

Ana Rodrigues Oliveira Silvestre

Fármacos usados no tratamento da dependência de opioides



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Ana Rodrigues Oliveira Silvestre

Fármacos usados no tratamento da dependência de opioides



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Fármacos usados no tratamento da dependência de opioides

Trabalho original realizado por:

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob orientação do Professor Doutor João Capela

Resumo

A dependência opioide é considerada uma condição médica com determinantes sociológicas e individuais bastante complexas. O desenvolvimento de tratamentos eficazes para esta dependência revela-se de extrema importância devido às consequências devastadoras da doença. A farmacoterapia deverá ser abrangente e pode incluir opioides agonistas, agonistas parciais ou antagonistas, e, ainda, agonistas alfa-2-adrenérgicos e tem como objectivo a desintoxicação do doente e a substituição por uma terapia de longo prazo.

As normas orientadoras actuais enfatizam a necessidade de uma abordagem integrada do tratamento. Actualmente, o tratamento de substituição é a forma mais comum de tratamento especializado da dependência de opioides na União Europeia. A metadona continua a ser o fármaco mais prescrito, no entanto a buprenorfina apresenta resultados promissores.

O ciclo da dependência opioide é bastante complexo e a farmacoterapia disponível apresenta algumas lacunas. Por estes motivos, encontram-se em desenvolvimento novos fármacos e novas estratégias para prevenir e tratar este distúrbio em todas as fases do processo. O ibudilast e a vacina anti-heróina são os fármacos que se encontram em estudo.

Em suma, estão disponíveis diversas opções farmacoterapêuticas eficazes no tratamento da dependência opioide, mas ainda assim, devido à natureza crónica e recorrente da mesma, muitos indivíduos abandonarão o tratamento e retornarão a um estilo de vida dependente e permanecerão em risco de overdose e diminuição da qualidade de vida. Por este motivo, surge a necessidade de enfatizar o estudo desta patologia de forma global reforçando a inclusão de abordagens psicossociais nos regimes de tratamento.

Palavras-chave:

Opioide, dependência opioide, epidemiologia, neurobiologia da adição, farmacoterapia, efeitos secundários, tratamento de substituição, metadona, buprenorfina, naloxona, naltrexona, agonistas alfa-2-adrenérgicos, ibudilast, vacina anti-heróina.

Abstract

Opioid addiction is considered a medical condition with very complex sociological and individual determinants. The development of effective treatments for this addiction is extremely important due to the devastating consequences of the disease. Pharmacotherapy should be comprehensive and may include opioid agonists, partial agonists or antagonists, as well as alpha-2-adrenergic agonists and is aimed at detoxifying the patient and replacing it with long-term therapy.

Current guidelines emphasize the need for an integrated approach to treatment. Substitution treatment is currently the most common form of specialized treatment for opioid addiction in the European Union. Methadone remains the most prescribed drug, however buprenorphine shows promising results.

The cycle of opioid dependence is quite complex and the available pharmacotherapy has some gaps. For these reasons, new drugs and new strategies are being developed to prevent and treat this disorder at all stages of the process. Ibudilast and the anti-heroin vaccine are the drugs under study.

In conclusion, several effective pharmacotherapeutic options are available in the treatment of opioid dependence, but still, due to its chronic and recurrent nature, many individuals will abandon treatment and return to a dependent lifestyle and remain at risk of overdose and decreased quality of life. For this reason, there is a need to emphasize the study of this pathology globally, reinforcing the inclusion of psychosocial approaches in treatment regimes.

Key words

Opioid, opioid dependence, epidemiology, neurobiology of addiction, pharmacotherapy, side effects, maintenance treatment, methadone, buprenorphine, naloxone, naltrexone, alpha-2-adrenergic agonists, ibudilast, anti-heroin vaccine.

Agradecimentos

Após a finalização da Tese de Mestrado não posso deixar de expressar os meus sinceros agradecimentos a todos os Professores que contribuíram para a minha formação e aprendizagem. Em especial, ao Professor Doutor João Capela por toda a sabedoria e disponibilidade demonstrada ao longo de todo o percurso.

Agradeço também à minha família e amigos por terem acreditado, sempre, que eu iria alcançar este grande e desafiante objectivo.

Se foi fácil...Não foi....mas valeu apena!!!

Um bem-haja a todos os que me acompanharam.

Índice

Resumo	i
Abstract	ii
Agradecimentos	iii
Índice de Figuras	vi
Índice de Tabelas	vii
Abreviaturas	viii
I. INTRODUÇÃO	1
II. MATERIAIS E MÉTODOS	2
III. FARMACOLOGIA DOS ANALGÉSICOS OPIOIDES	3
III.1. Perspetiva histórica	3
III.2. Classificação e estrutura química.....	5
III.3. Receptores opioides	8
III.4. Farmacocinética	13
III.5. Efeitos dos opioides	15
IV. DEPENDÊNCIA OPIOIDE.....	20
IV.1. História da dependência	20
IV.2. Epidemiologia	21
IV.3. Neurobiologia da adição	23
IV.3.1. Mecanismo de Desenvolvimento da adição opioide.....	24
V. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA ADIÇÃO OPIOIDE	26
V.1. Agonistas opioides	28
V.1.1. Metadona.....	28
V.1.2. Buprenorfina	30
V.1.3. Comparação dos fármacos Metadona e Buprenorfina	32
V.2. Antagonistas opioides	33
V.2.1. Naloxona e Naltrexona.....	33

V.2.2. Naloxona nasal.....	36
V.3. Fármacos não opioides.....	38
V.4. Fármacos em estudo.....	40
V.4.1. Ibudilast.....	40
V.4.2. Vacina anti-heroína.....	41
VI. PAPEL DO FARMACÊUTICO.....	43
VII. CONCLUSÃO.....	44
VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45

Índice de Figuras

Figura 1. Estruturas químicas a morfina, heroína e codeína.....6
Figura 2. Principais fármacos opioides prescritos na Europa. Fonte European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.27

Índice de Tabelas

Tabela 1. Classificação dos opioides de acordo com a sua origem.	7
Tabela 2. Receptores opioides, péptidos endógenos e respectivos precursores.	9
Tabela 3. Efeitos farmacológicos e localização dos receptores opioides	11
Tabela 4. Peptídeos endógenos agonistas, fármacos agonistas e antagonistas dos receptores opioides	12
Tabela 5. Parâmetros farmacocinéticos	13
Tabela 6. Efeitos farmacológicos, toxicidade e efeitos adversos.....	19

Abreviaturas

ATV – Área Tegmental Ventral

BUP – Buprenorfina

CYP450 – Citocromo P450

CDC – Centro de controlo e prevenção de doenças do inglês “*Center for Disease Control and Prevention*”

CID – Classificação Internacional de Doenças

CPF – Cortéx Pré-Frontal

DMS – Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais do inglês “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*”

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Administração de alimentos e medicamento do inglês “*Food and Drug Administration*”

GABA – Ácido Gama-aminobutírico

IUPHAR – União internacional de farmacologia básica e clínica do inglês “*International Union of Basic & Clinical Pharmacology*”

LC – Locus Coeruleus

NA – Noradrenalina

NAc – Núcleo Accumbens

NIDA – Instituto nacional de abuso de drogas do inglês “*National Institute of Drug Abuse*”

OMS – Organização Mundial de Saúde

SICAD – Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências

SNC – Sistema Nervoso Central

I. INTRODUÇÃO

A dependência opioide constitui um grave problema de saúde pública e de grande impacto na sociedade moderna. Esta dependência poderá estabelecer-se tanto a partir de fármacos usados na prática clínica como substâncias sintéticas do tipo Opioide (Pergolizzi *et al.*, 2017).

Nos Estados Unidos da América (EUA) e no Canadá o uso indevido e a prescrição abusiva de analgésicos opioides têm sido descritos como uma epidemia. Na Europa, assiste-se a um aumento exponencial do consumo dos mesmos. Os custos económicos e humanos associados à utilização inapropriada destas substâncias são elevados repercutindo-se numa redução significativa da qualidade de vida, stress psicológico, disfunção social e familiar (Helmerhorst *et al.*, 2017).

Os opioides são fármacos analgésicos que atuam ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC) e desempenham um papel central na nocicepção. A morfina, o alcalóide mais prevalente no ópio, foi isolada pela primeira vez em 1806 e a heroína sintetizada em 1874 e só após 100 anos, do seu isolamento, foi reconhecido o seu potencial de abuso e adição (Dinis-Oliveira and Carvalho, 2015).

Historicamente, defendia-se que a dependência opioide estaria relacionada com uma fraqueza de carácter ou uma faceta de uma personalidade fragilizada. Atualmente, os desenvolvimentos científicos acerca dos mecanismos biológicos implicados na dependência química demonstram que, independentemente das causas para o este comportamento aditivo, as alterações neurológicas são compatíveis com uma doença neurológica/cerebral (WHO, 2009).

Do ponto de vista clínico, existem duas opções terapêuticas eficazes para o tratamento desta dependência: o tratamento de substituição com opioides ou a desintoxicação em clínicas especializadas. Os opioides agonistas e agonistas parciais são, comumente, utilizados na terapêutica de substituição e desintoxicação; os antagonistas aceleram o processo de desintoxicação e são prescritos após a mesma para prevenir as recaídas e os agonistas alfa-2-adrenérgicos utilizados para melhorar os resultados da desintoxicação (Stotts, Dodrill and Kosten, 2009; Bart, 2012).

O sucesso das várias abordagens e combinações terapêuticas é avaliado de diversas formas, sendo que o parâmetro mais importante é a retenção no tratamento a longo

prazo. Os comportamentos de risco, o envolvimento criminal, os sintomas psiquiátricos e morbidade são também usados como indicadores do sucesso do tratamento implementado (Bart, 2012).

Este trabalho surge com o objetivo de realçar os fármacos usados na terapêutica de substituição para o tratamento da dependência opioide. Para o desenvolvimento do trabalho, foi realizada inicialmente uma revisão da literatura científica sobre as características principais dos opioides, seguindo-se a apresentação dos principais fármacos usados na terapêutica, abordando eventualmente novos tratamentos emergentes.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados científicas PubMed, Elsevier, Scielo, Science Direct e Google Scholar, utilizando as seguintes palavras-chave: “Opioide”, “dependência Opioide”, “adição Opioide”, “epidemiologia”, “neurobiologia da adição”, “farmacoterapia”, “efeitos secundários”, “tratamento de substituição”, “metadona”, “buprenorfina”, “naloxona”, “naltrexona”, “fármacos não opioides”, “novas terapêuticas” “Opioid”, “opioid dependence”, “opioid addiction”, “epidemiology”, “neurobiology of addiction”, “pharmacotherapy”, “side effects”, “maintenance treatment”, “methadone”, “buprenorphine”, “naloxone”, “naltrexone”, “non-opioid drugs”, “new therapies”. Os critérios de inclusão dos 121 artigos selecionados basearam-se nas palavras-chave, artigos científicos em inglês e português. Destes foram selecionados artigos publicados a partir do ano 2000, com a exceção dos subcapítulos da perspectiva histórica e dos receptores opioides são anteriores a este ano 1980, 1993, 1994, 1995, 1996. Foi ainda recolhida informação em livros didáticos e websites governamentais através do monitor de busca “Google”. A pesquisa foi continua ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

III. FARMACOLOGIA DOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

III.1. Perspetiva histórica

Os opioides constituem um dos mais antigos grupos terapêuticos. De facto, há registo de utilização do ópio desde 1500 a.C. a 3400 a.C. O ópio, deriva da palavra grega “suco”, é obtido da cápsula de uma planta denominada *Papaver Somniferum* (*Papaver*- indução e *Somniferum*- sono) (Brownstein, 1993; Tavares, 2006a).

A primeira referência ao ópio foi encontrada nos escritos de Teofrasto, no séc. III a.C. e Homero indica o seu uso por Helena de Troia como analgésico e estabilizador do humor. São os comerciantes Árabes que impulsionam a introdução do ópio no Oriente, onde este começa por ser usado, principalmente, no tratamento da disenteria. Em 1680 *Thomas Sydenham* elogiava o ópio referindo: “Entre todos os remédios que agradaram a Deus Todo Poderoso para dar ao Homem de forma a aliviar os seus sofrimentos, nenhum é tão universal e eficaz quanto o ópio” (Brownstein, 1993; Tavares, 2006a).

Em 1806, *Frederich Sertürner* descreveu o isolamento através da cristalização de uma substância pura no ópio que ele denominou morfina, depois de *Morphium*, em homenagem ao Deus Grego dos sonhos. A morfina é o alcalóide predominante do ópio, representando cerca de 10% do seu peso. Em 1817 já era utilizada como analgésico, mas só dez anos depois começou a ser comercializada pelo setor farmacêutico (Goodman, L. S., Brunton, L. L., Chabner, B., & Knollman, 2017).

O ópio é o único fármaco que motivou uma guerra na história da nossa civilização. No século XIX, a Inglaterra com o intuito de se manter como potência económica, inclui na vida da população chinesa o consumo de ópio, de forma a obter lucros na intermediação do comércio do ópio plantado na Índia. O Governo chinês perante a necessidade da população e consequências económicas da compra de grandes quantidades de ópio proibiu o uso deste, iniciando assim um impasse com Inglaterra que culminou num conflito militar conhecido como “Guerra do Ópio” (Brownstein, 1993).

Em meados do século XIX, o uso de alcalóides puros em vez de preparações de ópio começou-se a espalhar pelo mundo médico, coincidindo este facto com a invenção da seringa hipodérmica. Após a utilização massiva da seringa surgem os fenómenos de abuso, com a utilização para consumo ilícito, tornando-se este um problema social,

médico e de saúde pública (Pathan and Williams, 2012; Dinis-Oliveira and Carvalho, 2015).

Para além dos efeitos benéficos notáveis dos opioides, os efeitos adversos e incluindo o seu potencial de dependência também são conhecidos há séculos. Nos EUA, durante a guerra civil, a administração da “alegria do soldado” muitas vezes levou à “doença do soldado”, referindo-se à dependência do ópio provocada pela sua utilização desmedida em situações de dores crônicas decorrentes de feridas de guerra. Estes problemas despertaram a procura de novos analgésicos opioides sintéticos potentes, isentos de potencial aditivo e outros efeitos secundários (Goodman, L. S., Brunton, L. L., Chabner, B., & Knollman, 2017).

A descoberta precoce do composto sintético diacetilmorfina, mais conhecida por heroína, pelo *C.R. Alder Wright* em 1874 foi seguida pela sua utilização disseminada como um supressor de tosse supostamente não-viciante e sedativo. A heroína foi inicialmente caracterizada como um composto com menor poder aditivo relativamente à morfina. No entanto, mais tarde constatou-se que a heroína e todos os compostos sintéticos subsequentes que foram introduzidos a nível clínico partilham as mesmas características dos opioides clássicos, incluindo as suas propriedades aditivas (Dinis-Oliveira and Carvalho, 2015; Goodman, L. S., Brunton, L. L., Chabner, B., & Knollman, 2017).

A procura de novos agonistas opioides conduziu à síntese de antagonistas opioides e compostos com propriedades agonistas-antagonistas mistas, amplificando assim as opções terapêuticas e fornecendo ferramentas importantes para explorar os mecanismos de ação destes fármacos.

III.2. Classificação e estrutura química

Durante a pesquisa bibliográfica são inúmeras as vezes que os termos “opiáceo” e “opioide” são referidos de forma incorreta e sobreponível na literatura. Desta forma, surge a necessidade de clarificar estes dois conceitos.

Os opiáceos são compostos estruturalmente relacionados com os alcalóides naturais encontrados no ópio. Por outro lado, os opioides referem-se a qualquer composto que, independentemente da sua estrutura, apresenta propriedades funcionais e farmacológicas de um opiáceo. Este conceito engloba os opiáceos, os compostos semissintéticos, sintéticos e os compostos endógenos (Trescot, Datta, *et al.*, 2008; Dinis-Oliveira and Carvalho, 2015; Goodman, L. S., Brunton, L. L., Chabner, B., & Knollman, 2017).

A morfina é considerada o protótipo do grupo, cuja estrutura é caracterizada por um anel benzênico com um grupo hidroxilo fenólico na posição 3, um grupo hidroxilo alcoólico na posição 6 e um átomo de azoto colocado num anel **Figura 1**. Os grupos hidroxilo são importantes na atividade farmacológica. Em alguns pró-fármacos podem estar presentes grupos éteres ou ésteres, como acontece com a heroína (O-acetilação na posição 3 e 6) e a codeína (O-metilação na posição 3 da morfina) **Figura 1**. A presença do grupo hidroxilo na posição 6 tem sido associado a uma maior incidência de náuseas e alucinações (Trescot, Datta, *et al.*, 2008; Dinis-Oliveira and Carvalho, 2015; Goodman, L. S., Brunton, L. L., Chabner, B., & Knollman, 2017).

O átomo de azoto parece representar, também, um papel crucial na atividade analgésica da morfina e seus derivados, pois a sua alteração poderá resultar numa diminuição de atividade ou no desenvolvimento de antagonistas (Trescot, Datta, *et al.*, 2008; Dinis-Oliveira and Carvalho, 2015; Goodman, L. S., Brunton, L. L., Chabner, B., & Knollman, 2017).

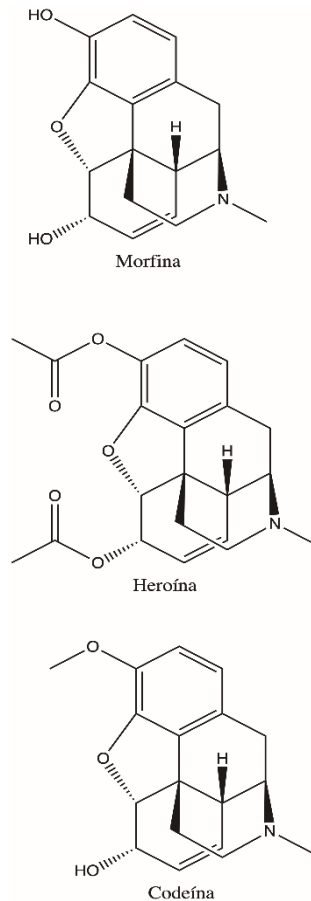


Figura 1. Estruturas químicas a morfina, heroína e codeína.

Apesar da morfina ser o fármaco mais conhecido de *P. somniferum*, outros alcalóides de interesse podem ser isolados a partir da planta: morfina, codeína, papaverina e tebaína **Tabela 1**. A síntese da morfina é um processo difícil e oneroso, ao contrário do seu isolamento a partir do ópio, pelo que toda a morfina usada na terapêutica é de origem natural (Tavares, 2006b).

Após o isolamento deste alcalóide como componente ativo e maioritário no ópio (10-16% da massa total), seguem-se alterações químicas simples na molécula principal resultando na produção de um leque de opioides semi-sintéticos úteis na prática clínica (Pathan and Williams, 2012).

Posteriormente, por design ou acidentalmente, são produzidos diversos opioides sintéticos. Estes podem ser divididos em cinco classes químicas: derivados morfínicos (levorfanol e butorfanol), benzomorfanos (pentazocina), fenilpiperidinas (petidina, fentanil, alfentanil, remifentanil), difenilheptanos (metadona), tramadol e tapentadol

(Pathan and Williams, 2012; Dinis-Oliveira and Carvalho, 2015; Goodman, L. S., Brunton, L. L., Chabner, B., & Knollman, 2017).

Diversos artigos e manuais referem a existência de 4 classes químicas, uma vez que o tramadol e tapentadol não se inserem em nenhuma das classes referidas anteriormente. Estes opioides atípicos, análogos 4-fenilpiperadínicos sintéticos da codeína, apresentam mecanismos de ação múltiplos. O tramadol é usado principalmente como analgésico, mas demonstrou ser útil no tratamento da síndrome de abstinência de opioides (Threlkeld *et al.*, 2006; Pathan and Williams, 2012; Goodman, L. S., Brunton, L. L., Chabner, B., & Knollman, 2017).

Tabela 1. Classificação dos opioides de acordo com a sua origem.

Compostos de origem natural	Compostos semissintéticos	Compostos sintéticos
Morfina	Diacetilmorfina (heroína)	Fentanil
Codeína	Di-hidromorfona	Petidina
Tebaína	Oxicodona	Alfentanil
Papaverina	Buprenorfina	Metadona
		Tramadol
		Tapentadol
		Remifentanil

Os opioides também podem ser classificados em agonistas totais, agonistas parciais, agonistas-antagonistas e antagonistas. Os mais comuns são agonistas e exercem o seu efeito estimulando os receptores opioides (morfina). As diferenças de actividade e eficácia parecem estar relacionadas com a estimulação relativa dos vários receptores e diferenças genéticas na sensibilidade dos mesmos (Inturrisi and Jamison, 2002; Trescot, Datta, *et al.*, 2008; Pathan and Williams, 2012).

Os agonistas parciais ligam-se aos receptores, mas provocam apenas uma resposta funcional parcial, independentemente da quantidade de fármaco administrada (buprenorfina) (Inturrisi and Jamison, 2002).

Devido à reduzida eficácia dos agonistas parciais, estes são capazes de antagonizar ou reduzir a resposta de um agonista total, como a morfina, quando atuam no mesmo receptor. Desta forma, é necessário aumentar a dose do agonista total para competir

contra o agonista parcial e, assim, restabelecer a resposta máxima dos primeiros (Trescot, Datta, *et al.*, 2008).

Os opioides agonistas-antagonistas (pentazocina, nalbufina e butorfanol) exibem propriedades agonísticas kappa e baixa eficácia ao nível do receptor mu, podendo neste actuar funcionalmente como antagonista. Foram desenvolvidos com o objectivo de diminuir o potencial aditivo e a depressão respiratória, o que não se verificou na prática clínica (Trescot, Datta, *et al.*, 2008; Dinis-Oliveira and Carvalho, 2015).

Os antagonistas dos receptores opioides (naloxona e naltrexona) são antagonistas competitivos nos receptores mu, kappa e delta, com alta afinidade pelo receptor mu, mas sem qualquer eficácia no receptor mu. Podem ser associados a agonistas mu ou agonistas parciais (Pathan and Williams, 2012).

III.3. Receptores opioides

Os estudos fisiológicos desenvolvidos, *in vivo* e *in vitro*, de forma a investigar a farmacologia dos agonistas opioides, seus antagonistas e tolerância cruzada, conduziram à hipótese da existência de três receptores opioides, inicialmente, denominados de mu (μ), kappa (κ) e delta (δ) (Minami and Satoh, 1995). Esta hipótese foi, mais tarde, confirmada por clonagem (Waldhoer, Bartlett and Whistler, 2004).

A designação dos receptores opioides tem sofrido diversas alterações ao longo do tempo. Em 1996, a União Internacional de Farmacologia Básica e Clínica (IUPHAR) renomeou os receptores OP1 (o receptor delta), OP2 (o receptor kappa) e OP3 (o receptor mu). Em 2000, esta nomenclatura foi novamente alterada para DOP, KOP e MOP. Contudo, a IUPHAR recomenda o uso da classificação grega para receptores opioides clássicos (δ , κ e μ) (Cox *et al.*, 2015; Alexander *et al.*, 2019). A classificação actual dos 4 receptores opioides encontra-se na **Tabela 2**.

Os receptores opioides clássicos estão amplamente distribuídos pelo sistema nervoso central e, em menor escala, por toda a periferia (Waldhoer, Bartlett and Whistler, 2004).

Em conjunto com a identificação desses receptores, Kostelitz e colaboradores identificaram um neurotransmissor endógeno ao qual atribuíram a designação de encefalina (Hughes *et al.*, 1980). Posteriormente, mais duas classes de peptídeos

opioides endógenos foram isoladas, as endorfinas e dinorfinas (Minami and Satoh, 1995).

Os precursores fornecem os compostos originais a partir dos quais são produzidos estes péptidos endógenos. Proencefalina é clivada para formar a metencefalina e leu-encefalina, que se ligam ao receptor δ . A dinorfina A e B derivam da prodinorfina e são agonistas do receptor κ . A pró-opiomelancortina (POMC) é o composto precursor da β -endorfina, um agonista do receptor μ , embora seja capaz de exibir atividade agonista em todos os três receptores opioides clássicos. Dois outros peptídeos endógenos atuam como agonistas no receptor μ , endomorfina 1 e 2, mas nenhum precursor foi ainda identificado **Tabela 2** (Dietis *et al.*, 2009; Bodnar, 2016).

Tabela 2. Receptores opioides, péptidos endógenos e respectivos precursores.

Receptor	Péptido Endógeno	Precursor
δ	Met-encefalina Leu-encefalina	Pro-encefalina
κ	Dinorfina A e B	Pro-dinorfina
μ	β -Endorfina Endomorfina 1 e 2	POMC Desconhecido
NOP	N/OFQ	Pré-pro-nociceptina

Em 1994, foi encontrado um quarto receptor opioide designado de receptor da nociceptina (NOP). Após esta descoberta, ocorreu o isolamento do seu péptido endógeno, nociceptina/orfanina FQ (N/OFQ), derivando este de um precursor polipeptídico pré-pro-nociceptina (Reinscheid *et al.*, 1995; Lambert, 2008).

A nível celular, N/OFQ atua de forma a produzir ações similares às descritas para os receptores opioides clássicos. Por estas razões, foi classificado como o quarto receptor opioide. No entanto, devido à sua falta de resposta ao antagonista opioide clássico (naloxona), alguns farmacologistas questionaram a veracidade desta classificação (Dietis, Rowbotham and Lambert, 2011). A IUPHAR considera o NOP como um

receptor relacionado com os opioides, não sendo propriamente um opioide (Borsodi *et al.*, 2019).

O papel fisiológico dos péptidos endógenos ainda não é totalmente conhecido na comunidade científica, uma vez que estes parecem exercer funções como neuromediadores, neurotransmissores e, em alguns casos, neurohormonas (Bodnar, 2016).

Na membrana celular, os receptores opioides podem formar homo e heterodímeros, sendo que a dimerização pode alterar as propriedades farmacológicas dos respectivos receptores. Os δ podem formar heterodímeros com μ e κ . Assim, os heterodímeros μ - δ e δ - κ apresentam menor afinidade para agonistas altamente seletivos, tráfego reduzido de receptores induzidos por agonistas e sinergia mútua entre agonistas seletivos para receptores na ligação aos respectivos agonistas e também na sinalização intracelular induzida por agonistas (Gupta, Décaillot and Devi, 2006).

Os receptores opioides produzem efeitos funcionais diferentes, no entanto desencadeiam respostas celulares semelhantes após a sua ativação. Todos eles são receptores acoplados à proteína G e partilham a mesma polimorfologia transmembranar (Waldhoer, Bartlett and Whistler, 2004).

Os canais de cálcio estão localizados nos terminais sinápticos e desempenham um papel importante na libertação de neurotransmissores e consequentemente na transmissão sináptica. Os receptores opioides, regulam negativamente estes canais, de tal forma que inibem o influxo de cálcio impedindo a libertação de neurotransmissores. Por outro lado, a activação dos canais de potássio pelos mesmos receptores conduz à hiperpolarização da membrana. O efeito final consiste na redução da excitabilidade neuronal e por sua vez, na redução da transmissão nociceptiva (New and Wong, 2002; Williams *et al.*, 2013).

Os efeitos clínicos causados pela activação destes receptores encontram-se descritos na **Tabela 3**. Estes são consistentes com a densidade e distribuição diversa dos mesmos no cérebro e na medula espinal (Borsodi *et al.*, 2019)

Agonistas que se ligam a receptores μ podem causar analgesia espinal e supraespinal, mas também sedação, depressão respiratória, bradicardia, euforia e redução da motilidade gástrica. A ativação dos receptores δ pode causar analgesia espinal e

supraespinal e reduzir a motilidade gástrica, enquanto a estimulação do receptor κ pode produzir analgesia, diurese e disforia (Johnson and Lambert, 2005; Dietis *et al.*, 2009).

Na medula espinal a N / OFQ demonstrou produzir analgesia e hiperalgesia, dependente da concentração administrada, e alodinia. Supraespinalmente, quando administrada por via intracerebrovascular, pensa-se que produz um efeito anti-analgésico pró-nociceptivo, devido a uma inibição do tónus opioide endógeno (Lambert, 2008; Dietis *et al.*, 2009).

Tabela 3. Efeitos farmacológicos e localização dos receptores opioides

	μ	δ	κ	NOP
Efeitos Farmacológicos	Analgésia. Sedação, vômito, depressão respiratória, prurido, euforia, retenção urinária, anorexia e dependência física.	Analgésia fraca a menos que haja estímulo externo. Convulsões, efeitos antidepressivos/ansiolíticos e alteração da motilidade intestinal.	Analgésias fraca. Actividade alucinogénia e catatónica. Sedação, dispneia, miose, depressão respiratória, euforia, disforia, bloqueio do prurido e hipertermia.	Analgésia. Bloqueio da analgesia dos opioides e induzida pelo stress. Ansiolítico, alterações da memória e aprendizagem
Localização	Localizam-se sobretudo no tronco cerebral e tálamo medial	Localizam-se sobretudo no cérebro.	Localizam-se sobretudo na área límbica e outros locais do diencéfalo, tronco cerebral e medula espinal.	Localizam-se pré e pós-sinápticamente em diversas áreas do SNC.

Tabela 4. Peptídeos endógenos agonistas, fármacos agonistas e antagonistas dos receptores opioides

Peptídeos endógenos				
Encefalinas	Agonista	Agonista		
β -endorfinas	Agonista	Agonista		
Dinorfina A	Agonista		Agonista	
N/OFQ				Agonista
Fármacos Agonistas				
Morfina	Agonista			
Fentanilo	Agonista		Agonista fraco	
Meperidina	Agonista	Agonistas		
Metadona	Agonista			
Buprenorfina	Agonista			Agonista
Hidromorfona	Agonista			
Oxicodona	Agonista			
Fármacos Antagonistas				
Naloxona	Antagonista	Antagonista fraco	Antagonista	
Naltrexona	Antagonista	Antagonista fraco	Antagonista	

III.4. Farmacocinética

Na *Tabela 5* encontram-se descritas, resumidamente, as propriedades farmacocinéticas de cinco opioides clinicamente importantes (Pruskowski and Arnold, 2016).

Tabela 5. Parâmetros farmacocinéticos

Opioides	Absorção	Distribuição	Metabolismo	Excreção		
	<i>Biodisponibilidade oral (%)</i>	<i>Vd (L/kg)</i>	<i>Enzimas responsáveis</i>	<i>Metabólitos activos</i>	<i>Urina (%)</i>	<i>(T1/2) horas</i>
Morfina	<40	4	UGT	M6G	90	2-4
Metadona	36-100	1-8	CYP 3A4, 2D6, 2B6, 2C19	Nenhum	<10	15-60
Fentanilo	N/A	4-6	CYP 3A4	Nenhum	75	3-4
Hidromorfona	24	4	UGT	Não conhecido	75	2-3
Oxicodona	60-87	2.6	CYP 3A4, 2D6	Oximorfona	19-64	2-4

Legenda: CYP- enzima citocromo; L- litros; M6G- morfina-6-glucoronídeo, N/A- não aplicável, T1/2- tempo semi-vida eliminação; UGT- U-glucuroniltransferase; Vd- volume de distribuição. Nota: Os T1/2 referem-se à via intravenosa.

Os analgésicos opioides são, na sua maioria, bem absorvidos quando administrados por via subcutânea, intramuscular e oral. Contudo, devido ao extenso metabolismo de primeira passagem, pode surgir a necessidade de a dose oral de alguns fármacos opioides como a morfina, hidromorfona e oximorfona ser muito mais alta do que a dose parenteral para a obtenção de um efeito terapêutico. A previsão de uma dose oral efectiva torna-se, assim, difícil de estabelecer (Tavares, 2006a; Schumacher, Basbaum and Naidu, 2012; Goodman, L. S., Brunton, L. L., Chabner, B., & Knollman, 2017).

A metadona é bem absorvida pelo trato gastro-intestinal e a sua biodisponibilidade ultrapassa de longe a da morfina oral. A sua farmacocinética é altamente variável e o

tempo de semi-vida longo (ver **Tabela 5**), por isso a sua administração inicial deve ser rigorosamente monitorizada para evitar o aparecimento de efeitos secundários graves (Lugo, Satterfield and Kern, 2005; Schumacher, Basbaum and Naidu, 2012).

Os fármacos opioides em geral são amplamente distribuídos pelos tecidos corporais, encontrando-se em altas concentrações no cérebro, pulmões, fígado, rins e baço. Na musculatura esquelética a concentração destes fármacos pode ser baixa, mas devido à sua grande extensão é este o seu principal reservatório (Schumacher, Basbaum and Naidu, 2012; Pruskowski and Arnold, 2016). A acumulação, neste local, pode ser bastante importante após a administração frequente de doses elevadas ou infusões contínuas de opioides altamente lipofílicos, metabolizados lentamente, como o fentanilo (Grond, Radbruch and Lehmann, 2000).

Os opioides são, maioritariamente, metabolizados por glucuronidação ou pelo sistema citocromo P450 (CYP). Os efeitos adversos, bem como os efeitos terapêuticos, podem estar relacionados com a formação dos seus metabolitos (Trescot, Datta, *et al.*, 2008).

O metabolismo oxidativo hepático constitui a principal via de degradação dos opioides fenilpiperidínicos, restando pequenas quantidades do composto original inalterado para eliminação. Não foi descrita a existência de nenhum metabolito ativo de fentanilo, metadona e hidromorfona (Lugo, Satterfield and Kern, 2005; Dinis-Oliveira and Carvalho, 2015)

As enzimas CYP3A4 e CYP2D6 são dentro da família CYP das mais prevalentes no fígado e são particularmente importantes para o metabolismo da maioria dos opioides **Tabela 5**. Se este metabolismo está bloqueado ou reduzido, a concentração plasmática destes fármacos pode aumentar, amplificando os efeitos adversos pela estimulação exacerbada do receptor μ (sonolência e depressão respiratória) (Gudin, 2012; Zahari and Ismail, 2014).

O polimorfismo genético da CYP2D6 foi descrito e associado à variação observada na resposta analgésica entre indivíduos. A probabilidade de interação nesta isoforma é menor do que na CYP3A4, apesar da existência de alguns fármacos indutores e inibidores desta enzima, tais como inibidores selectivos da recaptação da serotonina, antidepressivos tricíclicos e antiarrítmicos (Gudin, 2012; Zahari and Ismail, 2014).

Das várias reações de conjugação, a glucuronidação constitui a mais importante, catalisada pela enzima uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT), com menor suscetibilidade a interações com outros compostos, como acontece com a morfina e hidromorfona (Trescot, Datta, *et al.*, 2008; Yaksh and Wallace, 2011).

Os opioides são convertidos, na maior parte, em metabolitos polares (principalmente glucuronídeos) facilmente excretados pelos rins, com a exceção da metadona que é principalmente excretada pela via biliar. Pequenas quantidades de fármaco inalterado, também são encontradas na urina. A circulação entero-hepática está presente, mas representa uma pequena parte do processo excretor (Overholser and Foster, 2011; Pruskowski and Arnold, 2016).

III.5. Efeitos dos opioides

Os efeitos farmacológicos dos opioides derivam da sua complexa interação com os três tipos de receptores referidos anteriormente na *Tabela 3*.

A analgesia é o efeito desejado mais importante dos opioides exógenos, resultando da sua interação com os receptores opioides no SNC. Estes efeitos podem ser classificados em agudos e crónicos. Os primeiros são observados após uma dose única ou durante um curto período de administração contínua do fármaco. A analgesia, a supressão da tosse e a diarreia são exemplos dos principais efeitos farmacológicos dos opioides. Por outro lado, a euforia e a exacerbação do humor são os efeitos não desejáveis dos opioides exógenos (Yaksh and Wallace, 2011; Khademi *et al.*, 2016).

Os efeitos indesejados e tóxicos relacionados com a sobredosagem opioide são uma extensão dos seus efeitos farmacológicos agudos (Schumacher, Basbaum and Naidu, 2012). A sonolência, as náuseas e vômitos, a obstipação crónica, a miose, a retenção urinária entre outros são exemplos de efeitos indesejados induzidos pelos opioides (Benyamin *et al.*, 2008; Khademi *et al.*, 2016).

A depressão respiratória é uma das principais causas de morte em sobredosagem. Os antagonistas opioides, em particular a naloxona, podem ser utilizados para reverter este efeito resultante da toxicidade Opióide. Para além disto, é importante salientar os efeitos sinérgicos na depressão respiratória quando outros fármacos de ação central

(benzodiazepinas) são utilizados concomitantemente com os opioides. Determinadas patologias tais como a apneia do sono, a doença pulmonar obstrutiva crónica a pneumonia e o cancro podem ter um impacto elevado no débito respiratório tornando o individuo mais vulnerável a problemas respiratórios (Benyamin *et al.*, 2008; Schumacher, Basbaum and Naidu, 2012; Pergolizzi *et al.*, 2017).

A tolerância aos opioides define-se como o aumento da dose necessária para produzir um determinado efeito farmacológico, podendo esta desenvolver-se em poucos dias. O desenvolvimento de tolerância significativa aos efeitos analgésicos da morfina nos cuidados paliativos em doentes oncológicos, ainda é motivo de controvérsia na comunidade científica (Collett, 1998)

A tolerância resulta, em parte, da dessensibilização dos receptores opioides μ e devido a alterações adaptativas a nível celular, sináptico e de rede. É um fenómeno geral dos agonistas de receptores de opioides, independentemente do tipo de receptor sobre o qual actuam (Turton and Lingford-Hughes, 2016).

As taxas de aparecimento e desaparecimento da tolerância, bem como o grau da mesma, diferem consideravelmente entre analgésicos opioides e entre os indivíduos que utilizam o mesmo fármaco. Isto explica o motivo pelo qual a tolerância à metadona desenvolve-se mais lentamente e em menor grau relativamente à morfina e heroína (Morgan and Christie, 2011).

Analgésicos com efeitos mistos a nível dos receptores apresentam tolerância em menor grau, comparativamente, com os agonistas. Alguns efeitos como a sedação, a depressão respiratória e hipotermia diminuem após a administração repetida dos primeiros (Schumacher, Basbaum and Naidu, 2012).

A tolerância aos opioides de efeito misto, geralmente, não inclui tolerância cruzada aos opioides agonistas. Desta forma, a tolerância cruzada constitui uma característica de extrema relevância dos opioides, ou seja, doentes com tolerância à morfina demonstram, frequentemente, uma redução da resposta analgésica a outros opioides com atividade agonista, sobretudo, nos receptores μ . A tolerância cruzada só pode ocorrer entre fármacos que actuam no mesmo receptor (Schumacher, Basbaum and Naidu, 2012).

A dependência é definida como a apetência ou compulsão para tomar, regular ou periodicamente, um fármaco com o propósito de sentir os seus efeitos psíquicos ou de

evitar o sofrimento decorrente da suspensão desta administração (Schumacher, Basbaum and Naidu, 2012; Goodman, L. S., Brunton, L. L., Chabner, B., & Knollman, 2017).

A dependência pode ser apenas psíquica ou igualmente física, caracterizada por um estado tal de adaptação do organismo à acção ou presença de um fármaco, qua a sua supressão (ou a antagonização dos seus efeitos) conduz a um síndrome de abstinência característico com alterações significativas de diversas funções cognitivas (Schumacher, Basbaum and Naidu, 2012). Os sinais e sintomas não ocorrem com a mesma intensidade, dependem do grau de dependência do opioide e das suas características farmacocinéticas, destacando-se o tempo de semi-vida. Consistem em rinorreia, lacrimejo, arrepios, calafrios, hiperventilação, hipertermia, midríase, dores musculares, vômitos, diarreia e ansiedade (Volkow *et al.*, 2019).

No caso da morfina ou da heroína os sinais de abstinência surgem, normalmente, passadas 6 a 10 horas após a última dose. Com a metadona são necessários vários dias para alcançar o pico da síndrome de abstinência, cuja duração pode-se prolongar até 2 semanas. O desaparecimento mais lento dos efeitos da metadona constitui a base da sua utilização no tratamento da dependência opioide (Kleber, 2007; Bart, 2012).

A euforia, a indiferença a estímulos e a sedação habitualmente produzidas pelos analgésicos opioides, em particular quando injetados por via intravenosa, conduzem ao seu uso compulsivo. Estes fatores constituem o principal motivo para o seu uso abusivo e são fortemente reforçados pelo desenvolvimento de dependência física (Goodman, 2008).

A adição é caracterizada por um impulso poderoso e compulsivo no consumo de drogas opioides, mesmo quando estas não são necessárias do ponto de vista médico. A adição Opioide, em particular da heroína, foi bem caracterizada cientificamente e retratada em dois filmes bastante conhecidos *Trainspotting* e *Requiem for a Dream* (Goodman, 2008; Morgan and Christie, 2011).

A incidência relativamente baixa da adição opioide em indivíduos com dor crónica pode ser explicada pela interferência da mesma nas propriedades compensadoras dos opioides, responsabilidade limitada em resultado do tipo de opioide e via de administração utilizada para tratar a dor (por exemplo, adesivo de fentanilo vs. heroína

intravenosa) ou precaução na dosagem por receio da adição (Morgan and Christie, 2011).

Os estudos em animais são adequados para testar essas hipóteses. Tendo em conta que a adição é definida pelo desejo compulsivo, os modelos experimentais são limitados a abordagens comportamentais em animais intactos. Vários mecanismos moleculares que contribuem para a adição foram descritos e revistos. Embora esses modelos animais tenham limitações, apresentam elevada validade preditiva para risco de abuso em humanos (Morgan and Christie, 2011).

Os toxicodependentes tendem a priorizar este comportamento compulsivo em detrimento de outras actividades essenciais das suas vidas, refletindo-se negativamente nos seus relacionamentos profissionais e pessoais. Os fatores envolvidos no desenvolvimento da adição são complexos e ainda não é conhecido o motivo pelo qual alguns indivíduos apresentam maior probabilidade do que outros (Volkow *et al.*, 2019).

O desenvolvimento de dependência e adição varia entre as diferentes classes de opioides ou seja, os efeitos são mais pronunciados quando se trata de um agonista forte, comparativamente com agonistas fracos ou parciais. A velocidade com que o fármaco opioide consegue atravessar a barreira hematoencefálica, constitui a propriedade mais importante para o desenvolvimento do potencial de abuso e euforia de um opioide (Schumacher, Basbaum and Naidu, 2012).

A tabela seguinte resume as aplicações terapêuticas e efeitos adversos e tóxicos dos opioides.

Tabela 6. Efeitos farmacológicos, toxicidade e efeitos adversos

Efeitos farmacológicos	Toxicidade e efeitos adversos
Analgesia	Náuseas e vômitos
Tosse	Obstipação crónica
Diarreia	Miose
Edema pulmonar agudo	Hipotensão postural
Tremores	Retenção urinária
Anestesia	Prurido
	Depressão respiratória
	Tolerância, dependência e adição

IV. DEPENDÊNCIA OPIOIDE

IV.1. História da dependência

O consumo, por motivos não médicos, de fármacos capazes de modificar o comportamento, a disposição, a afectividade e a consciência, constitui um dos mais antigos fenómenos sociais. Este consumo verificou-se em todos os tempos não estando associado a uma determinada época histórica ou algum tipo de estatuto social (Tavares, 2006a; Crocq, 2007).

A adição opioide é um problema de saúde pública global, tendo em conta o aumento dramático das taxas de abuso e dependência de opioides prescritos (Veilleux *et al.*, 2010; Bart, 2012; Green, 2017). Em 2010 cerca de 50% e 11% das pessoas que consumiam heroína ou opioides prescritos, respetivamente, desenvolveram adição (Bart, 2012).

De acordo a *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) a dependência opioide é considerada um distúrbio médico crónico e recidivante caracterizado por vários sintomas psicológicos, somáticos e comportamentais. Por outro lado, a quinta edição do DSM-V adota uma abordagem dimensional dos transtornos mentais e lista onze sintomas. De acordo com a presença destes os distúrbios podem ser considerados graves, moderados ou leves (World Health Organization, 2010; Vahia, 2013).

Segundo a *Classificação Internacional de Doenças* (CID-10), a dependência opioide é definida pela presença de três ou mais dos seguintes critérios, em qualquer altura do ano anterior (WHO, 2009; World Health Organization, 2010).

- ✓ Forte desejo ou compulsão para o consumo de opioides;
- ✓ Dificuldade no controlo do consumo;
- ✓ Tolerância;
- ✓ Abandono progressivo ou negligência dos principais interesses ou actividades prazerosas;
- ✓ Persistência do consumo de opioides apesar das claras consequências nefastas para o individuo.

É de salientar que a dependência opioide não se desenvolve sem que ocorra um período de uso regular, embora o uso regular por si só não seja suficiente para induzir a dependência (WHO, 2009).

A euforia não resultante de estímulo, a sedação e efeitos que se assemelham a prazer sexual causados pelos opioides , principalmente quando administrados por via intravenosa, promovem o seu uso compulsivo e são considerados como os principais motivos para o desenvolvimento desta dependência (Veilleux *et al.*, 2010; Bart, 2012; Schumacher, Basbaum and Naidu, 2012).

É importante realçar que o risco de dependência requer consideração e ponderação na utilização terapêutica destes fármacos. No entanto, em nenhuma circunstância, o médico deve deixar de proporcionar o alívio da dor pelo motivo de que um opioide possui potencial de abuso (Dobbs and Fogger, 2018).

Actualmente, este problema requer especial atenção, na medida em que abrange praticamente todas as camadas da população, incidindo, acentuadamente sobre os estratos etários mais jovens. A sociedade deve encarar esta problemática de forma a desenvolver estratégias de prevenção, tendo em conta a sua natureza plurivectorial (Tavares, 2006a).

IV.2. Epidemiologia

De acordo com a OMS, a dependência opioide é um problema mundial com enormes consequências económicas, pessoais e de saúde pública. Estima-se que existam cerca de 16 milhões de utilizadores de opioides ilícitos no Mundo, dos quais 11 milhões consumidores de heroína

Em 2017, nos Estados Unidos, mais de 70 mil pessoas morreram de sobredose e cerca de 68% dessas mortes envolviam a prescrição ou o uso ilícito de opioides. São os adultos entre os 25 e 54 anos que apresentam as maiores taxas de mortalidade (Wilkerson *et al.*, 2016). De acordo com o instituto de saúde dos Estados Unidos “*Center for Disease Control and Prevention*”(CDC) a morte por sobredose aumentou, drasticamente, nas duas últimas décadas entre 1999 e 2017 (Hedegaard, Miniño and Warner, 2018).

Na Europa, apesar da heroína continuar a ser o opioide ilícito mais consumido, várias fontes sugerem que o consumo de opioides sintéticos ilícitos (metadona, buprenorfina e o fentanilo) é cada vez maior. Desde 2009, foram detetados 38 novos opioides sintéticos no mercado de droga da Europa, incluindo 13 notificados pela primeira vez em 2017. Este total inclui 28 derivados do fentanilo, dos quais 10 foram notificados pela primeira vez em 2017 (OEDT, 2018).

Actualmente, os novos derivados do fentanilo representam uma pequena parcela do mercado de droga europeu, no entanto são substâncias muito potentes que constituem uma séria ameaça para a saúde individual e pública (OEDT, 2018).

Os dados representam a necessidade de existirem estratégias de prevenção primária, secundária, e terciária de forma a reduzir a morbilidade e a mortalidade. O CDC recomenda a redução da prescrição inadequada de opioides, a identificação precoce da utilização problemática, a integração facilitada nos programas de tratamento de substituição e a educação sobre o mecanismo de reversão da sobredose (Green, 2017).

Em Portugal, de acordo com o Relatório Anual de 2018 do SICAD “*Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências*”, as prevalências de consumo de opioides foram de 2% ao longo da vida e nos últimos 12 meses e 1% nos últimos 30 dias

No contexto da procura de tratamento por problemas relacionados com o uso de drogas, a heroína apesar de continuar a ser a droga principal mais referida pelos utentes em tratamento no ano (72%), a sua proporção tem vindo a diminuir nos últimos anos entre os que iniciaram tratamento, quer nos readmitidos (78% em 2014 e 55% em 2018), quer nos novos utentes (24% em 2014 e 19% em 2018). As referências a outros opioides como droga principal foram iguais ou inferiores a 3%, havendo já casos (muito residual) de procura de tratamento com fentanilo como a droga principal (Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências, 2019)

Os resultados dos vários estudos epidemiológicos nacionais realizados ao longo dos anos, mostram que o consumo de heroína tem vindo a perder relevância quando comparada com outras drogas. No entanto, continua a ser muito relevante no ponto de vista dos problemas relacionados com os consumos, como na procura de tratamentos e

mortes e doenças infecciosas decorrentes do consumo da droga injetada (Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências, 2019).

IV.3. Neurobiologia da adição

Atualmente, um dos objetivos primordiais do estudo da neurobiologia da adição é compreender os mecanismos neurofarmacológicos e neuroadaptativos que medeiam a transição da utilização ocasional e recreativo de drogas à perda do controle comportamental na procura e na utilização das mesmas (Koob and Volkow, 2010).

As substâncias de abuso desregulam a longo prazo os principais sistemas cerebrais envolvidos na motivação, na recompensa, na tomada de decisão e na memória. A via dopaminérgica mesocorticolímbica desempenha um papel fundamental no processo de recompensa de actividades hedónicas naturais clássicas e na motivação para procurar esses comportamentos. São vários os neurotransmissores envolvidos neste mecanismo, mas a dopamina apresenta um papel central (Turton and Lingford-Hughes, 2016).

Pesquisas recentes destacam a importância de outros neurotransmissores, tais como os opioides endógenos, no neurocircuito da dependência. Manipulações experimentais farmacológicas e genéticas do sistema opioide apoiam estas pesquisas e demonstram que os opioides endógenos influenciam o reforço e as adaptações a muitas drogas de abuso. Há evidências que os receptores opioides δ podem modular os efeitos recompensadores das drogas, mas o seu papel no desenvolvimento da adição é pouco conhecido (Contet, Kieffer and Befort, 2004; Lutz and Kieffer, 2013; Turton and Lingford-Hughes, 2016).

À medida que a associação entre a utilização da droga e a resposta recompensadora se desenvolve aumenta o reforço para a utilização de drogas, conduzindo a alterações neuronais e comportamentais adaptativas (Turton and Lingford-Hughes, 2016).

O indivíduo dependente entra num ciclo recorrente de três etapas que envolve episódios de compulsão/intoxicação seguidos de abstinência e um estado emocional negativo que, por sua vez, conduz a uma fase de desejo/preocupação de procurar a droga, voltando à etapa inicial de intoxicação (Rosenberg and Feder, 2014; Koob and Volkow, 2016; Turton and Lingford-Hughes, 2016).

Apesar de muitos indivíduos experimentarem drogas nem todos se torna dependentes. Estudos desenvolvidos neste sentido mostram que a vulnerabilidade para a adição é complexa e influenciada por fatores ambientais multifactoriais e genéticos (Kendler *et al.*, 2003; Volkow and Li, 2004; Grant, Brewer and Potenza, 2006; Koob and Volkow, 2016). As variações genéticas nos receptores de dopamina e nos receptores do subtipo A do ácido gama-aminobutírico (GABA) aparecem associadas ao risco aumentado de dependência de heroína e álcool (Turton and Lingford-Hughes, 2016).

Para além dos estudos em modelos animais, a neurobiologia moderna tem utilizado de forma crescente técnicas de estimulação cerebral, como a imagiologia de forma a aprofundar os mecanismos de ação e neurocircuitos associados a esta temática (Volkow, Fowler and Wang, 2004). Apesar de nenhum modelo animal imitar integralmente a condição humana, permite investigar e compreender os sinais e sintomas específicos relacionados com a condição psicopatológica (Goodman, 2008).

Através dos processos associativos de aprendizagem, a motivação para o uso de substâncias psicoativas pode ser fortemente ativada por estímulos (ambientes, pessoas, objetos) associados à utilização das mesmas, podendo conduzir a recaídas mesmo após longos períodos de abstinência (Hyman and Malenka, 2001; Grant, Brewer and Potenza, 2006).

Fatores genéticos contribuem para a vulnerabilidade no desenvolvimento da adição e para a variabilidade interindividual na eficácia do tratamento. Esta informação pode constituir a base para novas ferramentas de diagnóstico, novos tratamentos comportamentais e farmacológicos (Volkow and Li, 2004; Grant, Brewer and Potenza, 2006; Evans and Cahill, 2016).

IV.3.1. Mecanismo de Desenvolvimento da adição opioide

Os opioides são prescritos para aliviar a dor, mas quando estes ativam os mecanismos de recompensa na ausência de dor significativa podem motivar o seu uso repetido simplesmente para obtenção de prazer (Koob and Volkow, 2016).

Um dos circuitos que é activado pelos opioides é o sistema de recompensa mesolímbico (mesencéfalo). O processo inicia-se quando essas substâncias estimulam os receptores μ

Opióide, as células da área tegmental ventral (ATV) produzem dopamina e libertam-na no núcleo de accumbens (NAc), dando origem a sensações de prazer (Yaksh and Wallace, 2011; Schumacher, Basbaum and Naidu, 2012).

O feedback do córtex pré-frontal (CPF) para o ATV ajuda a superar os impulsos para a obtenção de sentimentos prazerosos, através de ações que podem ser inseguras ou imprudentes. Contudo, esse feedback parece estar comprometido em indivíduos dependente de drogas. O locus ceruleus (LC) é uma área do cérebro que desempenha um papel importante na dependência de drogas (Kosten and George, 2002).

A dependência opioide e alguns dos mais angustiantes sintomas de abstinência de opioides resultam de alterações no LC. Os neurónios desta área cerebral produzem e libertam a noradrenalina (NA) para outras partes do cérebro, nas quais estimula a vigília, a respiração, a pressão sanguínea e o estado geral de alerta, entre outras funções. Quando os opioides se ligam aos receptores μ nas células cerebrais do LC, inibem a libertação de NA, resultando em sonolência, respiração lenta, pressão arterial baixa - efeitos familiares da intoxicação por opioides (Kosten and George, 2002; Schumacher, Basbaum and Naidu, 2012).

Com a exposição repetida aos opioides os neurónios do LC adaptam-se aumentando o seu nível de atividade. Neste caso, quando os opioides estão presentes, o seu impacto inibitório é compensado por esta atividade aumentada, resultando na libertação de quantidades aproximadamente normais de NA. Quando os opioides não estão presentes para anular a atividade aumentada das células cerebrais do LC, os neurónios libertam quantidades excessivas de NA, provocando nervosismo, ansiedade, câibras musculares e diarreia (Kosten and George, 2002; Turton and Lingford-Hughes, 2016).

V. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA ADIÇÃO OPIOIDE

O tratamento da dependência opioide incluiu um conjunto de intervenções farmacológicas e psicossociais (WHO, 2009).

A implementação destes programas visa: (a) a abstinência do consumo de drogas; (b) abandono dos circuitos de tráfico; (c) abandono dos circuitos de exclusão; (d) interiorização de normas sociais de conduta; (e) potencialização do interesse por outras coisas, pessoas e atividades; (f) aprendizagem de hábitos de vida saudável; (g) reintegração familiar, social e laboral; (h) preparação e apoio na desintoxicação e transição para outro programa (WHO, 2009).

Para além da redução no consumo de drogas, estas intervenções devem ajudar o indivíduo a melhorar a sua autoconfiança e autoestima. Em paralelo, devem fornecer assistência física, psiquiátrica e social aos familiares (WHO, 2009).

Na maioria dos casos, o tratamento será a longo prazo ou mesmo para toda a vida. O prolongamento na duração do tratamento não deverá ser encarado como uma falha, mas sim como uma forma custo-efetiva de prolongar e melhorar a qualidade de vida do indivíduo, apoiando-o no processo natural de mudança e recuperação (WHO, 2009).

A constatação de que nem todos os indivíduos não querem ou não estão preparados para a abstinência dos comportamentos aditivos fez com que surgissem na Europa, na década de 60, programas de tratamento de substituição Opióide, que se têm tornado um assunto cada vez mais importante na panóplia das medidas de redução de riscos (OEDT, 2018).

O tratamento de substituição é uma forma de tratamento médico para os dependentes de opioides (em especial de heroína) baseado na utilização de uma substância semelhante à droga normalmente consumida. A manutenção de agonistas, em que se fornece ao indivíduo uma quantidade suficiente para reduzir comportamentos de risco e danos relacionados com o consumo e desintoxicação, em que a quantidade de droga é reduzida gradualmente até haver uma remissão do consumo (Veilleux *et al.*, 2010).

São três os fármacos aprovados pela *US Food and Drug Administration* FDA para tratar a dependência Opióide: a metadona (agonista total dos receptores μ); a buprenorfina (agonista parcial μ) e a naltrexona (antagonista μ). Os primeiros activam os recetores opioides cerebrais desencadeando um efeito semelhante ao do consumo da droga e os

segundos que simultaneamente, ativam e limitam ou anulam os efeitos de outros opiáceos ou opioides consumidos (Stotts, Dodrill and Kosten, 2009; Veilleux *et al.*, 2010; Wakeman *et al.*, 2020).

Na Europa, os fármacos aprovados são a metadona, a buprenorfina e a morfina oral de libertação prolongada. O padrão de prescrição é bastante heterogêneo e o fornecimento de tratamento permanece insuficiente em muitas partes da Europa. Em Portugal, são a metadona e a buprenorfina os fármacos autorizados no tratamento de substituição opioide (Mărginean, 2018).

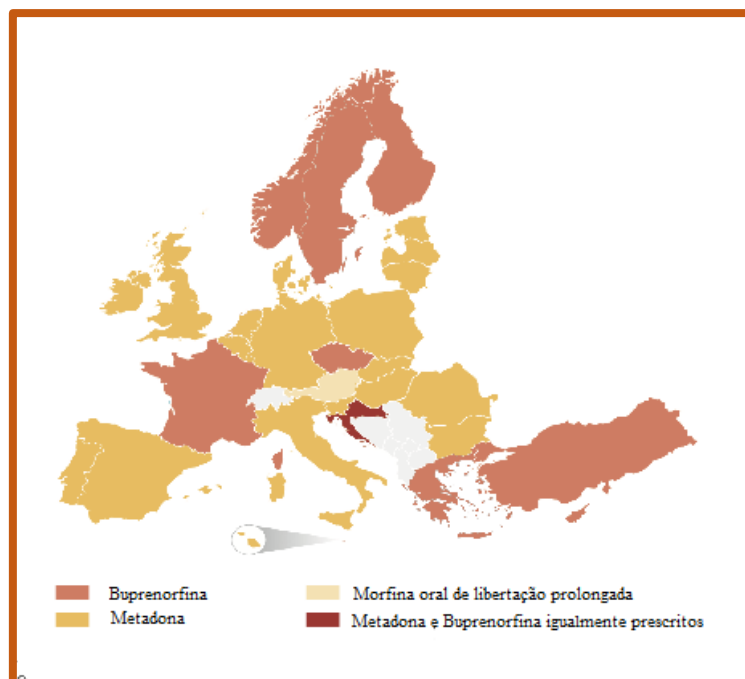


Figura 2. Principais fármacos opioides prescritos na Europa. Fonte European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.

Estes fármacos são normalmente administrados em consonância com a terapia comportamental e os estudos geralmente demonstram fortes benefícios nesta associação comparativamente aos resultados obtidos no tratamento comportamental isolado (Wakeman *et al.*, 2020).

Actualmente, o tratamento de substituição transformou-se na forma mais comum de tratamento especializado da dependência de opioides na União Europeia, sendo que cerca de 654.000 pessoas recebem tratamento desta natureza (OEDT, 2018).

O sucesso das várias abordagens e combinações de tratamentos é avaliado tendo em conta diversos parâmetros, destacando-se a retenção no mesmo e a utilização de opioides e outros fármacos. O envolvimento legal/criminal, os sintomas psiquiátricos, os comportamentos de risco e a morbidade são, também, utilizados como indicadores do sucesso do tratamento (Stotts, Dodrill and Kosten, 2009).

A abstinência completa continua a ser o melhor resultado possível, no entanto a opção mais comum é a terapia de substituição ao longo da vida. Embora os medicamentos atualmente aprovados melhorem os resultados, as taxas de recaída ainda são altas e a farmacoterapia não é eficaz em todos os pacientes (OEDT, 2018).

A metadona é o medicamento de substituição opioide mais receitado, sendo administrado a quase dois terços (63 %) dos utentes em tratamentos de substituição na Europa (*Figura 2*). Cerca de 35 % dos utentes são tratados com a buprenorfina. A morfina ou a diacetilmorfina (heroína) de libertação prolongada, são mais raramente receitadas e a sua administração limita-se a cerca de 2 % dos utentes em tratamentos de substituição (Mărginean, 2018; OEDT, 2018).

De seguida são descritos abaixo os principais fármacos usados no tratamento da dependência de opioides.

V.1. Agonistas opioides

V.1.1. Metadona

Entre 1960 e 1970, estudos pioneiros conduziram ao desenvolvimento da metadona o primeiro tratamento para a manutenção a longo prazo da dependência Opióide. Hoje em dia, continua a ser o fármaco mais bem estudado e utilizado para esta dependência (Kreek *et al.*, 2012).

A metadona é um agonista total com elevada afinidade para os recetores opioides. Quando administrada oralmente é completamente absorvida e apresenta uma alta biodisponibilidade. É metabolizada lentamente, atingindo níveis plasmáticos máximos dentro de 2-4 horas após a administração e a sua semi-vida apresenta um intervalo de 15-22h. Este parâmetro justifica o facto deste agonista opioide causar menos sintomas

de abstinência e ser menos reforçador (Lugo, Satterfield and Kern, 2005; Bart, 2012; Goodman, L. S., Brunton, L. L., Chabner, B., & Knollman, 2017).

A metadona é metabolizada hepaticamente em compostos inativos principalmente pelas enzimas do CYP P450 3A4 e 2B6 e é eliminada pelas vias renal e fecal. O uso de certos medicamentos que induzem (por exemplo, fenitoína, rifampicina, efavirenz) ou inibem (por exemplo, antifúngicos) essas enzimas podem afetar os seus níveis plasmáticos (Bart, 2012).

Na prática clínica, é importante que as doses sejam aumentadas lentamente, com consumo supervisionado e controlos urinários frequentes para a utilização de outras drogas, e monitorização clínica regular dos efeitos (Buster, Van Brussel and Van Den Brink, 2002).

A monitorização cuidadosa dos efeitos, durante as primeiras 2 horas após a administração, é importante porque a lenta metabolização do fármaco pode conduzir à sua acumulação. A administração concomitante de outros fármacos pode ter efeitos sinérgicos na sedação e na depressão respiratória, existindo um risco aumentado de mortalidade durante o tratamento nas primeiras semanas (Buster, Van Brussel and Van Den Brink, 2002).

O intervalo de doses de metadona recomendado é de 60 a 120mg. Estudos realizados concluem que estratégias flexíveis de altas doses são mais eficazes na retenção de pacientes e na redução do uso de heroína e cocaína durante o tratamento. Encontrar a dose ideal é uma habilidade clínica que deve ser considerada nas estratégias de tratamento (WHO, 2009; Abraha and Cusi, 2012).

A metadona produz dependência física e abstinência aguda se a sua administração for interrompida de forma abrupta. Por isso, a descontinuação do fármaco deve ser lenta. A longo prazo pode desencadear efeitos cardíacos adversos com prolongamento do intervalo QT dependente da dose (Stallvik *et al.*, 2013; Volkow *et al.*, 2019).

Os resultados obtidos em vários estudos demonstram que o tratamento com metadona reduz o uso ilícito de opioides e o risco de sobredose. A retenção dos pacientes no tratamento é superior quando comparada com outras terapias. O tratamento de substituição com metadona está associado a uma redução na utilização de drogas ilícitas intravenosas, da actividade criminosa e da mortalidade (Mattick *et al.*, 2009).

V.1.2. Buprenorfina

A buprenorfina (BUP) é um agonista parcial com elevada afinidade para os receptores μ . É também um antagonista κ (possivelmente com efeitos antidepressivos) e agonista da nociceptina. Apresenta uma semi-vida de aproximadamente 20-70 horas. As doses terapêuticas iniciam-se entre 4 e 8 mg/dia administradas por via sublingual e as doses de manutenção podem variar entre 8 a 24mg/dia (Rothman *et al.*, 2000; Considerations and Use, 2004).

Administrado por via oral, a BUP apresenta uma biodisponibilidade de apenas 16%, mas aumenta para entre 20 e 40% com a administração sublingual. A forte ligação ao receptor Opióide, o metabólito ativo nor-buprenorfina, a recirculação no sistema entero-hepático e o possível efeito de depósito na mucosa da boca tornam possível administrar a BUP uma vez ao dia ou até três vezes por semana (Stoller *et al.*, 2001).

A ligação estabelecida no receptor μ é de dissociação é lenta. Consequentemente, se um paciente utilizar um opioide ilícito após a toma da BUP, esta impede que o primeiro atinja os recetores e produza os efeitos desejados. Por outro lado, se este fármaco for administrado a um indivíduo que já tomou outro Opióide, ele desloca-o dos receptores. A remoção abrupta deste fármaco ao doente pode precipitar sintomas de abstinência. O antagonismo ao nível do receptor κ retarda a sua atividade e por esse motivo a buprenorfina provoca a sensação de bem-estar e humor positivo (Rothman *et al.*, 2000; Considerations and Use, 2004).

Comparativamente ao agonista total supracitado, reduz eficazmente o desejo e sintomas de abstinência. Não produz euforia porque a sua ligação receptor μ é lenta e tem menos eficácia para estimular a recompensa (Volkow *et al.*, 2019; Wang, 2019).

Existem duas formulações disponíveis de BUP para tratar a dependência Opióide: o cloridrato de BUP (Subutex®) e uma associação do cloridrato de BUP e naloxona (Suboxone ®) (Stoller *et al.*, 2001).

Tal como acontece com a metadona, a utilização indevida da BUP por via intravenosa e o seu potencial de abuso foram relatados. O suboxone foi desenvolvido por esse motivo (Yokell *et al.*, 2011; Volkow *et al.*, 2019). Esta associação combina um agonista parcial do receptor μ opioide (BUP) com o antagonista opioide naloxona na proporção de 4: 1.

Quando a BUP/ naloxona é tomada por via sublingual, conforme prescrito, a naloxona não exerce efeito clinicamente significativo, deixando predominar os efeitos agonistas opioides da primeira. No entanto, quando a BUP/naloxona é administrada parentericamente em pacientes fisicamente dependentes, o antagonismo opioide da naloxona causa efeitos de abstinência, reduzindo assim o potencial de abuso da combinação dos fármacos (Stotts, Dodrill and Kosten, 2009; Veilleux *et al.*, 2010).

Diversas combinações de doses diferentes de BUP/ naloxona foram investigadas para determinar a proporção ideal a utilizar no tratamento da dependência Opioide. As evidências sugerem que a dose de BUP / naloxona sublingual ideal para reduzir os efeitos agonistas da heroína pode estar acima de 2 mg / 0,5 mg e abaixo de 32 mg / 8 mg (Stotts, Dodrill and Kosten, 2009; Veilleux *et al.*, 2010).

A monoterapia é reservada para mulheres grávidas que apresentam maior risco de efeitos adversos quando expostas à naloxona. Nenhum efeito teratogénico foi identificado durante o tratamento com a buprenorfina (Jones *et al.*, 2012; Wang, 2019).

Estudos iniciais descreveram poucos ou nenhuns sintomas de abstinência neonatal após a exposição materna à BUP, mas estudos posteriores sugerem que os resultados comparativos são desprezáveis. Apesar da BUP produzir uma síndrome de abstinência neonatal menos grave do que a metadona, ambos os tratamentos são partes importantes de uma abordagem abrangente no tratamento para mulheres grávidas dependentes de opioides (Jones *et al.*, 2012).

As evidências sustentam resultados positivos para pacientes tratados com BUP e com a metadona. No entanto, a metanálise de vários estudos comparativos mostrou que os pacientes aos quais foi administrado o fármaco agonista total têm maior probabilidade de permanecer em tratamento, comparativamente com os pacientes em tratamento com BUP. Há alguma variação nas medidas de resultado para os diferentes estudos, mas o resultado mais frequentemente relatado é a retenção do tratamento (Pani *et al.*, 2000; Mattick *et al.*, 2014; Thomas *et al.*, 2014).

Embora algumas evidências sugiram que pode ser menos eficaz que a metadona em altas doses em termos de retenção de pacientes e supressão da utilização de heroína, a BUP tem algumas vantagens farmacodinâmicas importantes sobre a metadona (Mattick *et al.*, 2014). Como os efeitos agonistas opioides da buprenorfina são inferiores aos de

um agonista opioide total e, devido ao limite máximo desses efeitos, a BUP é potencialmente mais segura em situações de overdose (Velandar, 2018)

Em 2002, as formulações sublinguais de BUP foram aprovadas pela FDA, nos EUA, para o tratamento da dependência Opióide. O implante subdérmico que fornece o equivalente a 8mg de buprenorfina foi aprovado em 2016, mas o uso foi limitado pelas doses restritas que ele fornece. A administração de uma injeção mensal foi aprovada em 2017 e formulações adicionais mensais e semanais estão a ser analisadas para aprovação da FDA (Volkow *et al.*, 2019).

V.1.3. Comparação dos fármacos Metadona e Buprenorfina

Tanto o tratamento de manutenção com a metadona como com a BUP são clinicamente mais eficazes e custo-efetivos do que a não aplicação de terapêutica farmacológica (Connock *et al.*, 2007).

No entanto, são necessários novos estudos de segurança e efetividade no que concerne aos possíveis riscos superiores de mortalidade no tratamento com metadona e interações medicamentosas (Connock *et al.*, 2007).

A BUP demonstra resultados inferiores à metadona na retenção de indivíduos em tratamento com doses flexíveis ou com doses iguais ou inferiores a 6mg, mas não apresenta diferença na abstinência de opioides nos indivíduos que se mantêm em tratamento. Desta forma, a administração de doses elevadas parece ser mais eficaz na manutenção da abstinência da heroína e devem ser preferidas no processo de decisão terapêutica (Mattick *et al.*, 2014).

Estes resultados estão de acordo com a última revisão de ensaios comparativos, concluindo que apesar dos resultados mostrarem que a buprenorfina (especialmente em altas doses) é uma terapia de manutenção eficaz para a dependência de heroína quando comparada com o placebo, o tratamento de manutenção com metadona em doses flexíveis apresenta superioridade na taxa de retenção dos indivíduos em tratamento. Dadas as diferentes propriedades farmacológicas da buprenorfina, esta pode ter vantagens em alguns contextos e em algumas políticas onde a sua segurança relativa e a

administração em dias alternados são úteis clinicamente em comparação com a metadona (Mattick *et al.*, 2014).

V.2. Antagonistas opioides

V.2.1. Naloxona e Naltrexona

A naloxona e a naltrexona são dois antagonistas centrais quimicamente semelhantes, mas com tempos de semi-vida consideravelmente diferentes e, por isso, utilizações terapêuticas distintas (Veilleux *et al.*, 2010; Volkow *et al.*, 2019). A primeira foi sintetizada em 1960 como o primeiro fármaco antagonista competitivo puro dos receptores opioides e introduzida na clínica em 1967.

A naloxona é administrada por via injectável e apresenta uma duração de ação muito curta (inferior a 30 minutos), enquanto que a naltrexona pode ser administrada por via oral e apresenta uma duração de ação mais longa (Veilleux *et al.*, 2010).

Na ausência de agonismo opioide por outros fármacos, a naloxona não apresenta actividade farmacodinâmica quando administrada nas doses recomendadas. No entanto, na presença de opioides a naloxona impede ou reverte os seus efeitos. Nos indivíduos dependentes a naloxona por si só, e na ausência de outros fármacos, pode precipitar a abstinência (Orman and Keating, 2009).

O mecanismo de ação da naloxona não é totalmente conhecido. Estudos *in vitro* sugerem que, na presença de agonistas opioides, este fármaco exerce efeitos antagonistas competindo pelos receptores μ , κ e δ no SNC. Possui uma forte afinidade pelo receptor μ e reverte rapidamente os efeitos centrais e periféricos dos opioides exógenos e endógenos (Yokell *et al.*, 2011).

Quando administrada por via intravenosa, os seus efeitos tornam-se aparentes em 2 minutos. Ao contrário do que acontece quando a naloxona é administrada por via oral e sublingual, devido à sua absorção ser muito limitada e o metabolismo de primeira passagem quase completo (Kim and Nelson, 2015). Atualmente, as doses recomendadas de naloxona para reverter a intoxicação por opioides variam de 0,04 a 2 mg. A dose máxima de naloxona também variou amplamente de 2 a 20 mg (Boyer, 2012).

A maioria dos opióides tem durações de ação mais longas que a da naloxona. Assim, uma infusão contínua de naloxona pode ser iniciada em pacientes que requerem administração repetida do fármaco. A dose a utilizar é empírica e baseada na observação clínica (Kim and Nelson, 2015).

É indiscutível a utilidade clínica da naloxona na diminuição do número de sobredoses fatais por opióides, por isso a administração deste fármaco por indivíduos não especializados pode ser uma ferramenta eficaz. No entanto, as objeções aos programas de distribuição de naloxona descrevem preocupações com a segurança da administrada por indivíduos não especializados, e com a exacerbação da intoxicação (Kim, Irwin and Khoshnood, 2009). Os programas de naloxona para uso doméstico, nos quais o medicamento é fornecido a pacientes de alto risco, familiares e amigos, atraíram o interesse significativo das autoridades de saúde pública e de outros (Kim, Irwin and Khoshnood, 2009; Enteen *et al.*, 2010; Straus, Ghitza and Tai, 2013). Há evidências limitadas que demonstram que este programa previne a overdose de opióides. Nas comunidades com programas de naloxona para uso doméstico, campanhas educacionais e outros esforços coincidiram com a distribuição da mesma confundindo a análise dos dados do resultado (Enteen *et al.*, 2010; Straus, Ghitza and Tai, 2013).

Em suma, a naloxona pode reverter com segurança e eficácia a depressão respiratória induzida por opióides e pode evitar a overdose fatal quando administrada de maneira oportuna e apropriada (Kim and Nelson, 2015).

A naltrexona induz um antagonismo competitivo nos principais receptores opióides (preferencialmente pelo μ) e possui um tempo de semi-vida superior à naloxona. Por esta razão, a utilização da naloxona é mais adequada para fins agudos, como reverter os efeitos da sedação induzida por opióides. Enquanto a naltrexona é preferível em situações que requerem um antagonismo mais prolongado, por exemplo ajudar durante a abstinência de agonistas opióides após desintoxicação e/ou reduzir o desejo relacionado com a dependência (Kunøe *et al.*, 2014).

O mecanismo preciso para a redução do desejo ainda não foi determinado, mas o mais provável é que a naltrexona cause antagonismo das vias opióides ao núcleo accumbens, reduzindo a quantidade total de dopamina libertada. A naltrexona em doses muito baixas (0,25 mg/dia) parece reduzir a gravidade e/ou longevidade da abstinência de

opioides durante a desintoxicação, possivelmente colabora na recuperação do funcionamento normal dos receptores opioides e atenua os sistemas noradrenérgicos de abstinência (Mannelli *et al.*, 2004, 2010).

Os estudos disponíveis na literatura revelam que a administração oral diária ou com frequência de naltrexona, com ou sem psicoterapia, não apresenta superioridade em relação ao placebo. Em estudos únicos, a naltrexona não foi superior às benzodiazepinas ou à buprenorfina na retenção, abstinência ou efeitos adversos (Minozzi *et al.*, 2011). A falta de sucesso clínico com a naltrexona oral foi reconhecida nos seus primeiros estudos clínicos (Martin, Jasinski and Mansky, 1973; Resnick *et al.*, 1974).

O abandono do tratamento é frequente porque a descontinuação da administração do fármaco não tem consequências físicas negativas, contrariamente ao que acontece nas terapêuticas de manutenção com agonistas opioides (Comer *et al.*, 2006)

Atualmente, são utilizadas duas tecnologias de libertação sustentada para libertar a naltrexona: suspensão intramuscular injetável e cápsulas implantadas cirurgicamente (Kunøe *et al.*, 2014). Na primeira a libertação do fármaco baseia-se na lenta biodegradação de uma suspensão de poliacrídeo e naltrexona, fornecendo níveis terapêuticos no sangue por um período de 28 dias. Após ter sido aprovada para o tratamento da dependência de álcool em 2006, foi recentemente aprovada pela FDA a sua prescrição para a dependência de opioides nos EUA. A suspensão intramuscular é administrada por injeção no músculo do glúteo, alternando os lados a cada 4 semanas (Hulse *et al.*, 2004; Krupitsky *et al.*, 2014). A segunda tecnologia consiste em cápsulas com um polímero sólido biodegradável cirurgicamente inserido ou implantado sob a pele ou tecido adiposo. As duas formulações de naltrexona implantadas cirurgicamente e usadas na maioria dos estudos controlados são do tipo australiano, com períodos de libertação de até 7 meses e do tipo russo, com um período de libertação de 2 a 3 meses (Hulse *et al.*, 2004; Krupitsky *et al.*, 2014).

A maioria dos ensaios clínicos randomizados mostraram um aumento promissor na abstinência de heroína no grupo em tratamento relativamente ao grupo de controlo (Hulse *et al.*, 2009; Krupitsky *et al.*, 2011, 2012; Kunøe *et al.*, 2014).

Em suma, a naltrexona de libertação sustentada parece ser uma mais valia na retenção no tratamento por parte dos indivíduos e na abstinência opioide (Comer *et al.*, 2006). A

literatura disponível para dependência de opioides ainda requer mais estudos para confirmar os achados iniciais sobre os efeitos. É necessária uma comparação mais rigorosa com os tratamentos padrão atuais, o impacto na dependência de drogas múltiplas, a sua utilização durante a gravidez e a combinação com outras intervenções para maximizar o impacto na recuperação. Existem poucos dados sobre a sua eficácia no tratamento da dependência de opioides prescritos (Kunøe *et al.*, 2014).

Um estudo da *National Institute on Drug Abuse* (NIDA) mostrou que, uma vez iniciado o tratamento, uma combinação de buprenorfina/naloxona e uma formulação de naltrexona de liberação prolongada são igualmente eficazes no tratamento da dependência Opióide. Como a naltrexona requer desintoxicação total, foi mais difícil iniciar o tratamento nos consumidores activos de opioides com este fármaco ('Medications to Treat Opioid Use Disorder Table of Contents', 2018).

V.2.2. Naloxona nasal

A Naloxona em solução para pulverização nasal, aprovada na Europa e mais recentemente em Portugal, destina-se a administração imediata, como terapêutica de emergência para a sobredosagem opioide conhecida ou suspeita com sinais de problemas respiratórios e sonolência severa ou incapacidade de resposta (Of *et al.*, 2020).

O spray nasal NARCAN[®], foi a primeira formulação nasal de naloxona aprovada pela FDA, projetada para ser utilizada na comunidade, uma vez que não tem agulha e está pronto a utilizar. A maioria das overdoses acidentais ocorrem em casa, por isso este fármaco foi desenvolvido para ser administrado por socorristas, familiares, amigos e cuidadores sem conhecimento especializado (Krieter *et al.*, 2016).

Este dispositivo pode ser utilizado de forma segura e eficaz em crianças com sobredosagem de opioides conhecida ou suspeita, manifestada por depressão respiratória e/ou SNC. A dose inicial recomendada desta especialidade farmacêutica em adultos e crianças é um spray administrado por via intranasal, que fornece 4 mg de cloridrato de naloxona (Krieter *et al.*, 2016; Of *et al.*, 2020).

Relativamente aos parâmetros farmacocinéticos: o t_{max} médio da naloxona após a administração intranasal não foi significativamente diferente em comparação com a dose de 0,4 mg de injeção intramuscular de cloridrato de naloxona. A sua semi-vida plasmática média em adultos saudáveis é de, aproximadamente, 2,08 horas (Dietze *et al.*, 2019; Of *et al.*, 2020).

A sua utilização não substitui o atendimento médico de emergência, uma vez que os sinais e sintomas de uma sobredosagem podem regressar após a administração do spray nasal. Se a respiração não voltar ao normal ou se a dificuldade respiratória voltar, após 2-3 minutos, deve ser administrada uma dose adicional de NARCAN[®], recorrendo a um novo dispositivo na narina alternada. Podem ser necessárias doses repetidas (Krieter *et al.*, 2016).

É de salientar que na reversão da depressão respiratória causada por agonistas parciais ou agonistas mistos/antagonistas, tais como a buprenorfina, podem ser necessárias doses maiores ou repetidas. A repetição da mesma depende da quantidade, tipo e via de administração do opioide que se pretende antagonizar. Em indivíduos dependentes, o fármaco em análise pode precipitar o aparecimento de sintomas de abstinência severos (Of *et al.*, 2020).

Os dados limitados disponíveis sobre a utilização de naloxona em mulheres grávidas não são suficientes para informar um risco associado ao medicamento (Of *et al.*, 2020)

Um estudo realizado, recentemente, mostrou que a naloxona administrada por via intranasal pode reverter a overdose de opioides, mas não tão eficientemente quanto a naloxona administrada por via intramuscular. Estes resultados sugerem que a determinação da dose e concentração ideais de naloxona intranasal para responder à overdose de opioides parece ser uma prioridade internacional (Dietze *et al.*, 2019).

V.3. Fármacos não opioides

Os agonistas α -2 adrenérgicos, como a clonidina e a lofexidina, são os fármacos não opioides mais habitualmente usados. Apesar de serem fármacos anti-hipertensores, são frequentemente utilizados em conjunto com tratamentos tradicionais para controlar os sintomas de abstinência opioide (Veilleux *et al.*, 2010).

A clonidina é um agonista α -2 não seletivo que não possui barreiras prescritivas, mas o seu uso não é indicado por apresentar efeitos adversos potencialmente perigosos de sedação e hipotensão (Veilleux *et al.*, 2010; Doughty, Morgenson and Brooks, 2019).

A lofexidina é o primeiro medicamento não-opioide que foi aprovado pela FDA para o tratamento da abstinência de opioides e visa ser um tratamento acessível e melhor tolerado (Pergolizzi *et al.*, 2019). Por apresenta maior seletividade para os receptores α -2A e 2C, a lofexidina pode ser uma alternativa útil para pacientes que não conseguem tolerar a clonidina. A principal barreira na utilização deste fármaco é o custo (Gish *et al.*, 2010; Gowing *et al.*, 2016).

A ação agonista ao nível dos receptores referidos anteriormente diminui a libertação de noradrenalina, diminuindo o tónus simpático geral. Este efeito atenua os sintomas de abstinência opioide principalmente pelo LC, sendo esta a fonte predominante de neurotransmissores noradrenérgicos no cérebro (Philipp, Brede and Hein, 2002).

A lofexidina é bem absorvida após administração oral e atinge as concentrações plasmáticas máximas após 2,5 a 4,5 horas em qualquer indivíduo. Apresenta uma biodisponibilidade de 72% e tem um tempo de semi-vida de 11 horas (Al Ghananeem *et al.*, 2009).

A lofexidina é metabolizada principalmente no fígado pela CYP 2D6 (principal), 1A2 e 2C19. Este fármaco potencia os efeitos dos depressores do SNC e dos agentes anti-hipertensores, por isso o uso concomitante deve ser feito com cautela (Doughty, Morgenson and Brooks, 2019).

A dose oral inicialmente administrada é de 0,54 mg 4 vezes ao dia (a cada 5 a 6 horas) durante o pico da abstinência. Os ajustes de dose podem ser feitos com base na resposta e na tolerabilidade do paciente. A terapêutica pode ser continuada por 14 dias, com uma

dose máxima de lofexidina entre 0,72 mg / dose ou 2,88 mg /dia (Doughty, Morgenson and Brooks, 2019).

O ensaio clínico desenvolvido por *Fishman et al, 2018* conclui que ambas as doses de lofexidina (2,88 mg e 2,16 mg) reduzem significativamente os sintomas de abstinência Opióide, concluindo que este fármaco é um tratamento não opioide geralmente seguro e eficaz (Fishman *et al.*, 2019).

A lofexidina está aprovada para o tratamento dos sintomas de abstinência opioide no Reino Unido desde 1992, mas só recentemente foi aprovada nos EUA (Pergolizzi *et al.*, 2019).

Segundo o estudo de *Gorodetzky et al 2017* quando comparada com o placebo, a lofexidina mostra ser eficaz na redução da intensidade dos sintomas de abstinência, conduzindo à retenção dos indivíduos no tratamento. Este agonista $\alpha 2$ -adrenérgico parece ser uma alternativa não opioide útil para tratar os sintomas de abstinência opioide (Gorodetzky *et al.*, 2017).

Law et al, 2017 compararam os efeitos da associação buprenorfina/naloxona com os da metadona/lofexidina nos sintomas de abstinência durante a indução /estabilização e desintoxicação de opióides. Os resultados obtidos foram comparáveis, ou seja ambos as associações demonstraram ser eficazes na redução dos sintomas de abstinência opioide (Law *et al.*, 2017).

O único estudo encontrado que compara a eficácia dos agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos com as restantes alternativas terapêuticas, conclui que a buprenorfina e a metadona parecem ser as alternativas mais eficazes no tratamento da dependência opioide (Meader, 2010).

V.4. Fármacos em estudo

V.4.1. Ibudilast

A nova abordagem terapêutica tem por base os processos inflamatórios envolvidos na dependência de opioides, especificamente a ativação das células da glia e a liberação de citocinas (Metz *et al.*, 2017).

Alguns estudos demonstraram que várias ações opioides são afetadas pela ativação glial induzida por estes, tais como a redução da analgesia opioide aguda e crônica, a tolerância, a hiperalgesia, a alodinia, a dependência física, a recompensa e a depressão respiratória. O fármaco em análise tem sido eficaz em vários modelos de ratos na atenuação destes efeitos (Hutchinson *et al.*, 2007).

O ibudilast é um inibidor não selectivo da fosfodiesterase, também conhecido como AV-411 ou MN-166, usado clinicamente no Japão há mais de 20 anos para o tratamento da asma e das tonturas pós-acidente vascular cerebral. É uma molécula de baixo peso molecular, administrado por via oral como uma cápsula de liberação prolongada e com uma difusão razoável ao nível do cérebro e dos tecidos periféricos (Johnson, Matsuda and Iwaki, 2014).

Além disso, de acordo com os folhetos informativos japoneses para as formas farmacêuticas comercializadas, Ketast® e Pinatos®, o ibudilast parece ter um perfil de tolerabilidade e segurança excelente em níveis de dose aprovados de 10 mg administrados duas ou três vezes ao dia (Lobmaier *et al.*, 2008; Rolan *et al.*, 2008).

A sua ligação às proteínas plasmáticas na maioria das espécies é superior ou igual a 95%. Além disso, o ibudilast é metabolizado por diversas isoenzimas do CYP-450, sendo o metabolito primário o 6,7-di-hidrodiol (Rolan, Hutchinson and Johnson, 2009).

A urina parece ser a via primária (60%) de eliminação. Pouco ou nenhum fármaco original foi observado na urina e o principal metabolito excretado foi 6,7-di-hidrodiol, aproximadamente 85% dos quais estavam presentes na urina como produtos conjugados. No estudo de dose múltipla, os níveis plasmáticos máximos em estado estacionário de ibudilast e do metabolito 6,7 di-hidrodiol e seus conjugados foram alcançados em 3 dias e pareceram manter-se durante os 5 dias seguintes (Rolan *et al.*, 2008).

Os dados obtidos nos estudos analisados apoiam o uso clínico do ibudilast como uma opção terapêutica para os indivíduos dependentes de opioides. Este fármaco em particular pode ser útil durante e após a desintoxicação opioide de forma a manter a abstinência (Metz *et al.*, 2017).

Estudos pré-clínicos recentes demonstram que, embora o ibudilast aumente os efeitos analgésicos dos opioides, diminui os efeitos recompensadores dos mesmos. Também se verificou que o ibudilast inibe a libertação de dopamina induzida por morfina e que diminui os sintomas subjetivos da abstinência opioides em humanos dependentes de opioides durante a desintoxicação (Johnson, Matsuda and Iwaki, 2014; Metz *et al.*, 2017).

O ibudilast representa uma nova abordagem farmacoterapêutica para aumentar os efeitos terapêuticos dos opioides, atenuando as adaptações neurobiológicas que contribuem para a tolerância aos opioides e uso abusivo. Contudo, são necessários mais estudos para validar as hipóteses (Cooper *et al.*, 2017).

V.4.2. Vacina anti-heroína

A imunofarmacoterapia tem vindo a demonstrar ser uma alternativa interessante à farmacoterapia, na medida em que facilita a adesão do doente ao esquema de tratamento instituído. Esta nova abordagem poderá fornecer ao indivíduo uma defesa duradoura contra a psicoatividade da droga de abuso, diminuindo assim o risco de efeitos adversos a longo prazo (Schlosburg *et al.*, 2013).

A heroína é um caso excepcional, uma vez que poucos segundos após a sua administração sofre uma desacetilação rápida em 6-acetilmorfina e subsequentemente em morfina, ambos metabolitos ativos. Por este motivo, a vacina projectada contra esta droga tem de ser direccionada a várias estruturas químicas o que torna o processo ainda mais complexo e desafiante (Anton and Leff, 2006; Neil Stowe *et al.*, 2012).

Joel Schlosburg e colegas parecem ter conseguido ultrapassar essa barreira ao desenvolverem uma vacina “dinâmica” que estimula a produção de anticorpos dirigidos à heroína, à 6-acetilmorfina e à morfina. Também se verificou que a vacina

experimental bloqueia as propriedades analgésicas da heroína e os seus efeitos sobre os circuitos de recompensa cerebrais (Stowe *et al.*, 2011).

A perspectiva do recurso à vacinação no tratamento da dependência de heroína poderá representar uma terapia adjunta promissora e inovadora de elevado retorno e baixo risco. Atualmente, não existem vacinas licenciadas para o tratamento da toxicodependência.

VI. PAPEL DO FARMACÊUTICO

O exercício da atividade farmacêutica deverá ter como principal objectivo a saúde e o bem-estar do doente. O aconselhamento sobre o uso racional e seguro dos medicamentos, a monitorização dos doentes, a promoção da saúde e prevenção da doença, a prestação de cuidados de saúde, a garantia da máxima qualidade no serviço prestado, são responsabilidades assumidas pelo Farmacêutico.

O papel deste profissional na área da Saúde Pública tem vindo a revelar-se determinante nas últimas duas décadas, destacando-se a sua importância na participação em programas que abordam os comportamentos aditivos e dependências e o seu envolvimento em programas de minimização de danos.

Os programas terapêuticos de administração de metadona, BUP e naltrexona são programas do ministério da saúde, criados em 1998, 2001, e 2004 respectivamente, nos quais as farmácias colaboraram de forma empenhada, solidária e gratuita.

A intervenção das farmácias nos Programas de Administração de Metadona representou uma contribuição vital para o dia-a-dia do doente, já que permitia seguir o tratamento na sua área de residência ou actividade profissional, com benefício para a (re) integração social do indivíduo, enquanto membro da sociedade.

A participação das farmácias permitiu alargar a rede de distribuição de metadona e o acompanhamento dos doentes, funcionando sempre em articulação com as equipas de tratamento. O fim da colaboração das farmácias nos programas terapêuticos supracitados aconteceu a 12 de Agosto de 2012 face ao contexto de crise que o setor vivia.

Na farmácia comunitária, o Farmacêutico representa um papel fundamental no seguimento farmacoterapêutico dos doentes em terapia de substituição opióide. Este deverá centrar-se no acompanhamento emocional através da motivação e encorajamento para a adesão terapêutica e também na sensibilização para a utilização correta do fármaco. O acompanhamento personalizado aliado ao cumprimento da terapêutica terá um impacto positivo na saúde do doente e na sua reintegração familiar e social.

VII. CONCLUSÃO

É indiscutível que a crise de saúde pública por utilização indevida e dependência de opioides está a evoluir drasticamente. Actualmente, as opções terapêuticas farmacológicas devem consistir na metadona, buprenorfina e/ou buprenorfina em associação com a naloxona para o tratamento de substituição com agonistas opioides. A naltrexona na prevenção da recidiva e a naloxona no tratamento da sobredose opioide. Os agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos são importantes no processo de conclusão da desintoxicação para atenuar os sintomas de abstinência. Não há consenso sobre a estratégia farmacológica mais eficaz para alcançar a abstinência completa e muitos autores criticam a substituição de uma droga de abuso por um fármaco semelhante. De todos os fármacos estudados, a metadona continua a apresentar superioridade relativamente ao número de estudos disponíveis e dados favoráveis de adesão/retenção por parte do doente. A decisão de iniciar o tratamento de manutenção com metadona ou buprenorfina deve ser feita tendo em conta as circunstâncias clínicas do indivíduo e pela sua preferência, de forma a torná-lo parte integrante do tratamento. A necessidade de ampliar as opções de tratamento existentes surge como uma realidade urgente de forma a promover a recuperação a longo prazo de mais doentes. O foco no desenvolvimento de novos fármacos/alvos terapêuticos para prevenir e tratar os transtornos resultantes da utilização de opioides e sobredose, bem como na imunoterapia anti-opioide para prevenir recaídas e sobredose representam as mais recentes abordagens terapêuticas em estudo.

VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abraha, I. and Cusi, C. (2012) 'Methadone Maintenance at Different Dosages for Opioid Dependence¹', *Alcohol and Drug Misuse*, (3), pp. 108–109.
- Alexander, S. P. H. *et al.* (2019) 'THE CONCISE GUIDE TO PHARMACOLOGY 2019/20: G protein-coupled receptors', *British Journal of Pharmacology*, 176(S1), pp. S21–S141.
- Anton, B. and Leff, P. (2006) 'A novel bivalent morphine/heroin vaccine that prevents relapse to heroin addiction in rodents', *Vaccine*, 24(16), pp. 3232–3240.
- Bart, G. (2012) 'Maintenance medication for opiate addiction: the foundation of recovery', *J Addict Dis.* 2012/08/10, 31(3), pp. 207–225.
- Benyamin, R. *et al.* (2008) 'Opioid complications and side effects', *Pain Physician*, 11(SPEC. ISS. 2), pp. 105–120.
- Bodnar, R. J. (2016) 'Endogenous opiates and behavior: 2014', *Peptides.* 2015/11/10, 75, pp. 18–70.
- Borsodi, A. *et al.* (2019) 'Opioid receptors (version 2019.4) in the IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology Database', *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE*, 2019(4 SE-Summaries). Available at: <http://journals.ed.ac.uk/gtopdb-cite/article/view/3202>.
- Boyer, E. W. (2012) 'Management of opioid analgesic overdose', *New England Journal of Medicine*, 367(2), pp. 146–155.
- Brownstein, M. J. (1993) 'A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors', *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993/06/15, 90(12), pp. 5391–5393.
- Buster, M. C. A., Van Brussel, G. H. A. and Van Den Brink, W. (2002) 'An increase in overdose mortality during the first 2 weeks after entering or re-entering methadone treatment in Amsterdam', *Addiction*, 97(8), pp. 993–1001.
- Collett, B. J. (1998) 'Opioid tolerance: The clinical perspective', *British Journal of Anaesthesia*, 81(1), pp. 58–68.
- Comer, S. D. *et al.* (2006) 'Injectable, sustained-release naltrexone for the treatment of opioid dependence: A randomized, placebo-controlled trial', *Archives of General*

Psychiatry, 63(2), pp. 210–218.

Connock, M. *et al.* (2007) ‘Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: A systematic review and economic evaluation’, *Health Technology Assessment*, 11(9).

Considerations, P. and Use, C. (2004) ‘Spp-02-2-4’, (August), pp. 4–20.

Contet, C., Kieffer, B. L. and Befort, K. (2004) ‘Mu opioid receptor: A gateway to drug addiction’, *Current Opinion in Neurobiology*, 14(3), pp. 370–378.

Cooper, Z. D. *et al.* (2017) ‘Effects of ibudilast on oxycodone-induced analgesia and subjective effects in opioid-dependent volunteers’, *Drug and Alcohol Dependence*, 178(April), pp. 340–347.

Cox, B. M. *et al.* (2015) ‘Challenges for opioid receptor nomenclature: IUPHAR Review 9’, *British Journal of Pharmacology*, 172(2), pp. 317–323.

Crocq, M. A. (2007) ‘Historical and cultural aspects of man’s relationship with addictive drugs’, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9(4), pp. 355–361.

Dietis, N. *et al.* (2009) ‘Simultaneous targeting of multiple opioid receptors: A strategy to improve side-effect profile’, *British Journal of Anaesthesia*, 103(1), pp. 38–49.

Dietis, N., Rowbotham, D. J. and Lambert, D. G. (2011) ‘Opioid receptor subtypes: fact or artifact?’, *Br J Anaesth.* 2011/05/27, 107(1), pp. 8–18.

Dietze, P. *et al.* (2019) ‘Effect of Intranasal vs Intramuscular Naloxone on Opioid Overdose: A Randomized Clinical Trial’, *JAMA network open*, 2(11), p. e1914977.

Dinis-Oliveira, R. J. and Carvalho, F. D. (2015) ‘Opioides’, in *Toxicologia Forense*. Pactor.

Dobbs, G. C. and Fogger, S. A. (2018) ‘Opiate dependence or addiction?: A review of the centers for disease control and prevention guidelines for management of chronic pain’, *Journal of Addictions Nursing*, 29(1), pp. 57–61.

Doughty, B., Morgenson, D. and Brooks, T. (2019) ‘Lofexidine: A Newly FDA-Approved, Nonopioid Treatment for Opioid Withdrawal’, *Annals of Pharmacotherapy*, 53(7), pp. 746–753.

Enteen, L. *et al.* (2010) 'Overdose prevention and naloxone prescription for opioid users in san Francisco', *Journal of Urban Health*, 87(6), pp. 931–941.

Evans, C. J. and Cahill, C. M. (2016) 'Neurobiology of opioid dependence in creating addiction vulnerability [version 1; referees: 3 approved]', *F1000Research*, 5(0), pp. 1–11.

Fishman, M. *et al.* (2019) 'Safety and Efficacy of Lofexidine for Medically Managed Opioid Withdrawal: A Randomized Controlled Clinical Trial', *Journal of Addiction Medicine*, 13(3), pp. 169–176.

Al Ghananeem, A. M. *et al.* (2009) 'Urine and plasma pharmacokinetics of lofexidine after oral delivery in opiate-dependent patients', *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 35(5), pp. 311–315.

Gish, E. C. *et al.* (2010) 'Lofexidine, an α_2 -receptor agonist for opioid detoxification', *Annals of Pharmacotherapy*, 44(2), pp. 343–351.

Goodman, L. S., Brunton, L. L., Chabner, B., & Knollman, B. C. (2017) *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. 13th edn. Edited by M.-H. New York.

Goodman, A. (2008) 'Neurobiology of addiction. An integrative review', *Biochemical Pharmacology*, 75(1), pp. 266–322.

Gorodetzky, C. W. *et al.* (2017) 'A phase III, randomized, multi-center, double blind, placebo controlled study of safety and efficacy of lofexidine for relief of symptoms in individuals undergoing inpatient opioid withdrawal', *Drug and Alcohol Dependence*. Elsevier Ireland Ltd, 176, pp. 79–88.

Gowing, L. *et al.* (2016) 'Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(5).

Grant, J. E., Brewer, J. A. and Potenza, M. N. (2006) 'The neurobiology of substance and behavioral addictions', *CNS Spectrums*, 11(12), pp. 924–930.

Green, J. (2017) 'Epidemiology of Opioid Abuse and Addiction', *Journal of Emergency Nursing*. Emergency Nurses Association, 43(2), pp. 106–113.

Grond, S., Radbruch, L. and Lehmann, K. A. (2000) 'Clinical Pharmacokinetics of

- Transdermal Opioids', *Clinical Pharmacokinetics*, 38(1), pp. 59–89.
- Gudin, J. (2012) 'Opioid therapies and cytochrome P450 interactions', *Journal of Pain and Symptom Management*. Elsevier Inc, 44(6 SUPPL.), pp. S4–S14.
- Gupta, A., Décaillot, F. M. and Devi, L. A. (2006) 'Targeting opioid receptor heterodimers: strategies for screening and drug development', *Aaps j.* 2006/04/06, 8(1), pp. E153-9.
- Hedegaard, H., Miniño, A. M. and Warner, M. (2018) 'NCHS Data Brief. Drug Overdose Deaths in the United States, 1999–2017', *NCHS Data Brief, no 239*, (329), p. 8. Available at: https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db329_tables-508.pdf#3.
- Helmerhorst, G. T. T. *et al.* (2017) 'An epidemic of the use, misuse and overdose of opioids and deaths due to overdose, in the United States and Canada', *Bone and Joint Journal*, 99B(7), pp. 856–864.
- Hughes, J. *et al.* (1980) 'Opioid peptides: aspects of their origin, release and metabolism.', *Journal of Experimental Biology*, 89, pp. 239–255.
- Hulse, G. K. *et al.* (2004) 'Blood naltrexone and 6- β -naltrexol levels following naltrexone implant: Comparing two naltrexone implants', *Addiction Biology*, 9(1), pp. 59–65.
- Hulse, G. K. *et al.* (2009) 'Improving clinical outcomes in treating heroin dependence: Randomized, controlled trial of oral or implant naltrexone', *Archives of General Psychiatry*, 66(10), pp. 1108–1115.
- Hutchinson, M. R. *et al.* (2007) 'Opioid-Induced Glial Activation: Mechanisms of Activation and Implications for Opioid Analgesia, Dependence, and Reward', *The Scientific World JOURNAL*, 7, pp. 98–111.
- Hyman, S. E. and Malenka, R. C. (2001) 'Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence', *Nature Reviews Neuroscience*, 2(10), pp. 695–703.
- Inturrisi, C. E. and Jamison, R. N. (2002) 'Clinical pharmacology of opioids for pain', *Clinical Journal of Pain*, 18(4 SUPPL.).
- Johnson, E. E. and Lambert, D. G. (2005) 'Receptor mechanisms', in *Core Topics in*

Pain. Cambridge University Press, pp. 49–62.

Johnson, K. W., Matsuda, K. and Iwaki, Y. (2014) ‘Ibuprofen for the treatment of drug addiction and other neurological conditions’, *Clinical Investigation*, 4(3), pp. 269–279.

Jones, H. E. *et al.* (2012) ‘Buprenorphine treatment of opioid-dependent pregnant women: A comprehensive review’, *Addiction*, 107(SUPPL.1), pp. 5–27.

Kendler, K. S. *et al.* (2003) ‘Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins’, *American Journal of Psychiatry*, 160(4), pp. 687–695.

Khademi, H. *et al.* (2016) ‘Opioid therapy and its side effects: A review’, *Archives of Iranian Medicine*, 19(12), pp. 870–876.

Kim, D., Irwin, K. S. and Khoshnood, K. (2009) ‘Expanded access to naloxone: options for critical response to the epidemic of opioid overdose mortality’, *American journal of public health*, 99(3), p. 402–407. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC19150908/?tool=EBI>.

Kim, H. K. and Nelson, L. S. (2015) ‘Reducing the harm of opioid overdose with the safe use of naloxone: A pharmacologic review’, *Expert Opinion on Drug Safety*, 14(7), pp. 1137–1146.

Kleber, H. D. (2007) ‘Pharmacologic treatments for opioid dependence: Detoxification and maintenance options’, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9(4), pp. 455–470.

Koob, G. F. and Volkow, N. D. (2010) ‘Neurocircuitry of addiction’, *Neuropsychopharmacology*. Nature Publishing Group, 35(1), pp. 217–238.

Koob, G. F. and Volkow, N. D. (2016) ‘Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis’, *The Lancet Psychiatry*. Elsevier Ltd, 3(8), pp. 760–773.

Kosten, T. R. and George, T. P. (2002) ‘The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment’, *Science & practice perspectives*, 1(1), p. 13–20. Available at: <https://europepmc.org/articles/PMC2851054>.

Kreek, M. J. *et al.* (2012) ‘Opiate addiction and cocaine addiction: Underlying molecular neurobiology and genetics’, *Journal of Clinical Investigation*, 122(10), pp.

3387–3391.

Krieter, P. *et al.* (2016) ‘Pharmacokinetic Properties and Human Use Characteristics of an FDA-Approved Intranasal Naloxone Product for the Treatment of Opioid Overdose’, *Journal of Clinical Pharmacology*, (April), pp. 1243–1253.

Krupitsky, E. *et al.* (2011) ‘Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: A double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial’, *The Lancet*. Elsevier Ltd, 377(9776), pp. 1506–1513.

Krupitsky, E. *et al.* (2012) ‘Randomized trial of long-acting sustained-release naltrexone implant vs oral naltrexone or placebo for preventing relapse to opioid dependence’, *Archives of General Psychiatry*, 69(9), pp. 973–981.

Krupitsky, E. M. *et al.* (2014) ‘Naltrexone implant treatment of polydrug dependence’, *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*, 2014(5), pp. 39–45.

Kunø, N. *et al.* (2014) ‘Injectable and implantable sustained release naltrexone in the treatment of opioid addiction’, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(2), pp. 264–271.

Lambert, D. G. (2008) ‘The nociceptin/orphanin FQ receptor: a target with broad therapeutic potential’, *Nat Rev Drug Discov.* 2008/08/02, 7(8), pp. 694–710.

Law, F. D. *et al.* (2017) ‘Buprenorphine/naloxone versus methadone and lofexidine in community stabilisation and detoxification: A randomised controlled trial of low dose short-term opiate-dependent individuals’, *Journal of Psychopharmacology*, 31(8), pp. 1046–1055.

Lobmaier, P. *et al.* (2008) ‘Sustained-release naltrexone for opioid dependence’, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).

Lugo, R. A., Satterfield, K. L. and Kern, S. E. (2005) ‘Pharmacokinetics of methadone’, *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, 19(4), pp. 13–24.

Lutz, P. E. and Kieffer, B. L. (2013) ‘The multiple facets of opioid receptor function: Implications for addiction’, *Current Opinion in Neurobiology*. Elsevier Ltd, 23(4), pp. 473–479.

Mannelli, P. *et al.* (2004) 'Chronic very low dose naltrexone administration attenuates opioid withdrawal expression', *Biological Psychiatry*, 56(4), pp. 261–268.

Mannelli, P. *et al.* (2010) 'NIH Public Access', 14(2), pp. 204–213.

Mărginean, I. (2018) *Health and social responses to drug problems. A European guide, Calitatea Vietii*.

Martin, W. R., Jasinski, D. R. and Mansky, P. A. (1973) 'Naltrexone, an Antagonist for the Treatment of Heroin Dependence: Effects in Man', *Archives of General Psychiatry*, 28(6), pp. 784–791.

Mattick, R. P. *et al.* (2009) 'Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).

Mattick, R. P. *et al.* (2014) 'Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(2).

Meador, N. (2010) 'A comparison of methadone, buprenorphine and alpha2 adrenergic agonists for opioid detoxification: A mixed treatment comparison meta-analysis', *Drug and Alcohol Dependence*. Elsevier Ireland Ltd, 108(1–2), pp. 110–114.

'Medications to Treat Opioid Use Disorder Table of Contents' (2018) *National Institute on Drug Abuse- Advancing Addiction in Science*, (June), pp. 1–47.

Metz, V. E. *et al.* (2017) 'Effects of ibudilast on the subjective, reinforcing, and analgesic effects of oxycodone in recently detoxified adults with opioid dependence', *Neuropsychopharmacology*. Nature Publishing Group, 42(9), pp. 1825–1832.

Minami, M. and Satoh, M. (1995) 'Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions', *Neuroscience Research*, 23(2), pp. 121–145.

Minozzi, S. *et al.* (2011) 'Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).

Morgan, M. M. and Christie, M. J. (2011) 'Analysis of opioid efficacy, tolerance, addiction and dependence from cell culture to human', *British Journal of*

Pharmacology, 164(4), pp. 1322–1334.

Neil Stowe, G. *et al.* (2012) ‘Developing a Vaccine Against Multiple Psychoactive Targets: A Case Study of Heroin’, *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 10(8), pp. 865–875.

New, D. C. and Wong, Y. H. (2002) ‘The ORL1 receptor: molecular pharmacology and signalling mechanisms’, *Neurosignals*. 2002/10/24, 11(4), pp. 197–212.

OEDT, O. E. da D. e da T. (2018) *Relatório Europeu sobre Drogas, Relatório Europeu sobre Drogas. Tendências e evoluções.*

Of, H. *et al.* (2020) *NARCAN- Prescribing Information.*

Orman, J. S. and Keating, G. M. (2009) ‘Buprenorphine/naloxone: a review of its use in the treatment of opioid dependence’, *Drugs*, 69(5), pp. 577–607.

Overholser, B. R. and Foster, D. R. (2011) ‘Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions.’, *The American journal of managed care.*

Pani, P. P. *et al.* (2000) ‘Buprenorphine: A controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence’, *Drug and Alcohol Dependence*, 60(1), pp. 39–50.

Pathan, H. and Williams, J. (2012) ‘Basic opioid pharmacology: an update’, *Br J Pain*. 2012/02/01, 6(1), pp. 11–16.

Pergolizzi, J. V. *et al.* (2017) ‘The Basic Pharmacology of Opioids Informs the Opioid Discourse about Misuse and Abuse: A Review’, *Pain and Therapy*. Springer Healthcare, 6(1), pp. 1–16.

Pergolizzi, J. V. *et al.* (2019) ‘The Role of Lofexidine in Management of Opioid Withdrawal’, *Pain and Therapy*. Springer Healthcare, 8(1), pp. 67–78.

Philipp, M., Brede, M. and Hein, L. (2002) ‘Physiological significance of α_2 -adrenergic receptor subtype diversity: One receptor is not enough’, *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 283(2 52-2), pp. 287–295.

Pruskowski, J. and Arnold, R. M. (2016) ‘Opioid Pharmacokinetics #307’, *Journal of Palliative Medicine*, 19(6), pp. 668–670.

- Reinscheid, R. K. *et al.* (1995) 'Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor', *Science*, 1995/11/03, 270(5237), pp. 792–794.
- Resnick, R. B. *et al.* (1974) 'Studies of EN 1639A (naltrexone): a new narcotic antagonist', *American Journal of Psychiatry*, 131(6), pp. 646–650.
- Rolan, P. *et al.* (2008) 'Ibuprofen in healthy volunteers: Safety, tolerability and pharmacokinetics with single and multiple doses', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 66(6), pp. 792–801.
- Rolan, P., Hutchinson, M. R. and Johnson, K. W. (2009) 'Ibuprofen: A review of its pharmacology, efficacy and safety in respiratory and neurological disease', *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10(17), pp. 2897–2904.
- Rosenberg, K. P. and Feder, L. C. (2014) 'An Introduction to Behavioral Addictions', *Behavioral Addictions: Criteria, Evidence, and Treatment*, 36(5), pp. 1–17.
- Rothman, R. B. *et al.* (2000) 'An open-label study of a functional opioid κ antagonist in the treatment of opioid dependence', *Journal of Substance Abuse Treatment*, 18(3), pp. 277–281.
- Schlosburg, J. E. *et al.* (2013) 'Dynamic vaccine blocks relapse to compulsive intake of heroin', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(22), pp. 9036–9041.
- Schumacher, M. A., Basbaum, A. I. and Naidu, R. K. (2012) 'Analgesics Opioids & Antagonists', in The McGraw-Hill Companies, I. (ed.) *Basic & Clinical Pharmacology*. 12th edn, pp. 544–546.
- Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (2019) *Relatório Anual • 2018 - A Situação do País em Matéria de Drogas e Toxicodependências*. Available at: http://www.sicad.pt/PT/Documents/2019/relatorio_2018/RelatórioAnual_2018_ASituaçãoDoPaísEmMatériadeDrogasEToxicodependências.pdf (Accessed: 23 January 2020).
- Stallvik, M. *et al.* (2013) 'Corrected QT interval during treatment with methadone and buprenorphine-Relation to doses and serum concentrations', *Drug and Alcohol Dependence*. Elsevier Ireland Ltd, 129(1–2), pp. 88–93.

- Stoller, K. B. *et al.* (2001) 'Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans', *Psychopharmacology*, 154(3), pp. 230–242.
- Stotts, A. L., Dodrill, C. L. and Kosten, T. R. (2009) 'Opioid dependence treatment: Options in pharmacotherapy', *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10(11), pp. 1727–1740.
- Stowe, G. N. *et al.* (2011) 'A vaccine strategy that induces protective immunity against heroin', *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(14), pp. 5195–5204.
- Straus, M., Ghitza, U. and Tai, B. (2013) 'Preventing deaths from rising opioid overdose in the US – the promise of naloxone antidote in community-based naloxone take-home programs', *Substance Abuse and Rehabilitation*, p. 65.
- Tavares, J. (2006a) 'Analgésicos de acção central e seus antagonistas', in *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas*. 5 ed, pp. 128–140.
- Tavares, J. (2006b) 'Medicamentos da dor e seus mecanismos de acção', in *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas*. 5a edn. Porto, Portugal, pp. 120–127.
- Thomas, C. P. *et al.* (2014) 'Medication-assisted treatment with buprenorphine: Assessing the evidence', *Psychiatric Services*, 65(2), pp. 158–170.
- Threlkeld, M. *et al.* (2006) 'Tramadol versus buprenorphine for the management of acute heroin withdrawal: A retrospective matched cohort controlled study', *American Journal on Addictions*, 15(2), pp. 186–191.
- Trescot, A. M., Datta, S., *et al.* (2008) 'Opioid pharmacology', *Pain Physician*. 2008/06/17, 11(2 Suppl), pp. S133-53.
- Trescot, A. M., Helm, S., *et al.* (2008) 'Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines', *Pain Physician*. 2008/06/17, 11(2 Suppl), pp. S5-s62.
- Turton, S. and Lingford-Hughes, A. (2016) 'Neurobiology and principles of addiction and tolerance', *Medicine (United Kingdom)*. Elsevier Ltd, 44(12), pp. 693–696.
- Vahia, V. N. (2013) 'Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance', *Indian Journal of Psychiatry*, 55(3), pp. 220–223.

- Veilleux, J. C. *et al.* (2010) 'A review of opioid dependence treatment: Pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction', *Clinical Psychology Review*. Elsevier Ltd, 30(2), pp. 155–166.
- Velander, J. R. (2018) 'Suboxone: Rationale, science, misconceptions', *Ochsner Journal*, 18(1), pp. 23–29.
- Volkow, N. D. *et al.* (2019) 'Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review', *JAMA Psychiatry*, 76(2), pp. 208–216.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S. and Wang, G. J. (2004) 'The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies', *Neuropharmacology*, 47(SUPPL. 1), pp. 3–13.
- Volkow, N. D. and Li, T. K. (2004) 'Drug addiction: The neurobiology of behaviour gone awry', *Nature Reviews Neuroscience*, 5(12), pp. 963–970.
- Wakeman, S. E. *et al.* (2020) 'Comparative Effectiveness of Different Treatment Pathways for Opioid Use Disorder', *JAMA network open*, 3(2), p. e1920622.
- Waldhoer, M., Bartlett, S. E. and Whistler, J. L. (2004) 'Opioid receptors', *Annu Rev Biochem.* 2004/06/11, 73, pp. 953–990.
- Wang, S. (2019) 'Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors', *Cell Transplantation*, 28(3), pp. 233–238.
- WHO (2009) *Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence*. Geneva.
- Wilkerson, R. G. *et al.* (2016) 'The Opioid Epidemic in the United States', *Emergency Medicine Clinics of North America*, 34(2), pp. e1–e23.
- Williams, J. T. *et al.* (2013) 'Regulation of μ -opioid receptors: Desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance', *Pharmacological Reviews*, 65(1), pp. 223–254.
- World Health Organization (2010) *International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010. Available at: https://icd.who.int/browse10/Content/statichtml/ICD10Volume2_en_2010.pdf.

Yaksh, T. L. and Wallace, and M. S. (2011) ‘Opioids, Analgesia, and Pain Management’, in The McGraw-Hill Companies, I. (ed.) *Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th edn, pp. 497–501.

Yokell, M. A. *et al.* (2011) ‘Buprenorphine and buprenorphine/naloxone diversion, misuse, and Illicit use: An international review’, *Current Drug Abuse Reviews*, 4(1), pp. 28–41.

Zahari, Z. and Ismail, R. (2014) ‘Influence of cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6 (CYP2D6) polymorphisms on pain sensitivity and clinical response to weak opioid analgesics’, *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 29(1), pp. 29–43.