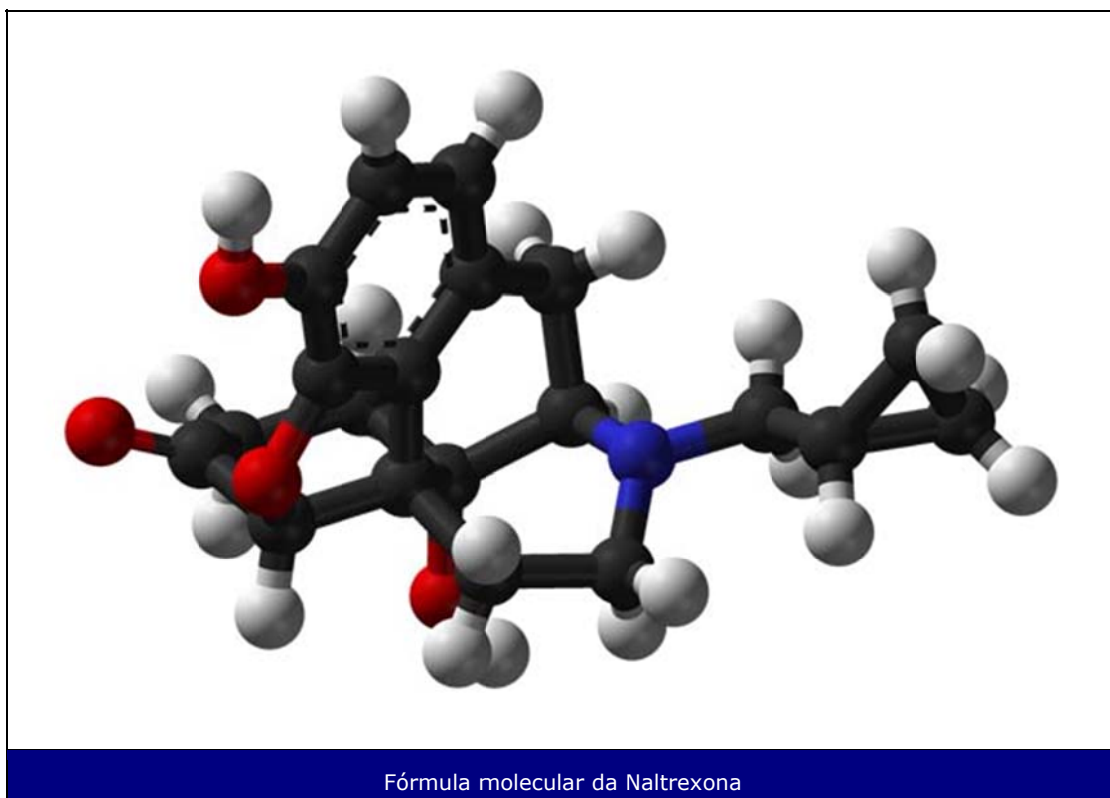
O maior tempo de meia-vida diminui a possibilidade de ciclos de intoxicação ou retirada vistos quando são usados opióides de meia-vida curta, como a heroína. A metadona em líquido oral e tabletes sublinguais de buprenorfina são as apresentações mais utilizadas destes medicamentos no tratamento de manutenção da dependência de opióides. Este tratamento, quando bem conduzido e monitorado reduz eficientemente o uso e risco de vida por overdose de opióides lícitos e ilícitos. Nos estudos clínicos, ambas as drogas obtiveram bons resultados na maioria dos casos. Porém, há preferência no uso da metadona em detrimento à buprenorfina, devido à sua maior efetividade e menor custo. No início do tratamento, recomenda-se supervisão, mesmo porque o protocolo deste tratamento consiste na redução gradual da dose do opióide administrado.

Agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, como a clonidina, também podem ser usados para a detoxificação dos opióides, pois reduzem a severidade dos sintomas referentes à retirada dos opióides.

Seguindo a detoxificação, antagonistas opióides com meia-vida longa também podem ser usados a fim de evitar recaídas a opióides.

O tratamento com antagonistas opióides, como a naloxona, visa reverter os sintomas desencadeados pela intoxicação aguda por opióides. Por outro lado, os

antagonistas opióides de meia-vida longa, como a naltrexona, são frequentemente utilizados para prevenir a recaída do paciente à dependência aos opióides e seu efeito costuma durar de 24 a 48 horas. Todavia, sua administração deve ser cuidadosamente monitorada e avaliada, pois podem induzir mudanças rápidas na atividade dos receptores opióides, além de possíveis induções de sintomas de retirada mais severos que os normalmente vistos na crise de retirada da heroína. Este problema ocorre, geralmente, quando o antagonista opióide é administrado concomitantemente com o término do uso de opióides. Por isso, o tratamento com naltrexona deve ser iniciado dentro de uma semana após a retirada do opióide de meia-vida curta e buprenorfina. Já a administração de naltrexona é normalmente feita entre 10 e 14 dias após o encerramento do tratamento com metadona.



