



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
CAMPUS DIADEMA



ISABELLE SCARPINI COTRIM

O USO DE TERAPIAS DE SUBSTITUIÇÃO COMO PRÁTICA DE  
REDUÇÃO DE DANOS NA DEPENDÊNCIA DE ANALGÉSICOS  
OPIOIDES

DIADEMA  
 2021

ISABELLE SCARPINI COTRIM

O USO DE TERAPIAS DE SUBSTITUIÇÃO COMO PRÁTICA DE  
REDUÇÃO DE DANOS NA DEPENDÊNCIA DE ANALGÉSICOS  
OPIOIDES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como exigência parcial para obtenção do  
título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto  
de Ciências Ambientais, Químicas e  
Farmacêuticas da Universidade Federal de  
São Paulo – Campus Diadema.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Solange Aparecida  
Nappo.

DIADEMA  
2021

### **Dados Internacionais da Catalogação na Publicação (CIP)**

Cotrim, Isabelle Scarpini

O uso de terapias de substituição como prática de redução de danos na dependência de analgésicos opioides / Isabelle Scarpini Cotrim. -- Diadema, 2021.

40 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2021.

Orientadora: Solange Aparecida Nappo

1. terapias de substituição. 2. analgésicos opioides. 3. dependência. 4. redução de danos. I. Título.

**ISABELLE SCARPINI COTRIM**

**O USO DE TERAPIAS DE SUBSTITUIÇÃO COMO PRÁTICA DE REDUÇÃO DE DANOS  
NA DEPENDÊNCIA DE ANALGÉSICOS OPIOIDES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Aprovado em: 06/08/2021

**BANCA EXAMINADORA**



---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Solange Aparecida Nappo



---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Claudia Fegadolli



---

Prof. Dr. Raphael Caio Tamborelli Garcia

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pessoas que transbordam amor, carinho e dedicação por mim. Sempre estiveram ao meu lado ensinando, incentivando meus sonhos, sendo abrigo nos momentos difíceis e especialmente, vibrando com as conquistas. Sonia Scarpini e Antonio Carlos Cotrim, que abdicaram de sonhos pela minha educação e bem estar, o meu eterno agradecimento, respeito e amor por vocês. Coloquemos mais esta conquista em nossa lista.

À Maria Helena Scarpini, minha avó (*in memoriam*), Vera Manzoli e Tatiana Vallejos, minhas tias do coração. Vocês que colaboraram para minha criação e tiveram parcela importante na mulher que sou hoje. Obrigada por sempre confiarem no meu potencial.

Dentre os belos encontros proporcionados pela UNIFESP, durante meus primeiros anos de graduação tive o prazer de partilhar momentos incríveis com duas pessoas fantásticas. Ananda Pires e Vithor Reis, inicialmente meus colegas de sala e hoje meus parceiros de vida, obrigada pelos quase 7 anos de amizade, por todos os ensinamentos, momentos de descontração, afeto, cuidado e, principalmente, por confiarem tanto em meu potencial. Que o brilho que emana de vocês seja capaz de levá-los cada vez mais alto.

À Ana Clara Marques e Bruna dos Anjos, minhas fiéis escudeiras. Quero agradecê-las imensamente por todos os momentos especiais que compartilhamos, e ultimamente, as incansáveis chamadas de vídeo para amenizar a saudade e as angústias da vida. Vocês que contribuíram e contribuem tanto para minha formação acadêmica, profissional e pessoal e que são meu grande exemplo de maturidade e força. Desejo a vocês o melhor dessa vida e que possamos continuar juntas ao infinito e além.

Às estrelas da minha Constelação preferida: Ana Clara Marques, Celi Rodrigues, Glauca Lopes, Nathalia Schiavinato e Raquel Possemozer. Obrigada por me acolherem com tanto afago. Sou muito grata por nossa grande família.

À minha amiga Larissa Silva que desde o nosso primeiro projeto juntas, demonstrou a pessoa ímpar que é. Não tenho palavras para descrever meu sentimento de gratidão pelo seu ombro amigo e companhia até aqui.

Os longos anos de graduação me possibilitaram conhecer pessoas que se tornaram grandes amigos, aos quais não poderia deixar de expressar meu agradecimento por toda a força e suporte durante a caminhada: Carol Pimenta, Fernanda Meneses, Laura Alves, Rachel Menezes, Rafaela Almeida e Thiago Kim. Desejo a vocês o melhor da vida.

Aos professores que me auxiliaram e guiaram até aqui, especialmente aos Mestres do meu Ensino Médio que mesmo com as tribulações da rede pública, lecionaram magníficas aulas e foram parceiros tanto para assuntos estudantis quanto pessoais. Agradeço também aos docentes da UNIFESP, pela dedicação e maestria em compartilharem conhecimento e expressar o respeito pela ciência, foi um imenso prazer aprender com vocês. Os guardarei sempre em meu coração.

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Solange Nappo que despertou meu interesse para os assuntos sociais relacionados à Farmácia. Logo que a conheci, me encantei com toda a potência que a senhora é capaz de exprimir. Obrigada, professora, pela oportunidade de tê-la como orientadora, por todos os ensinamentos, por sua disponibilidade, carinho, ternura e paciência até a finalização deste trabalho.

*“Primum non nocere”*

*Hipócrates*

## RESUMO

**Introdução:** Opioides são substâncias importantes para o tratamento da dor em decorrência de seu potente efeito analgésico. Entretanto, o uso contínuo dessas substâncias pode desenvolver rapidamente um quadro de dependência, além disso, associa-se a síndrome de abstinência, com diversos sintomas desagradáveis. A síndrome de dependência por opioides é um problema de saúde pública atualmente nos EUA e é interessante que sirva de alerta para outros países sobre este cenário de risco. A terapia de substituição é uma prática de redução de danos importante para o tratamento da dependência por analgésicos opioides, no qual utiliza-se de medicamentos da mesma classe, porém com maior segurança para o indivíduo.

**Objetivo:** Compreender o uso de analgésicos opioides e o emprego da terapia de substituição nos casos de dependência causados por esta classe terapêutica de medicamentos, através de uma revisão bibliográfica.

**Método:** Para a elaboração do presente trabalho, foi realizada uma revisão da literatura disponível para os temas específicos: analgésicos opioides, dependência, redução de danos, terapias de substituição e terapias de manutenção.

**Revisão bibliográfica:** A alta capacidade dos analgésicos opioides em desenvolver dependência está associada a interação destas substâncias com os receptores específicos, e facilmente acomete indivíduos que fazem o uso crônico do medicamento, seja um paciente em tratamento ou funcionários da área da saúde que possuem fácil acesso a estas substâncias. O cenário brasileiro indica uma crescente no número de pessoas que utilizam os analgésicos opioides, contudo, é nos Estados Unidos que se observa a criticidade desta síndrome de dependência. A terapia de substituição fornece uma possibilidade de tratamento para os dependentes de maneira segura, individual e não punitiva. A metadona e buprenorfina são dois medicamentos amplamente conhecidos e utilizados para este fim, mas há outros medicamentos importantes que agregam e diversificam as possibilidades de tratamento.

**Conclusão:** É possível identificar a necessidade do olhar atento ao tema de terapias de substituição empregadas em casos da síndrome de dependência de analgésicos opioides; a possibilidade de manutenção do uso de um analgésico opioide de forma adequada, oferece ao indivíduo autonomia e segurança. Apesar de existirem estudos que embasem a segurança e importância dos medicamentos nesta prática, no Brasil não há um programa atenda a este grupo de dependentes e nem a execução da prática da terapia de substituição.

**Palavras-chave:** Terapia de substituição. Analgésicos opioides. Dependência. Redução de danos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Opioids are important substances for pain treatment due to their potent analgesic effect. However, the continuous use of these substances can quickly develop a situation of dependence, in addition, it is associated with the withdrawal syndrome, with several unpleasant symptoms. Opioid dependence syndrome is currently a public health problem in the US and it is interesting that it serves as a warning to other countries about this risk scenario. Substitution therapy is an important harm reduction practice for the treatment of dependence on opioid analgesics, in which drugs of the same class are used, but with greater safety for the individual. **Objective:** To understand the use of opioid analgesics and the use of replacement therapy in cases of dependence caused by this therapeutic class of drugs, through a literature review. **Method:** For the elaboration of this work, a review of the available literature was carried out for the specific themes: opioid analgesics, dependence, harm reduction, replacement therapies and maintenance therapies. **Literature review:** The high capacity of opioid analgesics to develop dependence is associated with the interaction of these substances with specific receptors, and easily affects individuals who make chronic use of the drug, whether a patient under treatment or healthcare workers who have easy access to these substances. The Brazilian scenario indicates a growing number of people using opioid analgesics, however, it is in the United States that the criticality of this dependency syndrome is observed. Substitution therapy provides a safe, individual and non-punitive possibility of treatment for addicts. Methadone and buprenorphine are two widely known drugs used for this purpose, but there are other important drugs that add and diversify treatment possibilities. **Conclusion:** It is possible to identify the need to pay close attention to the topic of replacement therapies used in cases of opioid analgesic dependence syndrome; the possibility of maintaining the proper use of an opioid analgesic offers the individual autonomy and security. Although there are studies that support the safety and importance of medications in this practice, in Brazil there is no program for this group of addicts, nor the implementation of the practice of substitution therapy.

**Keywords:** Substitution therapy. Opioid analgesics. Dependence. Harm reduction.



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estrutura química da morfina .....	21
<b>Figura 2</b> - Prevalência de dependência por droga, exceto álcool e tabaco, nos últimos 12 meses na população de 12 a 65 anos – Brasil, 2015.....	28
<b>Figura 3</b> - Número de pessoas (x 1000) de 12 a 65 anos que consumiram medicamentos não prescritos na vida, nos últimos 12 meses e nos últimos 30 dias por tipo de medicamento - Brasil, 2015.....	29
<b>Figura 4</b> - Prevalência de uso de medicamentos não prescritos na vida, nos últimos 12 meses e nos últimos 30 dias por tipo de medicamento - Brasil, 2015.....	29
<b>Figura 5</b> - Modelo sequencial sugerido para o tratamento da dependência de opioides .....	37

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Classificação dos opioides.....	17
<b>Tabela 2</b> - Número de consumidores e prevalência de consumo de opioides na vida.....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

III LNUD	- III Levantamento Nacional sobre uso de Drogas pela População Brasileira
ABORDA	- Associação Brasileira de Redutoras e Redutores de Danos
AIDS	- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida ( <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> )
CDC	- Centros de controle de doenças ( <i>Centers of Disease Control</i> )
COVID-19	- Doença do coronavírus 2019 ( <i>Corona Virus Disease 2019</i> )
DSM-5	- Manual Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, vol. 5 ( <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders vol. 5</i> )
EUA	- Estados Unidos da América
GABA	- Ácido Gama-Aminobutírico
HHS	- Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos ( <i>United States Department of Health and Human Services</i> )
HIV	- Vírus da imunodeficiência humana ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
IST	- Infecção Sexualmente Transmissível
LAAM	- Levo- $\alpha$ -acetilmetadol
OMS	- Organização Mundial da Saúde
ONU	- Organização das Nações Unidas
RD	- Redução de Danos
SNC	- Sistema Nervoso Central
SUD	- Transtorno por uso de substância ( <i>Substance use disorder</i> )
TGI	- Trato Gastrointestinal
TS	- Terapia de substituição
UDI	- Usuário de droga injetável

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\alpha$  - alfa

$\mu$  - mu

$\delta$  - delta

$\kappa$  - kappa

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	13
2.	OBJETIVOS.....	15
3.	METODOLOGIA .....	15
4.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
4.1.	Contexto histórico .....	15
4.1.1.	Ópio.....	15
4.1.1.1.	Opiáceos e opioides .....	16
4.1.2.	Redução de danos.....	17
4.1.2.1.	Conceitos e práticas de redução de danos.....	19
4.2.	Síndrome da dependência de analgésicos opioides.....	21
4.2.1.	Analgésicos opioides.....	21
4.2.2.	Sintomas e definições.....	23
4.2.3.	Síndrome de abstinência neonatal .....	24
4.3.	Epidemia de opioides (EUA) .....	25
4.4.	Levantamentos nacionais e características dos dependentes.....	27
4.5.	Terapia de substituição para dependência de opioides.....	31
4.5.1.	Metadona.....	32
4.5.2.	Buprenorfina.....	33
4.5.3.	Levo- $\alpha$ -acetilmetadol (LAAM) .....	34
4.5.4.	Naltrexona .....	34
4.5.5.	Naloxona .....	35
4.5.6.	Clonidina .....	35
4.6.	Terapias de substituição no Brasil.....	36
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	37
6.	REFERÊNCIAS .....	39

## 1. INTRODUÇÃO

Opiáceos são substâncias naturais presentes no ópio, obtidos no cálice de uma planta popularmente conhecida como papoula (*Papaver somniferum*). O termo opioide refere-se a substâncias sintéticas que possuem características farmacológicas semelhantes aos opiáceos. O conhecimento sobre as propriedades terapêuticas e euforizantes do ópio acompanham o desenvolvimento da humanidade, utilizada desde 4000 a.C e difundida mundialmente (RITTER et al., 2020).

Opiáceos e opióides possuem grande importância na medicina, pois induzem a analgesia e servem como tratamento para diarreias, tosse e sono. Entretanto, o uso contínuo dessas substâncias pode desenvolver rapidamente um quadro de dependência, além disso, associa-se a síndrome de abstinência, com diversos sintomas desagradáveis. Os efeitos centrais são denominados bifásicos, com ativação do comportamento/ euforia em baixas doses e sedação em doses mais altas. Em casos de overdose, a capacidade de depressão respiratória é tão alta que pode levar a morte do usuário por parada respiratória (BICCA et al., 2012).

Os indivíduos mais acometidos pelo transtorno por uso de analgésicos opioides são pacientes em tratamento de dores crônicas e profissionais da saúde. A dependência é uma doença crônica tratável desde que o tratamento seja realizado e considere as necessidades individuais da pessoa (NIEL; SILVEIRA, 2008).

Os Estados Unidos (EUA) atravessam uma séria crise com dependentes de analgésicos opioides, e no ano de 2017 foi declarada situação de emergência de saúde pública (CORRÊA, 2020). O HHS atribui parte da responsabilidade da atual situação do país às indústrias farmacêuticas que, desde o final da década de 1990, garantiram a comunidade médica que os pacientes não se tornariam dependentes aos analgésicos opioides, induzindo a prescrições cada vez maiores. O aumento das prescrições levou ao uso indevido generalizado pela população norte-americana, antes de se ter elucidado de que tais substâncias eram capazes de desenvolver dependência.

Apesar da prevalência do uso de opioides, em especial a heroína, ser baixa no Brasil, no ano de 2007 os brasileiros foram considerados os maiores consumidores de medicamentos a base de opioides na América do Sul (ONU, 2007). Este dado é um ponto importante a ser avaliado porque pode indicar um risco e ponto de atenção para que não cheguemos ao nível da epidemia enfrentada hoje pelos EUA.

A dependência relacionada a qualquer substância, lícita ou ilícita, sempre estará presente na sociedade e entre os problemas mais sérios a serem enfrentados. As práticas de

programas de Redução de Danos (RD) agem com o propósito de manter um ambiente seguro para o dependente e para a sociedade. O foco não está na ausência do uso da substância em questão, mas sim na aplicação de métodos projetados para reduzir o risco do dano associado a certos comportamentos, sem diminuição na frequência daquele comportamento (NIEL; SILVEIRA, 2008).

Com foco nesta abordagem de RD, o tratamento farmacológico empregado para a dependência de analgésicos opioides baseia-se na prática de Terapia de Substituição (TS), um conjunto de medicamentos que podem efetivamente reduzir o uso da substância de dependência, ajudar a gerenciar o desejo (*craving*), prevenir recaídas e recuperar as pessoas para o funcionamento social produtivo.

Desta forma, o presente trabalho pretende realizar uma revisão narrativa sobre o emprego das terapias de substituição em casos de síndrome de dependência de analgésicos opioides, entendendo qual a importância desta abordagem na saúde do dependente. Além de manter atenção especial ao aumento significativo da dependência por analgésicos opioides que se tem observado nos últimos anos.

## **2. OBJETIVOS**

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre a terapia de substituição como prática de redução de danos para dependentes de analgésicos opioides, abordando o contexto histórico e início do abuso da substância e das práticas de redução de danos, o transtorno por uso de substância causado por opioides, surgimento das terapias de substituição e os fármacos nela utilizados.

## **3. METODOLOGIA**

Para a elaboração do presente trabalho, foi realizada uma revisão narrativa através do levantamento bibliográfico em bases de dados como PubMed, SciELO e Google Acadêmico, empregando as palavras-chave e suas combinações (e/ou): analgésicos opioides, dependência, redução de danos, terapias de substituição e terapias de manutenção. Os critérios utilizados para a pesquisa foram artigos nos idiomas português, inglês e espanhol. O assunto também foi pesquisado em livros e legislações pertinentes ao tema. Durante a pesquisa das informações, houve exclusão de material em casos de informações desatualizadas ou com pouca robustez. Foram selecionados 56 artigos no total dos quais 30 foram utilizados para este trabalho.

## **4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **4.1. Contexto histórico**

#### **4.1.1. Ópio**

O ópio é um extrato do suco seco da planta *Papaver somniferum*, conhecida popularmente como papoula, planta cultivada desde 4.000 a.C na região da Mesopotâmia, sendo descrita em um ideograma pelos Sumérios como “planta da alegria”. Sabe-se que o uso do ópio acompanhou o desenvolvimento da civilização. Registros evidenciam que desde o terceiro século antes de Cristo o suco da papoula era utilizado para fins medicinais pelos gregos como agente promotor de euforia, analgesia e para evitar a diarreia. Já para a civilização romana, o uso do ópio simbolizava sono e morte. Após um significativo período sem menções e registros, em 1597, Paracelsus reintroduziu o ópio na literatura médica nomeando-o como láudano (BICCA et al., 2012; FERNANDES, 2018; RITTER et al., 2020).

Fernandes (2018) descreve que o hábito de fumar o ópio foi introduzido por



Portugueses, saindo do até então uso para fins medicinais e culturais, para uso recreativo. Neste momento, a substância passou a preocupar governos e adquiriu papel considerável na economia mundial. A relevância na economia mundial foi tanta que, no século XIX, motivou conflitos conhecidos como “Guerra do Ópio”. Também no século XIX, milhões de chineses desenvolveram dependência ao ópio após fumá-lo, bebê-lo, cheirá-lo ou comê-lo (BALTIERI et al., 2004).

No ano de 1805, o alemão Friedrich Sertürner, que trabalhou no isolamento de princípios ativos do ópio, foi o responsável por isolar a morfina. No ano de 1827 começa a produção industrial desta substância. O nome foi dado como forma de homenagem ao deus dos sonhos, Morfeu, em alusão ao que seriam os efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC). Em rápida sucessão, trabalhos foram realizados e obtiveram sucesso em isolar outros alcalóides do ópio, como a codeína em 1832, e a papaverina, em 1848 (BALTIERI et al., 2004; FERNANDES, 2018).

Desde o início dos relatos de uso do ópio, sua administração ocorria por via oral. Em meados do século XIX, dois importantes fatos ocorreram. O primeiro, a invenção da seringa hipodérmica e agulha. O segundo foi no ano de 1843, quando o Dr. Alexander Wood descobriu a possibilidade de administração injetável da morfina, com diminuição no período de ação e aumento da potência (BICCA et al., 2012; RITTER et al., 2020).

#### **4.1.1.1. Opiáceos e opioides**

Apesar de o termo opioide ser atribuído a qualquer substância que mostre semelhanças às propriedades da morfina, há diferenças na origem e estrutura química entre opiáceos e opioides. Opiáceos, ou drogas opiáceas, são as substâncias extraídas do ópio, diretamente do cálice da papoula. Os opiáceos semissintéticos são obtidos através de modificação parcial da substância natural, sendo a heroína (diacetilmorfina) a primeira molécula semissintética a ser sintetizada, em 1874. Os opioides propriamente ditos são as substâncias fabricadas em laboratório, totalmente sintéticas, obtidas pela replicação da fórmula sintética de um opiáceo (BICCA et al., 2012; CEBRID, 2004). Exemplos são apresentados no Tabela 1.

A hipótese de que os opioides induzem analgesia e seus outros efeitos por meio da interação com receptores específicos surgiu pela primeira vez nos anos 1970, quando descobriu-se que o cérebro contém opioides endógenos, encefalinas e endorfinas, substâncias estas que atuam como neurotransmissores em células neuronais específicas portadoras de receptores opioides (OGA et al., 2008). Hoje se sabe que existem receptores específicos para

opioides distribuídos pelo Sistema Nervoso Central (SNC). Foram estabelecidos três tipos de receptores opioides:  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ , sendo todos receptores acoplados a proteína G. Estão situados principalmente nas áreas sensoriais, límbicas e no hipotálamo, na amígdala e na substância cinzenta periaquedutal; os efeitos irão depender de qual receptor será ativado ou inibido podendo ocorrer efeitos analgésicos, de euforia ou depressores. A classificação dos opioides pode ocorrer de acordo com a ação que exercem sobre os receptores, podendo ser um agonista, agonista parcial ou antagonista (BALTIERI et al., 2004; GOZZANI, 1994).

**Tabela 1 - Classificação dos opioides**

Opiáceos	Ópio, morfina, codeína, tebaína
Opiáceos semissintéticos	Heroína, oxycodona, hidrocodona, oximorfona, hidromorfona
Opioides	Metadona, meperidina, fentanil, Levo- $\alpha$ -acetilmetadol (LAAM), propoxifena
Antagonistas mistos	Nalbufina, pentazocina, nalbufina
Antagonistas	Naltrexona, naloxona

Fonte: Adaptado de BALTIERI et. al., (2012).

#### 4.1.2. Redução de danos

A Redução de Danos (RD), que é uma prática prestes a completar seu centenário, foi introduzida em 1926, Liverpool, quando foi elaborado o Relatório Rolleston por uma Comissão Interministerial que autorizava a prescrição médica de opioides para dependentes destas substâncias, particularmente a heroína, que estivessem sujeitos ao risco. Esta ação tinha o objetivo de garantir ao dependente uma vida mais estável, segura e útil à sociedade, o que de fato ocorreu, além da redução do consumo (NIEL; SILVEIRA, 2008; SANTOS; SOARES; CAMPOS, 2010; SEDDON, 2008; SURJUS; SILVA, 2019). Um trecho do Relatório Rolleston deixa evidente que a prática da prescrição médica deveria ocorrer nas seguintes condições:

“manejo da síndrome de abstinência em tratamentos com o objetivo de cura; quando ficasse demonstrado que, após prolongadas tentativas de cura, o uso da droga não pode ser seguramente descontinuado; quando ficasse demonstrado que o paciente apenas é capaz de levar uma vida normal e produtiva se uma dose mínima de droga for administrada regularmente, mas ficasse incapaz disso quando a droga fosse inteiramente descontinuada” (Relatório Rolleston, 1926) (SURJUS; SILVA, 2019).

Por motivos não muito estabelecidos, a prática foi interrompida em Liverpool e somente no ano de 1948 a Organização Mundial da Saúde (OMS), através do Comitê de Especialistas, propôs pela primeira vez um olhar não proibicionista em relação ao uso de drogas (SURJUS; SILVA, 2019).

Apesar do histórico das práticas decorrentes do Relatório Rolleston, o ápice para a disseminação de informação sobre RD foi o advento do HIV/AIDS, em meados da década de 80. Todo o mundo estava em busca de formas para redução da transmissibilidade do vírus, e a transmissão e disseminação entre os usuários de drogas injetáveis (UDI) passaram a ser ameaça para a sociedade. A partir deste momento, surgiu a necessidade de ações preventivas que garantissem a adesão dos usuários e fosse efetiva para a redução da transmissão do HIV. Foi então que a pioneira Amsterdã, na Holanda, entre os anos de 1986 e 1987, surgiu com o programa de troca e distribuição de seringas e agulhas para os UDI. Esta iniciativa levou a queda radical dos índices de infecção por HIV entre os UDI (NIEL; SILVEIRA, 2008; SURJUS; SILVA, 2019).

No Brasil, no ano de 1989, foi na cidade de Santos que a RD teve um início conturbado. A Secretaria Municipal de Saúde de Santos realizou a primeira tentativa de distribuição de seringas e agulhas para os UDI com o objetivo de se obter níveis menores de transmissão de HIV, porém foi interrompida por ser considerada, erroneamente, pelo Ministério Público, Igreja e sociedade como prática incentivadora do consumo as drogas (NIEL; SILVEIRA, 2008). Posteriormente alguns grupos e organizações realizaram a atividade de forma clandestina, até que em 1994, o Ministério da Saúde retornou a estratégia de RD através da elaboração de um projeto de prevenção ao abuso de drogas e infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), onde houve a inclusão de um subprojeto que mencionava a troca de seringas dos UDI. Porém, o primeiro programa efetivo de troca de seringas no Brasil foi instituído por profissionais da Universidade Federal da Bahia, em 1995. Após este marco, alguns estados passaram a dispor de leis sobre o assunto, garantindo segurança e planejamento para as práticas de RD (NIEL; SILVEIRA, 2008; SURJUS; SILVA, 2019).

No ano de 2019, a Organização das Nações Unidas (ONU) lançou as Diretrizes Internacionais sobre Direitos Humanos e Políticas de Drogas (WHO; UNHC; UNAIDS, 2019), onde países assumiram um compromisso com a minimização das consequências adversas sociais e de saúde relacionadas ao uso de drogas, considerado como tema importante da Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável. As diretrizes abordam importantes recomendações sobre redução de danos e direcionamentos para alterações de políticas que

possuem a indução à abstinência como único objetivo.

No ano de 2010, Santos (2010) escreveu sobre suas observações ao que chamou de “crescente assimilação da RD” pelo poder público brasileiro, que o país estava expandindo as práticas de RD como modelo de política para campo da saúde pública e mental. Em contrapartida, o atual governo, baseado em condenação moralista, tem como único objetivo a abstinência. Em resolução aprovada em 2018 (Resolução nº 1/2018), o Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas (CONAD) se orgulha em divulgar que a “Política sobre drogas dará guinada rumo à abstinência” (CONAD, 2018) sem a prioridade em avaliação do indivíduo e possibilidade de manutenção do uso, sem incentivo às práticas de RD.

“Considerando a magnitude do seu potencial benefício – para estas pessoas, suas redes de contatos e para a sociedade em geral –, acreditamos que a omissão das alternativas de redução de danos pelos responsáveis (diretos ou indiretos) pelo atendimento de pessoas que usam drogas é passível de questionamento ético, caracterizando imperícia ou negligência” (CAMPOS; DOMICIANO, 2003).

#### 4.1.2.1. **Conceitos e práticas de redução de danos**

De acordo com o *Harm Reduction International*, “Redução de Danos refere-se a políticas, programas e práticas que visam minimizar impactos negativos à saúde, sociais e jurídicos associados ao uso de drogas, políticas de drogas e leis sobre drogas” (HRI, 2020). Em um conceito mais amplo descrito pelo *Medical Subject Headings (MeSH - United State National Library of Medicine)*, a Redução do Dano é: “a aplicação de métodos projetados para reduzirem o risco do dano associado a certos comportamentos, sem diminuição na frequência daqueles comportamentos” (NIEL; SILVEIRA, 2008). Fonseca (2005) descreve, de forma clara e objetiva, a importância da RD para a saúde pública e sociedade:

“As ações enfileiradas sob a denominação ‘redução de danos’ (RD) representam um marco da atuação da saúde pública contemporânea, e correspondem a um conjunto de estratégias de saúde pública que têm por objetivo reduzir e/ou prevenir as consequências negativas associadas ao uso de drogas. Essa abordagem está direcionada para aqueles usuários que não querem ou não conseguem, em um determinado momento e circunstância, interromper o seu consumo de drogas, a despeito de danos na esfera pessoal, familiar e/ou social. A RD pode ser entendida, grosso modo, como uma alternativa às abordagens que têm como meta exclusiva a

abstinência do uso de drogas [...]. As ações de redução de danos contribuem para a inclusão dos usuários de drogas em um sistema que almeja a equidade, por meio da disponibilização não apenas dos equipamentos necessários à prática de sexo e ao uso de drogas mais seguros, mas da ampliação do acesso a bens e serviço” (FONSECA, 2005).

No entanto, ainda que a RD tenha inicialmente se destacado mundialmente a partir da troca de seringas e agulhas para UDI como prática e estratégia de prevenção da transmissão de HIV, atualmente é equivocada limitá-la a isto (NIEL; SILVEIRA, 2008). Reduzir o dano é intervir para redução de efeitos negativos dos comportamentos de saúde sem necessariamente extinguir completamente o comportamento problemático (HAWK et al., 2017). São exemplos de abordagens de práticas de RD as campanhas de conscientização do uso de preservativos visando a redução de danos da atividade sexual e transmissão de ISTs. Outro exemplo palpável é a Lei Seca (BRASIL, 2008), e mensagens de “Se beber, não dirija”, com o intuito de redução de danos na associação do uso de álcool e direção.

Há uma importante abordagem de redução de danos que tem como foco o dependente de opioides, que são as Terapias de Substituição (TS). As orientações do Relatório Rolleston descreveram o que viria a se tornar a TS. Em 1982 a cidade de Liverpool presenciava altos índices de mortalidade por overdose de usuários de heroína. Foi então que um médico chamado John Marks criou efetivamente a prática de prescrição de opioides, como heroína injetável de pureza conhecida e metadona, para a manutenção de longo prazo dos dependentes de heroína (SEDDON, 2020). O programa de Marks, entre os anos de 1982 e 1995, impactou na redução drástica das mortes por overdose, complicações por contaminação entre UDI e no afastamento dos usuários da criminalidade (NIEL; SILVEIRA, 2008).

As terapias de substituição são entendidas como práticas que não têm como foco principal a abstinência do usuário. Pelo olhar da Associação Brasileira de Redutoras e Redutores de Danos (ABORDA), a TS é uma opção com nível de exigência mais compatível com as necessidades, capacidade e desejos dos usuários, buscando uma alternativa para quem não tem demanda ou desejo de interromper o uso de drogas, mas que ainda assim não sejam privados de melhor qualidade de vida e menos riscos (CAMPOS; DOMICIANO, 2003).

Tanto para os que buscam abstinência como para os que não a tem como objetivo, as terapias de substituição podem atuar como estratégia de escalada inversa: migração de padrões de uso e relações mais problemáticas com psicoativos para padrões mais harmônicos e menos problemáticos, ou seja, de deslocamento de situação de abuso rumo a um uso

consciente (CAMPOS; DOMICIANO, 2003).

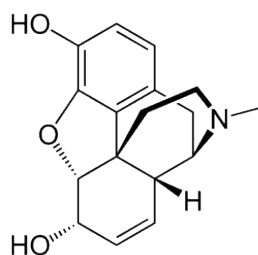
É importante esclarecer que, no contexto de redução de danos para dependentes de analgésicos opioides, utiliza-se o termo “terapia de substituição” para refletir tanto as terapias de desintoxicação, quanto para as terapias de manutenção. A diferença entre ambas é decorrente do objetivo do tratamento estabelecido para o paciente.

## 4.2. Síndrome da dependência de analgésicos opioides

### 4.2.1. Analgésicos opioides

Desde a determinação da estrutura da morfina (Figura 1), em 1805, uma variedade de compostos semissintéticos e sintéticos passaram a serem produzidos (RITTER et al., 2020). Os analgésicos opioides são substâncias potentes e medicamentos de escolha para o tratamento da dor aguda e crônica. Alguns exemplos desta classe de medicamentos são: Metadona, Codeína, Fentanil<sup>®</sup>, Tylex<sup>®</sup> e Tramal<sup>®</sup>. Trata-se de substâncias úteis no tratamento da dor por conta de sua potente analgesia, porém a ativação crônica de seus receptores leva ao transtorno por uso de substância (SUD), comprometendo a saúde e o relacionamento social (MELO et al., 2020).

**Figura 1 - Estrutura química da morfina**



Fonte: Adaptado de RITTER et al., 2020

Os efeitos dos analgésicos opioides são mediados predominantemente por seus receptores, e ocorrem principalmente no SNC e TGI, embora já tenham sido descritos inúmeros efeitos de significância menor sobre outros sistemas (RITTER et al., 2020). Os receptores estão distribuídos por diversas estruturas no SNC. A medula espinhal, substância cinzenta periaquedutal e as amígdalas são as regiões relacionadas ao efeito analgésicos dos opioides. Núcleo coeruleus e amígdala são regiões envolvidas nos sintomas físicos gerados no momento da retirada de opioides de forma repentina. Por fim, a área tegmental ventral e o núcleo accumbens são as regiões críticas de recompensa, elas medeiam de forma positiva os

mecanismos reforçadores do abuso de drogas, e desempenha importante papel na dependência psicológica aos opioides (OGA et al., 2008).

Dessa forma, a área tegmental ventral é o local em que os interneurônios GABAérgicos inibem tonicamente os neurônios dopaminérgicos, estes responsáveis pela ativação da via de recompensa encefálica no núcleo accumbens. Encefalinas endógenas podem inibir esses interneurônios, através da ligação em receptores opioides  $\mu$  nas terminações GABAérgicas. Os opioides exógenos, como a morfina, também se ligam aos receptores opioides  $\mu$  e os ativam, ativando a via de recompensa encefálica ao desinibir os neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral (GOLAN et al., 2014).

Por outro lado, os opioides que atuam na região do núcleo accumbens podem inibir os neurônios GABAérgicos que se projetam de volta para a área tegmental ventral, talvez como parte de uma alça de retroalimentação inibitória. A dependência de opioides pode levar a alterações significativas nas vias de recompensa supracitadas, que se manifestam como compulsão pelos opioides e alta probabilidade de recaída muito tempo após a resolução dos sintomas físicos de abstinência (GOLAN et al., 2014).

Niel (2008) descreve um breve histórico do uso dos analgésicos opioides pela sociedade. Menciona a presença de codeína em xaropes que eram utilizados para tosse, especialmente de crianças; e também no Elixir Paregórico<sup>®</sup>, utilizado como sedativo e antiespasmódico. Ambos os medicamentos tornaram-se substâncias de abuso. Nos dias de hoje, os analgésicos opioides associados ao aumento rápido da concentração encefálica da substância, inclusive aqueles administrados por injeção intravenosa, exibem maior probabilidade de uso abusivo.

Os analgésicos opoides caracterizam uma classe de medicamentos com alto risco de dependência. O abuso e dependência acometem principalmente pacientes com dores crônicas e profissionais de saúde (estes principalmente pelo fácil acesso às receitas e aos medicamentos) (BALTIERI et al., 2004) (NIEL; SILVEIRA, 2008). Nos dias de hoje, parte da classe médica é resistente a prescrição de analgésicos opioides para dor não-oncológica devido ao risco de dependência, tolerância, efeitos adversos graves e persistentes, e comprometimento da função física e psicossocial (RIBEIRO; SCHIMIDT; GUIMARÃES, 2002).

#### 4.2.2. Sintomas e definições

Os sinais e sintomas causados pelo uso crônico de opioides são conhecidos desde o início do século XX.

É importante a compreensão de que existem três síndromes patológicas associadas ao uso de opioides. Apesar do foco deste trabalho ser o tratamento empregado na síndrome de dependência de analgésicos opioides, cabe definir a intoxicação e o abuso, a fim de informação. As definições aqui descritas estão baseadas nas Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opioides no Brasil (2004) e no DSM-5 (2015).

Intoxicação por opioides está relacionada, principalmente ao uso intravenoso de opioides. É caracterizada pela analgesia, sentimento de euforia ou disforia, calor, rubor facial, coceira na face, boca seca e constrição da pupila. O uso intravenoso de um opioide pode causar sensações na região inferior do abdômen descritas como ímpeto orgiástico, seguido por uma sensação de sêdação (denominada “cochilo”) e sonhos. Quando grave, a intoxicação pode causar depressão respiratória, arreflexia, hipotensão, taquicardia, apnéia, cianose e morte. Esse quadro clínico pode ser tratado em serviços de emergência clínica.

De acordo com o DSM-5, o abuso de opioides é um padrão mal adaptativo do uso da substância, que leva a um prejuízo ou sofrimento importante, manifestando-se por um (ou mais) dos seguintes sintomas, em um período de 12 meses:

- uso recorrente da substância, resultando em uma incapacidade de realizar obrigações funcionais importantes no trabalho, escola ou em casa;
- uso recorrente da substância em situações em que é fisicamente arriscado;
- uso contínuo da substância, apesar de ter problemas sociais ou interpessoais recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância.

Os sintomas do abuso de opioides nunca preencheram os critérios de dependência de substâncias para essa classe.

A síndrome de dependência de opioide, anteriormente nomeada como adição a opioides, é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas associados ao uso patológico de opioides. Define-se como um padrão mal-adaptativo de uso da substância, levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativos, que se manifesta em três (ou mais) dos seguintes sintomas, ocorrendo a qualquer momento em um período de 12 meses:

- tolerância, definida por um dos seguintes sintomas:
  - necessidade de aumentos marcados nas quantidades da substância para



atingir a intoxicação ou o efeito desejado;

- efeito marcadamente reduzido com o uso contínuo da mesma quantidade da substância.

- a substância é geralmente consumida em maiores quantidades ou em um período mais longo do que o pretendido;
- há um desejo persistente (*craving*) ou esforços mal sucedidos para diminuir ou controlar o uso da substância;
- muito tempo é despendido em atividades necessárias para obter a substância, utilizá-la ou recuperar-se de seus efeitos;
- abdica-se de ou reduzem-se atividades sociais, ocupacionais ou recreativas devido ao uso da substância;
- o uso da substância é contínuo, apesar da consciência de terem um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que deve ter sido provavelmente causado ou exacerbado pela substância.
- síndrome de abstinência caracterizada por agitação, ansiedade, bocejo, transpiração calafrio, febre, vômitos, respiração ofegante, perda de apetite, insônia, hipertensão, perda de peso, rinorréia e convulsões.

O uso crônico de opiáceos e opióides desenvolve, rapidamente, tolerância no organismo, com a necessidade de doses cada vez maiores para se alcançar a euforia e bem-estar desejados. A tolerância é seletiva e por isto a constipação e miose (diminuição das pupilas) pouco se alteram durante o uso prolongado e, de forma contrária, os outros efeitos como o analgésico e euforizante apresentam evidenciado grau de tolerância, podendo aumentar a depressão respiratória e letalidade. (OGA et al., 2008)

Cabe enfatizar que a tolerância e a síndrome de abstinência são fenômenos resultantes da adaptação fisiológica reversíveis, uma consequência natural da exposição ao opiáceo/opioide, e que sozinhos não implicam em dependência do indivíduo (OGA et al., 2008).

#### **4.2.3. Síndrome de abstinência neonatal**

Com o aumento da crise de opioides, conseqüentemente houve aumento de casos de neonatos com a síndrome de abstinência, que ocorre após uma gestação exposta a opioides, sejam eles prescritos ou não (SALONER et al., 2018). Esta síndrome pode afetar 94% dos

bebês que tiveram sob esta exposição à substância durante o desenvolvimento gestacional (BICCA et al., 2012).

A síndrome de abstinência neonatal é caracterizada por uma disfunção do SNC, TGI e sistema respiratório. Os sintomas da síndrome no bebê são observados pelo reflexo alterado, choro excessivo, congestão nasal, bocejos, diarreia, febre, dificuldade de sucção, e nos casos mais graves convulsões e a morte (BICCA et al., 2012). A síndrome é transitória e pode durar de alguns dias após o nascimento, até várias semanas. O tratamento para o neonato precisa ser prontamente definido. Até o momento, não há um protocolo universal de terapia farmacológica estabelecido, mas faz-se o uso de opioides (alguns casos solução oral de metadona ou morfina), com retirada progressiva (desmame), para redução considerável do risco de crises convulsivas. (SALONER et al., 2018).

A gravidade desta condição evidencia a importância da TS empregada nas mães dependentes de analgésicos opioides. O prognóstico perinatal destas gestantes melhora o manejo especializado da dependência. O consagrado uso de metadona e, mais recente, a buprenorfina como TS permite uma síndrome de abstinência neonatal mais leve e evita o parto prematuro. É importante mencionar que também faz-se necessário o estabelecimento de um suporte médico e psicossocial para o monitoramento da gestante e posteriormente, do bebê (BICCA et al., 2012).

#### **4.3. Epidemia de opioides (EUA)**

Segundo a OMS, em 2014, cerca de 70 mil pessoas morreram por ano em decorrência de overdose por opioides, no mundo. Há alguns anos, os Estados Unidos vêm passando por uma “epidemia de opioides”. No ano de 2005, em pesquisa realizada com adolescentes americanos do último ano do colégio, 9,5% relataram ter feito uso de Vicodin<sup>®</sup> (Bitartarato de Hidrocodona) e 5,5% de OxyContin<sup>®</sup> (Oxicodona), no ano anterior (OGA et al., 2008). Abaixo estão descritos os números recentes que comprovam o cenário preocupante do país.

No ano de 2010, estima-se que 16.651 pessoas morreram devido à prescrição de analgésicos opioides (MELO et al., 2020), e em 2016, 42.000 (SALONER et al., 2018). O levantamento mais recente sobre o assunto, realizado em 2019 pelo *National Survey on Drug Use and Health*, apontou que o número de mortes por overdose foi de aproximadamente 70.630 pessoas, estimando-se que 40% destas mortes ocorreram por overdose de opioides prescritos (HHS, 2021).

O CDC divulgou, no final do ano de 2020, dados relacionados às mortes de overdose

por drogas em geral nos EUA, que totalizaram 81.200 de óbitos entre os meses de junho de 2019 e maio de 2020. Neste levantamento não há a discriminação entre os óbitos causados por overdose de opioides, mas há um indicador de alta de 34,4% sobre os 12 meses anteriores. (CORRÊA, 2020).

Outro agravante na situação do país, e em todo o mundo, é a pandemia de COVID-19. Enquanto a atenção está voltada ao vírus e as vítimas da doença, os EUA seguiram enfrentando esta batalha com o abuso de opioides, com o crescimento do número de óbitos por overdose (CORRÊA, 2020). Jenkins (2021) menciona em sua análise que, grandes eventos, como, por exemplo, o declínio econômico e surtos de doenças, podem levar ao aumento de número de mortes.

De acordo com a HHS (2021), o crescente do número de overdoses por opioides nos EUA tem relação direta com advento das indústrias farmacêuticas no final dos anos 1990 e o incentivo que deram a comunidade médica para a prescrição de analgésicos opioides, pois garantiram que os pacientes não se tornariam dependentes desta classe de medicamentos. Este fato levou ao uso indevido e generalizado de opioides prescritos e não prescritos. Estima-se que o uso e abuso dos opioides coletivamente constituem uma das ameaças mais significativas e contínuas para a saúde pública dos Estados Unidos (HAWK; VACA; D'ONOFRIO, 2015). Atualmente, alguns estados movem ações judiciais contra as indústrias farmacêuticas para indenização de familiares dos dependentes.

No ano de 2017, o HHS declarou emergência de saúde pública no país e anunciou estratégias para atuar efetivamente no combate a crise de opioides, sustentado por 5 pilares: melhores serviços de prevenção, tratamento e recuperação da dependência; melhores dados; melhor gerenciamento da dor; melhor direcionamento de drogas capazes de reverter a overdose e melhor pesquisa.

Há evidências contundentes de que as modalidades de redução de danos empregadas nos EUA que incluem a terapia de manutenção de opioides, programa de trocas de seringas, a educação sobre overdose de opioides e a distribuição de naloxona contribuem para a diminuição dos danos à saúde e sociais causados nos dependentes (VEARRIER; BIOETHICS, 2019).

#### 4.4. Levantamentos nacionais e características dos dependentes

Casos de dependência de opioides foram relatados com notável frequência até a metade dos anos 30, no Brasil. Este fato é demonstrado pelas estatísticas dos sanatórios nas maiores cidades, particularmente no Rio de Janeiro e São Paulo (BALTIERI et al., 2004). No ano de 2007, o relatório sobre drogas conduzido pela Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes da ONU indicou o Brasil como maior consumidor de medicamentos à base de opióides da América do Sul. O consumo destes medicamentos por brasileiros era, na época, de 66,6% superior à média da região e 25% à do mundo (DIEHL; CORDEIRO; LARANJEIRA, 2010).

Atualmente, no Brasil não se tem relatos de crises de abuso de analgésicos opioides, se comparado ao cenário atual dos EUA, por exemplo. O mais recente e também mais abrangente levantamento brasileiro é o III Levantamento Domiciliar de Uso de Drogas Psicotrópicas pelo Brasil (III LNUD), realizado pela Fundação Oswaldo Cruz e publicado no ano de 2017, que incluiu 108 municípios brasileiros. A amostra deste levantamento incluiu 16.273 pessoas, entre 12 e 65 anos de idade, que foram entrevistadas.

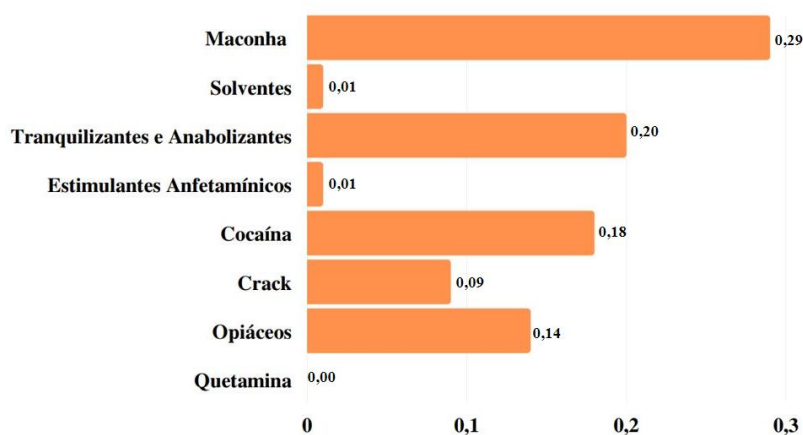
Considerando a diferença amostral entre os I e II Levantamentos Domiciliares sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil, este trabalho não realizará a comparação dos dados obtidos por eles. Nesta seção, o presente trabalho respeitou as terminologias opiáceos e opioides empregadas no III LNUD.

Aproximadamente 1,2 milhões de indivíduos de 12 a 65 anos apresentaram dependência de alguma substância, que não álcool ou tabaco, nos 12 meses anteriores à pesquisa. Isso representa uma prevalência de 0,8% de dependentes na população geral e uma prevalência de 13,6% entre indivíduos que consumiram alguma substância nos últimos 12 meses. A quantidade de indivíduos que responderam ser dependentes de opiáceos correspondeu a 0,14%, porém não há discriminação dos resultados entre dependentes de heroína e dependentes de analgésicos opioides (Figura 2).

O item 4.3 do III LNDU aborda especialmente o uso de medicamentos não prescritos ou o uso de forma diferente da prescrita. Os dados podem ser observados nas Figuras 3 e 4. As classes de medicamentos mais consumidas de forma não prescrita ou consumidas de forma diferente da prescrita, na vida, foram a de benzodiazepínicos (3,9%), a de opiáceos (2,9%) e a classe dos anfetamínicos (1,4%). O uso de opiáceos (0,6%) foi mais prevalente do que o uso de benzodiazepínicos (0,4%) nos últimos 30 dias, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa. Mesmo assim, considerando a atual “Crise/epidemia dos

opiáceos” que vem sendo reportada nos países da América do Norte, é importante que essa tendência seja observada atentamente no Brasil.

**Figura 2 - Prevalência de dependência por droga, exceto álcool e tabaco, nos últimos 12 meses na população de 12 a 65 anos – Brasil, 2015**



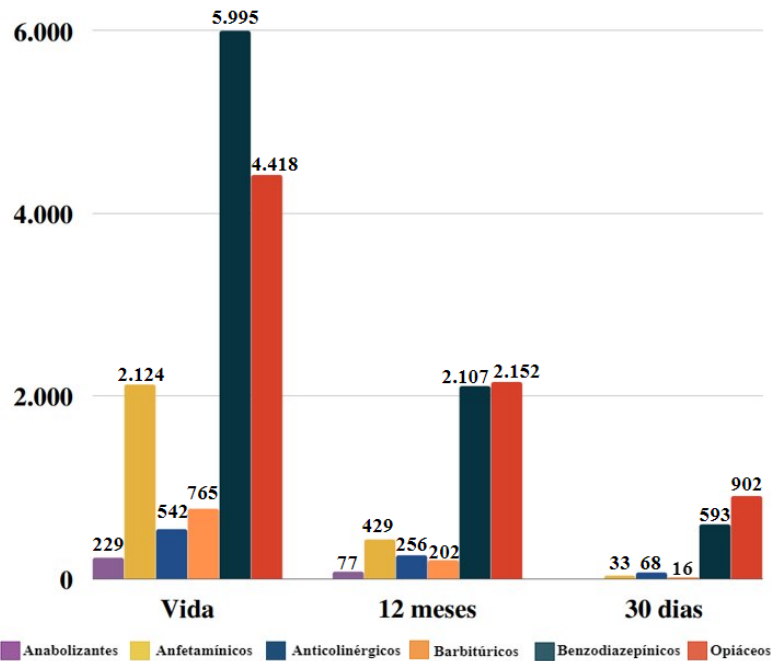
Fonte: Adaptado de ICICT, Fiocruz. III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira.

A fim de compreender melhor quem são os usuários de analgésicos opioides no Brasil, III LNUD disponibiliza o número de indivíduos de 12 a 65 anos e a prevalência de consumo de medicamentos não-prescritos na vida, nos últimos 12 meses e nos últimos 30 dias, segundo o sexo, faixa etária, nível de escolaridade e o tipo de medicamento. Durante a pesquisa, deixou-se claro para os participantes que por opiáceos entende-se os analgésicos opioides como Tylex<sup>®</sup>; Dolantina<sup>®</sup>; Codein<sup>®</sup>; Codex<sup>®</sup>.

O uso durante a vida dos analgésicos opiáceos foi maior entre os seguintes grupos: mulheres (3,4%), pessoas entre 35 e 44 anos (3,5%), e por pessoas tanto com o ensino médio completo e superior incompleto, quanto por quem possui superior completo ou mais, e ambos os grupos com 3,5%. A Tabela 2 foi adaptada para demonstrar os demais grupos e seus respectivos resultados.

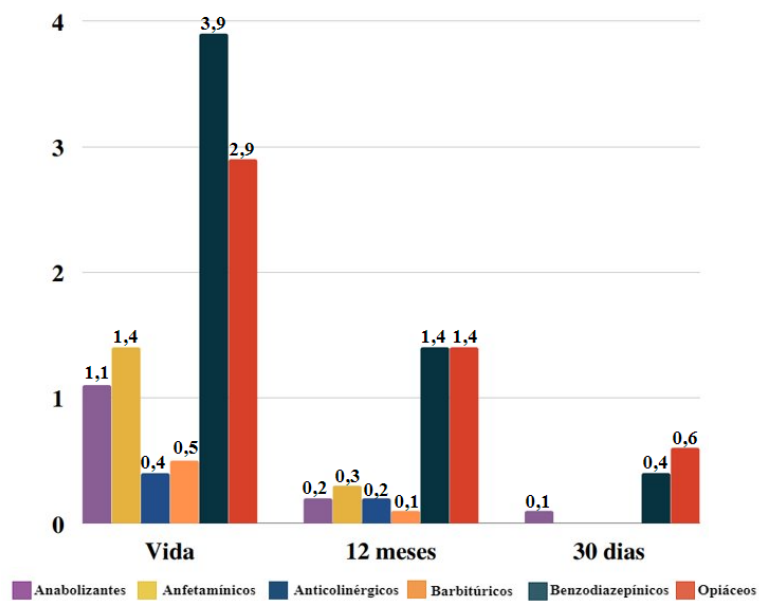
Ao analisar as estimativas sobre percepção referente à disponibilidade de substâncias ilícitas, o III LNUD mostra que o chá de ayahuasca, heroína e medicamentos de tarja preta (sem receita) foram as substâncias que apresentaram maiores proporções de avaliações que definem suas obtenções como “muito difícil”, variando de aproximadamente 9 a 10% da população de referência. Estes achados estão, de certa forma, em sintonia com os dados mundiais, que mostram o aumento pronunciado, em anos recentes, com fortes heterogeneidades regionais, da disponibilidade de heroína e de opioides (analgésicos opioides e foco deste trabalho) nos EUA e no mundo (BASTOS et al., 2017).

**Figura 3 - Número de pessoas (x 1000) de 12 a 65 anos que consumiram medicamentos não prescritos na vida, nos últimos 12 meses e nos últimos 30 dias por tipo de medicamento - Brasil, 2015**



Fonte: Adaptado de ICICT, Fiocruz. III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira.

**Figura 4 - Prevalência de uso de medicamentos não prescritos na vida, nos últimos 12 meses e nos últimos 30 dias por tipo de medicamento - Brasil, 2015**



Fonte: Adaptado de ICICT, Fiocruz. III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira.

**Tabela 2 - Número de consumidores de 12 a 65 anos e prevalência de consumo de opioides\* na vida, nos últimos 12 meses e nos últimos 30 dias - Brasil, 2015.**

**Tabela 2.A – Segundo o sexo**

Sexo	Vida		12 meses		30 dias	
	Pessoas (1.000)	%	Pessoas (1.000)	%	Pessoas (1.000)	%
Homens	1.710	2,3	724	1,0	291	0,4
Mulheres	2.708	3,4	1.428	2,8	611	0,8

**Tabela 2.B – Segundo faixa etária**

Faixa etária	Vida		12 meses		30 dias	
	Pessoas (1.000)	%	Pessoas (1.000)	%	Pessoas (1.000)	%
12 a 17 anos	418	2,1	127	0,6	38	0,2
18 a 24 anos	426	2,1	225	1,0	94	0,4
25 a 34 anos	994	3,1	550	1,7	201	0,6
35 a 44 anos	1.069	2,5	539	1,8	303	1,0
45 a 54 anos	810	3,1	442	1,7	136	0,5
55 a 65 anos	650	3,0	269	1,2	130	0,6

**Tabela 2.C – Segundo o nível de escolaridade**

Nível de escolaridade	Vida		12 meses		30 dias	
	Pessoas (1.000)	%	Pessoas (1.000)	%	Pessoas (1.000)	%
Sem instrução e fundamental incompleto	1.082	2,5	587	1,4	289	0,7
Fundamental completo e médio incompleto	741	2,8	357	1,3	130	0,5
Médio completo e superior incompleto	1.641	3,5	787	1,7	362	0,8
Superior incompleto ou mais	537	3,5	295	1,9	83	0,5

Fonte: Adaptado de ICICT, Fiocruz. III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira. Nota: As prevalências (%) são relativas ao total da população de pesquisa, IC95% é o intervalo de confiança de 95%, Li é o seu limite inferior e LS o limite superior.

\* Inclui analgésicos opiáceos como: Tylex<sup>®</sup>; Dolantina<sup>®</sup>; Codein<sup>®</sup>; Codex<sup>®</sup>; etc.

#### 4.5. Terapia de substituição para dependência de opioides

A síndrome de dependência de analgésicos opioides é considerada uma condição crônica tratável se o tratamento for adaptado as necessidades individuais do dependente, com titulação e ajustes de dose, bem como a redução gradual quando possível. A terapia de substituição baseia-se em um conjunto de tratamentos que podem efetivamente reduzir o uso da droga, ajudar a gerenciar o desejo (*craving*), prevenir recaídas e recuperar as pessoas para o funcionamento social produtivo (BALTIERI et al., 2004; MELO et al., 2020).

O tratamento farmacológico, geralmente, está restrito ao manejo da intoxicação, síndrome de abstinência, agressão ou alterações comportamentais induzidas por drogas, complicações médicas e, em alguns casos, há necessidade de utilizar compostos agonistas que se ligam competitivamente aos mesmos receptores que medeiam os efeitos das drogas abusadas, evitando ou até obstruindo seus efeitos. Ao contrário de outras dependências à substâncias, o manejo farmacológico de dependência de opioides parece exercer um papel crucial. (MELO et al., 2020).

É importante salientar que, apesar da possibilidade da utilização de medicamentos como forma de substituição e redução de danos, a dependência de opioides é uma condição com recaídas frequentes. O paciente deve estar inserido em um atendimento especializado para a realização do tratamento específico. Deve se reconhecer a existência de uma rede de atenção à saúde que disponibilize de serviços multiprofissionais e transdisciplinares. Para que o emprego desta prática de RD obtenha sucesso, além da terapia farmacológica, é imprescindível a utilização de técnicas não medicamentosas, como terapia cognitiva e comportamental (SURJUS; SILVA, 2019).

Segundo o estudo de Baltieri et. al. (2004) e Bicca et. al. (2012), existem duas abordagens para o tratamento da dependência de opioides, a desintoxicação e a manutenção. Como mencionado anteriormente neste trabalho, a prioridade inicial da desintoxicação não é conseguir a abstinência, mas sim ser a primeira etapa de um tratamento a longo prazo.

Para a desintoxicação, a terapia de substituição é composta por farmacoterapias da mesma classe da substância abusada. Elas podem ser a mesma substância que foi abusada ou uma substância similar. A abordagem farmacológica mais utilizada é aplicação da terapia de substituição com metadona ou buprenorfina e, a seguir, a redução gradual das mesmas (BALTIERI et al., 2004) (OGA et al., 2008) (DIEHL; CORDEIRO; LARANJEIRA, 2010). A desintoxicação com metadona geralmente é mais longa, podendo durar de 7 dias até 6 meses. Já a desintoxicação com buprenorfina geralmente dura cerca de 1 ou 2 semanas (BICCA et



al., 2012). Em alguns casos faz-se o uso de clonidina para auxiliar o tratamento.

O tratamento de manutenção para pacientes dependentes de opioides consiste no uso prolongado de agonistas de opioides, como a metadona e a buprenorfina. O medicamento mais estudado e usado no mundo inteiro desde a década de 1960 é a metadona, que segue sendo considerada de primeira linha. O tratamento é um dos mais extensamente avaliados na área de adições. Caracterizado por um período de mais de 180 dias de uso de medicamento. Além da metadona e buprenorfina, outros medicamentos também podem ser empregados na manutenção dos pacientes, como LAAM, naltrexona e naloxona (BICCA et al., 2012).

Cabe lembrar que por mais que as abordagens sejam tratadas com nomenclaturas distintas (desintoxicação e manutenção), ambas enquadram-se no que é reconhecido como terapia de substituição como prática de redução de danos para os dependentes de analgésicos opioides.

Os medicamentos supracitados serão abordados de forma individualizada, a fim de analisar suas especificidades e benefícios, com base nos estudos e levantamentos realizados por de Baltieri et. al. (2004), Diehl et. al. (2010), Bicca et. al. (2012) e Melo et. al. (2020).

#### **4.5.1. Metadona**

A metadona é um agonista opioide de ação prolongada que tem o potencial de aliviar o desejo narcótico (*craving*), suprimir a síndrome de abstinência e bloquear os efeitos eufóricos. A OMS preconiza que o tratamento de manutenção com metadona é uma importante ferramenta disponível no manejo de dependentes de opioides. Um miligrama de metadona equivale a 2mg de heroína, 4 mg de morfina e 30 mg de codeína.

O consenso brasileiro para o tratamento da síndrome de abstinência de opioides recomenda que se observem os critérios: midríase (dilatação das pupilas), aumento da pressão sistólica em 10 mmHg, aumento da frequência cardíaca em 10 BPM e o conjunto de sintomas (suores, calafrios, bocejos, dores pelo corpo, diarreia, rinorreia e lacrimejamento). A partir dos critérios, utiliza-se a metadona via oral em dose de até 60 mg nas primeiras 24 horas. Utiliza-se a clonidina na dose de até 1,2 mg ao dia para evitar sintomas noradrenérgicos da síndrome. A metadona mostra-se eficaz e é utilizada como a primeira opção para manejo de abstinência de opioides no Brasil. É a primeira escolha para pacientes grávidas e deve ser iniciada em dose inferior a 40 mg. Nos pacientes que recebem tratamento de manutenção, a redução deve ser gradual antes da desintoxicação completa. O tratamento de manutenção com metadona é realizado em muitos centros nos EUA e na Europa (BALTIERI et al., 2004).

Apesar da controvérsia em dar um potente opioide de ação prolongada, apresenta um perfil de segurança mais alto do que as outras opções se tomada conforme prescrito. Para isto, estudos apontam a dose terapêutica de 80 a 120 mg/dia. Dependentes que recebem doses diárias de metadona podem desenvolver tolerância aos efeitos nauseantes, sedativos e depressores respiratórios e cardiovasculares (MELO et al., 2020).

#### **4.5.2. Buprenorfina**

A buprenorfina é um agonista parcial dos opioides com um melhor perfil de segurança, liga-se e modula a ativação dos circuitos de recompensa mediados pelos receptores opioides  $\mu$  e pode diminuir acentuadamente a compulsão por opioides (GOLAN et al., 2014). É derivado da tebaína (um dos alcalóides do ópio) e chega a ser 25 a 50 vezes mais potente que a morfina e por ser parcial, possui atividade limitada e efeito antagônico quando administrada com morfina. A ação de bloqueio de receptor  $\kappa$  parece ser dependente da dose e pode ser superado com doses aumentadas de outros opioides, muito associado a naloxona. A alta mortalidade nos Estados Unidos por overdose de opioides levou ao maior acesso de tratamento medicamentoso, dentre eles, a buprenorfina mostrou certa tendência.

Pode ser administrada pelas vias sublingual ou parenteral, possui uma meia-vida longa, e tem um risco de abuso potencialmente baixo. Cada 0,3 mg de buprenorfina equivale a 10 mg da morfina. É recomendada na dose de 8-16 mg/dia. Em geral, a buprenorfina injetável é eficaz, pois suprime os sintomas de abstinência e é bem tolerada e segura. Pode ser utilizada em gestantes, adolescentes maiores de 16 anos e para alívio da dor.

É utilizada como alternativa à farmacoterapia de manutenção com metadona e pode também ter um papel em ajudar os pacientes na sua transição do tratamento de manutenção com metadona para o tratamento com um antagonista como a naltrexona (BALTIERI et al., 2004).

Em um ensaio clínico, com 63 bebês a termo que foram expostos a opioides no útero e apresentavam sinais da síndrome da abstinência neonatal, o tratamento com buprenorfina sublingual resultou em menor duração do tratamento e menor tempo de internação. Em um estudo com 90 homens dentro dos critérios do DSM-5 para transtorno do uso de opioides, 30 receberam uma dose sublingual única de buprenorfina e como resultado houve redução da fissura durante abstinência. Uma desvantagem da buprenorfina é ter sido associada a mortes por superdosagem por ela não poder produzir efeitos suficientes em pacientes com altos níveis de transtorno por uso de substância (MELO et al., 2020).

#### 4.5.3. Levo- $\alpha$ -acetilmetadol (LAAM)

O LAAM é um agonista de opioides, de longa duração e com uma ação qualitativamente similar à morfina, um agonista  $\mu$  prototípico que afeta o SNC e a musculatura lisa. As principais ações do LAAM, para o qual a tolerância desenvolve-se com o passar do tempo, são analgesia e sedação. Possui meia vida de aproximadamente 2 horas.

A dose inicial depende do grau de dependência do paciente. Em geral, a dose inicial recomendada para dependentes é de 20 mg a 40 mg com ajustes de 5 mg a 10 mg a cada dois dias (possibilitado por seus efeitos prolongados) até que um estado farmacocinético e farmacodinâmico estável seja atingido, usualmente no prazo de 1 a 2 semanas.

Para os pacientes que já estão recebendo manutenção com metadona, a maioria pode transferir-se para o LAAM em dosagem de três vezes por semana, 1,2 a 1,3 vezes superior à dose diária de metadona do paciente, não devendo exceder 120 mg. Doses subsequentes, administradas em intervalos de 40 a 72 horas, podem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica. A passagem de metadona para LAAM deve ser realizada em uma dose única; a transferência completa para LAAM é mais simples e preferível que regimes mais complexos que envolvem doses crescentes de LAAM e decrescentes de metadona.

O LAAM não deve nunca ser administrado diariamente. A maioria dos pacientes irá se estabilizar em doses de LAAM na faixa de 60 mg a 90 mg, três vezes por semana. Doses tão baixas como 10 mg e tão altas como 140 mg têm sido utilizadas com êxito em ensaios clínicos (BALTIERI et al., 2004).

#### 4.5.4. Naltrexona

A naltrexona é um derivado sintético do ópio, atua como antagonista puro e possui tempo ação mais prolongado, maior potência e biodisponibilidade oral que a naloxona. É utilizado em paciente em abstinência é relativamente seguro para o tratamento de longo prazo. É um tratamento eficaz, realizado oralmente e três vezes por semana, em dose de 50 mg a 100 mg, em dias de semana e de 100 mg a 150 mg nos finais de semana. Dada sua forte afinidade pelo receptor, a naltrexona pode deslocar outros opioides do sítio de ação.

É recomendado um intervalo de 7 a 10 dias após o último uso de opioides de ação curta, e 10 a 14 dias após o último uso de opioides de ação prolongada antes de iniciar o tratamento com a naltrexona. Durante o intervalo, a síndrome de abstinência é tratada com clonidina. A dose não pode ser usada acima de 300 mg, para que não haja lesão hepática.

Em um estudo randomizado com 31 mulheres com fibromialgia, as participantes receberam dose baixa de naltrexona. O resultado mostrou que baixas doses de naltrexona tem impacto no controle da dor, é seguro e bem tolerado. Em outro estudo, a naltrexona foi utilizada em pacientes com transtorno de opioides seguida da avaliação cerebral por ressonância magnética. O resultado demonstrou redução na resposta neural no núcleo accumbens e no córtex orbitofrontal, resultando na diminuição dos sintomas de abstinência (MELO et al., 2020).

#### **4.5.5. Naloxona**

A naloxona é um antagonista puro de opioides, tendo afinidade pelos três receptores de opioides clássicos ( $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ ). Bloqueia as ações dos peptídeos opioides endógenos, bem como as dos fármacos semelhantes à morfina, e tem sido amplamente usada como instrumento experimental para determinar o papel fisiológico desses peptídeos, particularmente na transmissão da dor (RITTER et al., 2020).

Tem início de ação após 2 minutos e possui meia-vida de aproximadamente 1,5 hora. O uso oral da naloxona é limitado devido à absorção e redução da analgesia. É um fármaco utilizado especialmente em casos de depressão respiratória induzida por opioides, mas tem uma meia-vida curta, precipita a retirada em pacientes dependentes e, portanto, a reversão persistente de opioides de ação prolongada deve ser administrada por doses e infusões tituladas.

Os principais usos clínicos da naloxona são para tratar a depressão respiratória causada por superdosagem de opioides e, ocasionalmente, reverter o efeito dos analgésicos opioides usados durante o trabalho de parto sobre o recém-nascido. Para todos os casos de suspeita de superdosagem de opioides com depressão respiratória, pode ser aplicado 0,4 mg de naloxona endovenoso. A naloxona normalmente é associada a buprenorfina na forma de comprimido sublingual (Suboxone®). Há relatos que o uso dessa combinação pode precipitar estados de abstinência consideravelmente graves. Pode ser usada para detectar dependência a opioides (MELO et al., 2020).

#### **4.5.6. Clonidina**

A clonidina é um agonista de receptores  $\alpha_2$  adrenérgico, efetiva no manejo dos sintomas de abstinência dos opioides. No entanto, possui pouco ou nenhum efeito em reduzir

a fissura por opioides. Os resultados do tratamento da síndrome de abstinência com clonidina são controversos na literatura. A eficácia relatada variou de 0 a 30% para tratamentos com pacientes ambulatoriais e de 80% a 90% para tratamentos hospitalares. Os dois principais efeitos colaterais associados ao uso de clonidina para abstinência de opioides são hipotensão e sedação.

Apesar de sua eficácia questionável, esse agonista de  $\alpha_2$  é uma alternativa para o tratamento de manutenção de pacientes dependentes de opioides, com o objetivo de aliviar os sintomas adrenérgicos da síndrome de abstinência. A dosagem recomendada é de 0,3 mg a 1,2 mg diários.

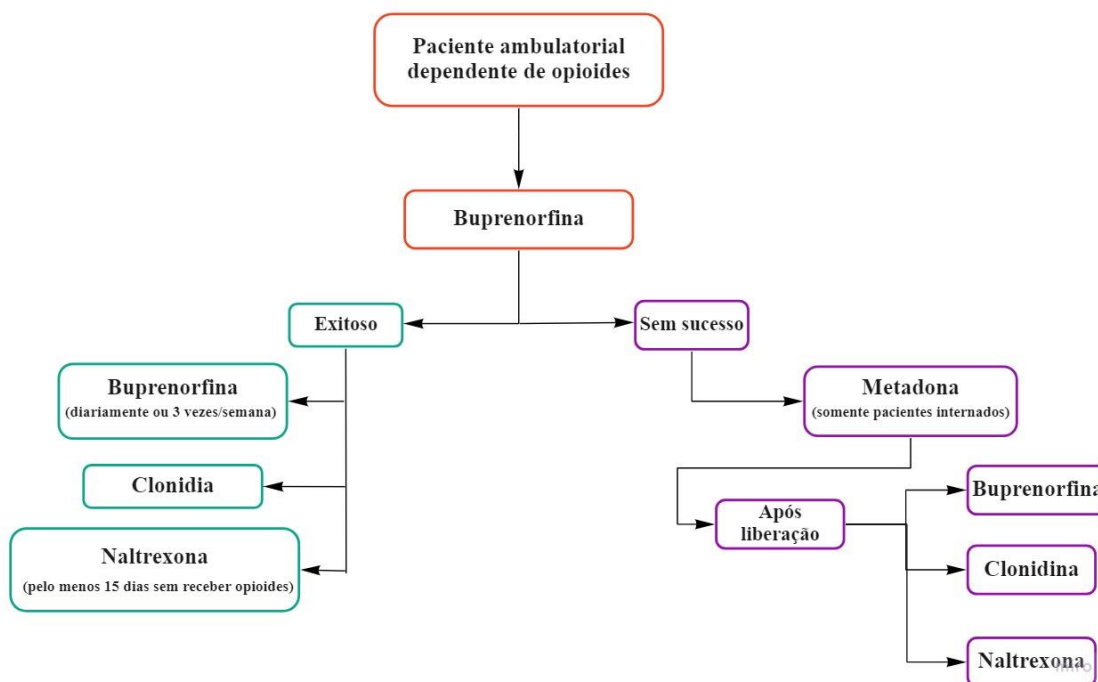
A clonidina não é recomendada para pacientes com histórico recente de acidente vascular cerebral, mulheres grávidas e pacientes de doença cardíaca. Outras medicações sintomáticas também podem ser utilizadas para o tratamento de abstinência de opioides, podendo incluir drogas antiinflamatórias não esteróides para dores musculares e nas juntas, antieméticos para náusea e vômitos e sedativos para distúrbios do sono (BALTIERI et al., 2004).

#### **4.6. Terapias de substituição no Brasil**

O trabalho de Baltieri et. al.(2004) apresentou como proposta as “Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opioides no Brasil”, visando auxiliar o profissional de saúde e o apresentar um critério de escolha para o manejo do tratamento (Figura 4). Ele relata que o uso de metadona está restrito aos pacientes hospitalizados. Em ambientes ambulatoriais, o tratamento de manutenção farmacológico para pacientes dependentes de opioides é realizado utilizando buprenorfina, naltrexona e clonidina, de acordo com as orientações e especificidades já mencionadas neste trabalho.

Baltieri et. al.(2004) salienta que o uso da metadona é a principal forma de tratamento para dependentes de opioides, a criação de clínicas de metadona especializadas no tratamento desse pacientes no Brasil é uma iniciativa importante e deve ser ativamente estimulada. No ano em que este trabalho é escrito, 17 anos após a elaboração das Diretrizes por Baltieri et. al.(2004), ainda não há relatos da existência das clínicas no país.

**Figura 5 - Modelo sequencial sugerido para o tratamento da dependência de opioides**



Fonte: Adaptado de Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opioides no Brasil - BALTIERI et. al. (2004).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na análise realizada neste trabalho, fica evidente a necessidade do olhar atento ao assunto de terapias de substituição empregadas em casos de síndrome de dependência de opioides. Os dados recentes apontam o crescente número de casos de dependência de analgésicos opioides, como exemplo a atual epidemia nos Estados Unidos, e que não diminuirá sem intervenções sustentadas em saúde pública, sendo uma delas o emprego de terapias de substituição.

Os analgésicos opioides são substâncias com alta capacidade em desenvolver dependência, embora que alguns medicamentos são mais reforçadores e possuem maior tendência em provocar comportamentos de fissura, como a oxicodona (OxyContin<sup>®</sup>), analgésico opioide associado ao aumento mais rápido da concentração encefálica da substância.

Sob a perspectiva da terapia de substituição, trata-se de uma solução eficiente para a redução dos danos causados aos dependentes e combate em casos de overdose. Possibilita a individualidade no tratamento, independente do objetivo ser a abstinência ou não. O foco na

TS é atuar como estratégia de construção de padrão de uso mais harmônico, encorajando medidas positivas e de forma menos danosa ao indivíduo.

Dentre as possibilidades de medicamentos utilizados para a terapia de substituição e de manutenção dos dependentes, a metadona é a principal escolha e possui alta eficácia, todavia, as demais alternativas são subutilizadas no Brasil e somente a metadona e naloxona estão relacionados na RENAME (BRASIL, 2020).

A não disponibilidade dos medicamentos buprenorfina, LAAM, naltrexona e clonidina (BRASIL, 2020) pode estar relacionada a inexistência de um programa robusto, que esteja atento aos índices de brasileiros dependentes de analgésicos opioides e em elaboração de programas efetivos para atender a esta população. A fim de exemplo positivo de tratativa, os EUA estabeleceram como uma frente de trabalho para combate a crise de opioides, as práticas de terapia de substituição para os dependentes.

Para o estabelecimento e sucesso da terapia de substituição no Brasil, é necessário que os responsáveis pela Saúde Pública compreendam a importância e necessidade da implementação de protocolos regionais ou diretrizes oficiais, visando o cenário e a demanda de sua população, além de estimularem a transformação cultural dos cidadãos para que compreendam que as práticas relacionadas a Redução de Danos existem para um bem coletivo, e não como um estímulo ao uso de drogas.

## 6. REFERÊNCIAS

APA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5ª edição, 2015.

BALTIERI, D. A. et al. Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 4, p. 259–269, 2004.

BASTOS, F. I. P. M. et al. **III Levantamento Nacional sobre uso de Drogas pela População Brasileira**, 2017.

BICCA, C. et al. Abuso e Dependência dos Opioides e Opiáceos. **Projeto Diretrizes, Associação Médica Brasileira**, p. 1–30, 2012.

BRASIL. **Lei nº 11.705**, de 19 de junho de 2008.

BRASIL. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME. **Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, 2020.

CAMPOS, M. A.; DOMICIANO, J. R. S. Redução de danos e terapias de substituição em debate: contribuição da Associação Brasileira de Redutores de Danos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 52, n. 5, p. 387–393, 2003.

CEBRID. Ópio e Morfina.

Disponível em: <[https://www2.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/folhetos/opio\\_.htm#definicao](https://www2.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/folhetos/opio_.htm#definicao)>. Acesso em: 6 mar. 2021.

CONAD. Política sobre drogas dará guinada rumo à abstinência. Disponível em: <<https://www.gov.br/mj/pt-br/assuntos/noticias/politicas-sobre-drogas-dara-guinada-rumo-a-abstinencia>>. Acesso em: 10 abr. 2021.

CORRÊA, A. A outra epidemia: EUA têm recorde de mortes por overdose em ano de covid-19. Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/internacional-55490161>>. Acesso em: 1 jun. 2021.

DIEHL, A.; CORDEIRO, D. C.; LARANJEIRA, R. **Tratamentos Farmacológicos para Dependência Química**, 2010.

FERNANDES, B. D. S. Farmacologia e toxicologia da morfina. In: **Iniciação Científica na Educação Profissional em Saúde: articulando trabalho, ciência e cultura**. Rio de Janeiro, v. 9p. 129–151, 2018.

FONSECA, E. M. DA. **Políticas de Redução de Danos ao Uso de Drogas: O contexto internacional e uma análise preliminar dos programas brasileiros** Dissertação. Fundação Oswaldo Cruz Escola, 2005.

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia**. 3ª edição, 2014.

GOZZANI, J. L. Opióides e Antagonistas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 44, n. 1, p. 65–73, 1994.

HAWK, K. F.; VACA, F. E.; D'ONOFRIO, G. **Reducing fatal opioid overdose: Prevention, treatment and harm reduction strategies** *Yale Journal of Biology and Medicine*, 2015.



HAWK, M. et al. Harm reduction principles for healthcare settings. **Harm reduction journal**, v. 14, n. 1, p. 70, 2017.

**HHS. About the Epidemic.**

Disponível em: <<https://www.hhs.gov/opioids/about-the-epidemic/index.html>>. Acesso em: 1 jun. 2021.

**HRI. Harm Reduction Internacional.**

Disponível em: <<https://www.hri.global/what-is-harm-reduction>>. Acesso em: 10 maio. 2021.

JENKINS, W. D. et al. COVID-19 During the Opioid Epidemic – Exacerbation of Stigma and Vulnerabilities. **Journal of Rural Health**, v. 37, n. 1, p. 172–174, 2021.

KOSTER, Thomas, MD, Baylor College of Medicine. Transtornos por uso de substâncias.

Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional>>. Acesso em: 11 agosto 2021.

MELO, A. P. DE et al. Retirada De Opioides: Uma Revisão Bibliográfica / Opioid Withdrawal: a Literature Review. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 67098–67112, 2020.

NIEL, M.; SILVEIRA, D. X. DA. Drogas e Redução de Danos: uma cartilha para profissionais de saúde. **Programa de Orientação e Atendimento a Dependentes (PROAD) - Ministério da Saúde**, p. 96, 2008.

OGA, S. et al. **Toxicologia Social e Medicamentos Fármacos e Drogas que Causam Dependência**. 3 edição, 2008.

RIBEIRO, S.; SCHIMIDT, A. P.; GUIMARÃES, S. S. R. O Uso de Opióides no Tratamento da Dor Crônica Não Oncológica: O papel da Metadona. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, p. 644–651, 2002.

RITTER, J. M. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. 9. ed. Rio de Janeiro, 2020.

SALONER, B. et al. A Public Health Strategy for the Opioid Crisis. **Public Health Reports**, v. 133, n. Supplement 1, p. 24–34, 2018.

SANTOS, V. E. DOS; SOARES, C. B.; CAMPOS, C. M. S. Redução de danos: análise das concepções que orientam as práticas no Brasil. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 20, n. 3, p. 995–1015, 2010.

SEDDON, T. Women, harm reduction and history: Gender perspectives on the emergence of the “British System” of drug control. **International Journal of Drug Policy**, v. 19, p. 99–105, 2008.

SEDDON, T. Prescribing heroin: John Marks, the Merseyside clinics, and lessons from history. **International Journal of Drug Policy**, v. 78, n. September 1981, p. 102730, 2020.

SURJUS, L. T. DE L. E S.; SILVA, P. C. **Redução de Danos: ampliação da vida e materialização de direitos**, 2019.

VEARRIER, L.; BIOETHICS, D. The value of harm reduction for injection drug use: A clinical and public health ethics analysis. **Disease a Month**, v. 65, n. 5, p. 119–141, 2019.

WHO; UNHC; UNAIDS. **Diretrizes Internacionais sobre Direitos Humanos e Políticas de Drogas**, 2019.