O esquema de utilização da naltrexona para esta finalidade, de acordo com ensaios clínicos, é feito de uma dose 50mg de naltrexona diariamente, podendo aumentar 12,5mg diariamente. Altas doses iniciais de naltrexona podem desencadear delírios, vômito e diarreia, por isso, o cuidado e o monitoramento contínuo são extremamente necessários. Para prevenir tais incômodos, medicamentos antidiarréicos e antieméticos podem ser utilizados. Vale à pena ressaltar que técnicas de retirada de opióides com a utilização de seus antagonistas não são indicadas para pacientes com histórico de doença cardíaca, psicose, doença renal, doença hepática ou dependência de álcool, benzodiazepínicos ou estimulantes.

A naltrexona é um antagonista opióide com alta afinidade pelos MORs, bloqueando, assim, possíveis efeitos de agonistas opióides nestes receptores. Em 1984, sua formulação oral (Trexan®) foi aprovada para o bloqueio dos efeitos da administração exógena de opióides. Na década seguinte, sua eficácia contra dependência do álcool foi aprovada (nome mudado de Trexan® para Revia®). Mas foi apenas em 2006 que a naltrexona de liberação prolongada foi aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*),

agência reguladora de drogas e alimentos dos Estados Unidos, para o tratamento da dependência do álcool em adultos que já completaram o tratamento de desintoxicação. A dose intramuscular administrada de naltrexona para este fim é de 380mg a cada 4 semanas. O mecanismo pelo qual a droga atua no tratamento da dependência do álcool ainda não é compreendido.

A suspensão injetável de liberação estendida de naltrexona (Vivitrol®) é constituída de lipossomos e pode ser administrada por injeção intramuscular.

Recentemente, a FDA aprovou a naltrexona de liberação prolongada no tratamento da dependência de opióides. A apresentação se trata de uma injeção intramuscular deste medicamento uma vez por mês e se mostrou bem tolerada. O estudo no qual a FDA se baseou para tal aprovação durou 24 semanas. Após esse tempo, a porcentagem média de exames de urina livres de opióides foi de 90% dentre os pacientes sob tratamento com naltrexona. Por outro lado, os pacientes que receberam placebo tiveram 35% dos seus exames de urina livres de opióides. Esta forma prolongada é bastante promissora, contando que a dependência de opióides atinge milhões de pessoas no mundo inteiro e com apenas uma injeção mensal do medicamento, a adesão ao tratamento correto será feita com maior facilidade. No estudo foram avaliados 250 pacientes russos com dependência de opióides previamente desintoxicados por um período de 7 a 30 dias sem utilização de opióides. Estes pacientes foram submetidos a 24 semanas de tratamento com 380mg de naltrexona de liberação prolongada, através de injeção intramuscular (n = 126), ou injeção de placebo (n = 124) a cada quatro semanas, recebendo aconselhamentos sobre o manejo do tratamento duas vezes por semana. A maioria (88,1% no grupo naltrexona e 88,7% no grupo placebo) era viciada em heroína. Foi relatada abstinência total (100% das semanas livres de opióides) em 33,5% dos pacientes do grupo naltrexona e em 22,6% do grupo placebo.

O primeiro pico de concentração de naltrexona no sangue é atingido cerca de duas horas após a injeção, o segundo, dois a três dias após o início do tratamento. Um declínio bem lento nas concentrações plasmáticas foi observado a partir do 14º dia após a aplicação. A farmacocinética do Vivitrol® não se mostrou susceptível a fatores como idade, raça, sexo e prejuízo hepático moderado.

Os efeitos adversos relatados nesta pesquisa foram nasofaringite e insônia em 7,1% e 6,3%, respectivamente, dos pacientes tratados com naltrexona. Além destes, também foi descrito desidratação (podendo resultar em complicações, como falência renal), depressão e delírio como possíveis efeitos adversos da naltrexona. Outro efeito adverso, mesmo que raro, é o pensamento suicida (presente em 1% dos pacientes tratados com naltrexona). Em alguns casos, os pensamentos ou comportamentos suicidas ocorrem após descontinuação do tratamento. No estudo, houve dois suicídios, ambos eram tratados com Vivitrol®.

Até o momento, a naltrexona é o antagonista opióide de escolha na prevenção de recaídas na dependência de opióides. Entretanto, outras drogas vêm ganhando espaço na pesquisa científica e parecem ter importância relevante, tal como a metilnaltrexona, derivado quaternário da naltrexona, característica que a impede de atravessar a barreira hematoencefálica. A metilnaltrexona foi desenvolvida pelo professor Leon Goldberg inicialmente para tratamento da constipação induzida por opióides. Entretanto, tem sido apontada para um possível uso na prevenção de recaída na dependência do opióides, restringindo-se à periferia, o que evitaria possíveis efeitos centrais indesejáveis. Estas, caros leitores, são as ferramentas atuais na luta contra a drogadição de opióides.

## Referências

- DUARTE, D.F. (2005) Uma Breve História do Ópio e dos Opioides. Rev Bras Anesthesiol 55, 135-146;
- HUGHES, J., SMITH, T.W., KOSTERLITZ, H.W., FOTHERGILL, L.A., MORGAN, B.A., MORRIS, H.R. (1975) Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature 258, 577-80;
- PERT, C.B., SNYDER, S.H. (1973) Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. Science 179, 1011-4;
- TRESKOT, A.M., DATTA, S., LEE, M., HANSEN, H. (2008) Opioid pharmacology. Pain Physician 11, S133-53.

---

\* Farmacêutico Industrial, Mestrando do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP