

Abuso e Dependência dos Opiáceos

Associação Brasileira de Psiquiatria

Elaboração Final: 02 de Outubro de 2002

Autoria: Baltieri, DA

Grupo Assessor: Laranjeira R. - coordenador. Alves HNP, Araújo MR, Bernardo WM, Castro LAGP, Karniol IG, Kerr Corrêa F, Marques ACPR, Nicastrí S, Nobre MRC, Oliveira RA, Romano M, Ribeiro M, Seibel SD, Silva CJ.

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

As condições de abuso e dependência de substâncias químicas mais encontradas na população foram distribuídas entre os especialistas para elaboração do texto inicial. A elaboração destes textos foi fundamentada na experiência pessoal do especialista, nas recomendações de entidades nacionais e internacionais e na literatura científica disponível. Nove textos relacionados à abordagem geral, álcool, nicotina, benzodiazepínico, anfetamina, maconha, cocaína, opiáceo e solventes foram apresentados para avaliação dos elementos do grupo assessor. A diretriz sobre “Abuso e Dependência dos Opiáceos” foi finalizada após a discussão no grupo assessor, recebendo acréscimo e subtração de informações e referências bibliográficas.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.

C: Relatos ou séries de casos.

D: Publicações baseadas em consensos ou opiniões de especialistas.

OBJETIVO:

Auxiliar o médico que faz atendimento geral, ou primário, a reconhecer, orientar, tratar ou encaminhar ao serviço especializado o usuário com potencial de desenvolver, ou que já apresenta, abuso ou dependência dos opiáceos.

PROCEDIMENTOS:

- Utilização no tratamento da dor;
- Reconhecimento da intoxicação aguda e overdose;
- Reconhecimento da síndrome de abstinência;
- Diagnóstico das complicações clínicas;
- Abordagem da dependência de opiáceos;
- Tratamento da intoxicação aguda;
- Tratamento da síndrome de dependência:
 - Desintoxicação;
 - Manutenção.

INTRODUÇÃO

O uso de opiáceos é descrito desde tempos pré-históricos, sendo encontradas referências em documentos egípcios, gregos e persas há mais de 6.000 anos¹(D). O termo *opióide* é aplicado a qualquer substância, seja endógena ou sintética, que apresenta, em graus variados, propriedades similares às da morfina. O termo *opíáceo* é, frequentemente, utilizado para se referir aos opiáceos sintéticos²(D).

Estima-se que nos Estados Unidos uma em cada 400 pessoas abusam de opiáceos. A prevalência de dependência de heroína, um opiáceo semi-sintético, é menor do que 1%, no entanto o impacto total na mortalidade e morbidade parece significativo, considerando-se acompanhamento realizado por programa de redução de dano que utiliza a metadona³(B).

Os opiáceos são classificados (Quadro 1) em naturais, semi-sintéticos e sintéticos.

Classificação geral dos opiáceos	
Naturais	Ópio, morfina, codeína, tebaina
Semi-sintéticos	Heroína, oxicodona, hidroxidona, oximorfona, hidroximorfona
Sintéticos	Metadona, meperidina, petidina, fentanyl, L-alfa-acetyl metadol ou Levometadil (LAAM)
Agonistas-Antagonistas	Buprenorfina, nalbufina, pentazocina
Antagonistas puros	Naltrexona, naloxona

Os opiáceos atuam no sistema nervoso central e em órgãos periféricos, como o intestino. Há, pelo menos, cinco tipos de receptores específicos para os opiáceos (Quadro 2), localizados principalmente em regiões sensorial, límbica, hipotalâmica, de amígdala e região cinzenta periaquedutal⁴(D).

Quadro 2

Receptores opiáceos	
Mu (μ)	O subtipo 1 é responsável pelos sintomas de analgesia, euforia e depressão respiratória; o subtipo 2 medeia efeitos gastrintestinais, como obstipação;
Kappa (κ)	Medeia analgesia, sedação, miose, disforia e sintomas psicotomínicos, como despersonalização e desrealização;
Delta (σ)	Medeia analgesia e pode estar associado à mudanças do humor;
Epsilon (ϵ)	Pode estar associado à sedação;
Sigma (δ)	Associado à mudanças do humor e, talvez, alucinações.

Tem sido postulado que muitos receptores de opiáceos estejam localizados em região pós-sináptica. Desta forma, o opiáceo modula a liberação de neurotransmissores, tais como acetilcolina, serotonina, norepinefrina e outros peptídeos como a substância P⁵. O Locus Coeruleus, um agrupamento celular localizado na região dorso-lateral do tegmento pontino de mamíferos, responsável pela maior parte da produção de norepinefrina do sistema nervoso central, apresenta-se estimulado na síndrome de abstinência a opiáceos, o que provoca os típicos sintomas de estimulação simpática⁵(D).

As propriedades farmacocinéticas variam entre os diversos tipos de opiáceos (Quadro 3). Muitos deles são bem absorvidos por via subcutânea e intramuscular, bem como pelo trato gastrintestinal. Todavia, em virtude do efeito de primeira passagem pelo fígado, alguns opiáceos administrados por via oral tornam-se menos potentes⁶(D).

UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DA DOR

Os opiáceos constituem drogas de escolha na clínica médica, quando se deseja a analgesia, sem ação antipirética, devendo ser utilizados com precaução em pacientes com comprometimento hepático. Entretanto, seu uso deve ser

controlado e bem indicado, em virtude das várias complicações clínicas e psiquiátricas advindas da sua utilização⁷(D). Além disso, há hoje indicações mais eficazes para o tratamento da dor, que não envolvem per se, a utilização de fármacos. Os melhores resultados no tratamento de quadros dolorosos crônicos são obtidos por equipes médicas multidisciplinares (reumatologista, anestesista, ortopedista, psiquiatra, clínico, neurocirurgião), associadas às equipes multiprofissionais de saúde (enfermeiros, psicólogos, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, assistente social)⁸(D).

COMPLICAÇÕES PSIQUIÁTRICAS

INTOXICAÇÃO AGUDA E OVERDOSE

O primeiro e um dos mais dramáticos quadros clínicos decorrentes do uso inadequado de opiáceos é a intoxicação, a qual pode ser acidental ou intencional. A presença da tríade, representada pela miose, depressão respiratória e coma, sugere superdosagem de opiáceos (Quadro 4). Outros sintomas físicos que podem surgir são edema pulmonar, hipóxia, hipotonia e morte. Constitui quadro de emergência médica, devendo ser abordado em salas de emergência clínica⁹(D).

Quadro 3

Opiáceos: aspectos da farmacocinética e vias de administração		
Droga	Via de administração	Aspectos Farmacocinéticos
Morfina	Oral (incluindo a forma de liberação lenta), intravenosa, intramuscular, intratecal	Meia-vida de 3-4 horas Convertida em metabólito ativo (morfina-6-glicuronídeo)
Heroína	Intravenosa, intramuscular, fumada, oral	Meia-vida menor do que uma hora Metabolizada parcialmente à morfina
Metadona	Oral, intravenosa, intramuscular	Meia-vida maior do que 24h Nenhum metabólito ativo
Petidina	Oral, intramuscular	Meia-vida de 2-4 horas Metabólito ativo (norpetidina)
Buprenorfina	Sublingual, intratecal, subcutânea	Meia-vida de 12 horas Início lento de ação Inativada por via oral devido ao efeito de primeira passagem
Fentanil	Intravenosa, epidural, emplastro transdérmico	Meia-vida de 1-2 horas
Codeína	Oral	Atua como pró-droga. Metabolizada à morfina e outros opiáceos ativos

Quadro 4

Intoxicação aguda e overdose por opiáceos	
Intoxicação aguda	Overdose
Sedação	Inconsciência
Humor normal tendendo ao eufórico	Miose pronunciada
Miose	Bradycardia acentuada
	Depressão respiratória
	Convulsões
	Coma

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

Um quadro importante observado nos dependentes de opiáceos é a síndrome de abstinência, cujos sintomas físicos e psíquicos são muito marcantes (Quadro 5). Natural-

mente, a intensidade desses sinais e sintomas dependerá da droga específica, da dose utilizada e da velocidade em que é eliminada do organismo⁹(D).

Outras complicações psiquiátricas provocadas pelo consumo de opiáceos são descritas, como síndromes depressivas, ansiosas e psicóticas, bem como alterações da personalidade¹⁰(D).

COMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Várias complicações e sinais físicos advindos do consumo de opiáceos podem ocorrer, especialmente com a administração intravenosa¹¹(D) (Quadro 6).

Quadro 5

Síndrome de abstinência dos opiáceos			
antecipatória (3-4 horas após o uso)	inicial (8-10 horas após o uso)	total (1-3 dias após o uso)	tardia (por até 6 meses)
medo da falta do opióide comportamento de busca ansiedade fissura	ansiedade inquietação bocejos e espirros sudorese lacrimejamento rinorréia obstrução nasal náuseas midríase	ansiedade severa tremor inquietação piloereção vômitos diarréia espasmo e dor muscular aumento da PA taquicardia febre e calafrios	hipotensão bradicardia perda de energia inapetência insônia fissura

Quadro 6

Complicações relacionadas ao consumo de opiáceos	
PELE E ANEXOS Marcas de picadas de agulha Edemas em mãos Abscessos e úlceras	SISTEMA NERVOSO CENTRAL Crises convulsivas Delirium ou estado confusional agudo Mielite transversa aguda Lesões de nervos periféricos Meningite bacteriana
SISTEMA CARDIOVASCULAR Miocardites Arritmias cardíacas Endocardites Arterites Tromboflebitas Angiite necrotizante Perturbações da pressão arterial;	SISTEMA GASTRO-INTESTINAL Hepatites Cirrose hepática Pancreatites;
SISTEMA RESPIRATÓRIO Micro-infartos pulmonares Fibrose pulmonar crônica Granulomas de corpo estranho Edema pulmonar Pneumonia bacteriana Pneumonia aspirativa Pneumonias relacionadas ao HIV Tuberculose	SISTEMA GÊNITO-URINÁRIO & REPRODUTOR Enfermidades do sistema reprodutor Irregularidades menstruais Síndrome genitourinário-nefrótica;
	SISTEMA HEMATOPOIÉTICO Aplasia de medula
	SISTEMA ÓSTEO-MUSCULAR Artrite esquelético-séptica Osteomielite Rabdomiólise Miopatias fibrosas

ABORDAGEM DA DEPENDÊNCIA DE OPIÁCEOS

Ao contrário de outras dependências químicas, o tratamento farmacológico da dependência de opiáceos parece ter papel essencial, sendo que outras formas de abordagem mostram efetividade questionável¹²(D). No tratamento da dependência de opiáceos, deve-se levar em conta a baixa eficácia do tratamento psicoterapêutico, os importantes sintomas da síndrome de abstinência, o estilo de vida caótico de boa parte dos pacientes, a busca intensa de modelos farmacológicos eficazes e a fase de desintoxicação que parece ser mais complexa do que nas outras farmacodependências, embora a psicoterapia apresente melhores resultados que o aconselhamento ao final de seis meses¹³(A).

TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO POR OPIÁCEOS

O tratamento das intoxicações agudas deve ser feito em unidades de emergência médica, a fim de proporcionar suporte ventilatório adequado, correção da hipotensão e tratamento do edema pulmonar. O edema pulmonar está relacionado ao vazamento dos capilares pulmonares, e não por sobrecarga de fluidos. Desta forma, diuréticos são contra-indicados¹⁴(D).

O coma e a depressão respiratória são achados comuns nestes casos. O uso da naloxona é proposto para todos os casos em que há suspeita de superdosagem de opiáceos. Um esquema sugerido é: administrar 0,8 mg EV de naloxona, esperando que o paciente acorde. Caso não haja resposta em 15 minutos, pode-se administrar 1,6 mg EV de naloxona. Se, mesmo assim, não houver resposta, dá-se 3,2 mg EV e aguardar-se mais 15 minutos. Caso não haja nenhuma

resposta, como midríase, agitação, melhora do nível da consciência, melhora do padrão respiratório, tem-se que rever imediatamente o diagnóstico de intoxicação por opiáceos¹⁴(D).

TRATAMENTO DA SÍNDROME DE DEPENDÊNCIA A OPIÁCEOS

Existe um rápido desenvolvimento de tolerância aos opiáceos, assim como dependência física. Síndromes de abstinência leves ou moderadas podem ocorrer após uso regular por poucos dias. De uma forma geral, há duas maneiras de se fazer o tratamento da síndrome de Dependência de Opiáceos: desintoxicação – que pode ser curta (até 30 dias de tratamento farmacológico) ou longa (de 30 a 60 dias de tratamento farmacológico); e manutenção – cujo tempo de tratamento farmacológico varia de 6 meses a 24 meses¹⁵(D).

Desintoxicação

Nesta fase, podem ser utilizados os próprios fármacos abusados com retirada progressiva, drogas que produzem tolerância cruzada com o fármaco abusado, medicações que melhoram os sintomas de retirada ou drogas que afetam os mecanismos que produzem os sintomas de abstinência. As medicações que podem ser utilizadas nesta fase, desde que os sintomas de abstinência apareçam e justifiquem o uso, são: metadona, buprenorfina, clonidina¹²(D).

A metadona continua sendo a droga mais administrada nos casos de síndrome de abstinência a opiáceos. Constitui em uma mistura racêmica agonista do receptor mu (μ), apresentando um pico de concentração plasmática de 4 horas e uma taxa de ligação protéica de 90%¹⁶(D). Os tratamentos com metadona cons-

tituem o modelo de tratamento da dependência de opiáceos mais avaliado e estudado. As justificativas para o uso da metadona são: possibilidade da administração oral, a meia-vida longa, menor possibilidade de variações na concentração plasmática o que representa prevenção de sintomas de abstinência, maior aderência dos pacientes inseridos nos programas de manutenção com metadona, redução significativa do consumo de opiáceos não prescritos e de atividades delitivas, diminuição dos episódios de “overdose”, redução dos comportamentos de risco para doenças infecto-contagiosas¹⁷(A).

No Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (GREa-IPq-HCFMUSP), o tratamento da Síndrome de Abstinência a Opiáceos consiste em uma desintoxicação a curto-prazo, em regime de internação hospitalar, a partir do uso de metadona. Focalizam-se os quatro seguintes critérios, baseando-se nos sinais e sintomas da Síndrome de Abstinência:

- Midríase;
- Aumento da pressão arterial sistólica em 10 mmHg;
- Aumento da frequência cardíaca em 10 batimentos por minuto;
- O conjunto dos sintomas: suores, calafrios, bocejos, dores pelo corpo, diarreia, rinorréia, lacrimejamento.

O paciente é observado durante o primeiro dia de internação a cada quatro horas e, tendo dois ou mais critérios, dar-se-á metadona na dose de 10 mg. A dose total de metadona nas primeiras 24 horas de observação, que dificilmente ultrapassa os 50 mg, é chamada de dose de

estabilização. No segundo dia, esta dose total é dividida em duas tomadas e, nos dias seguintes, deve-se realizar uma redução de 5 mg/dia até a retirada completa. A partir desse momento, administra-se clonidina, na dose de 0,3 a 1,2 mg/dia, com a finalidade de evitar ou amenizar os sintomas noradrenérgicos advindos da síndrome de abstinência¹⁸(D). A equivalência de doses entre os opiáceos utilizados pelo paciente e a metadona administrada deve ser observada¹⁹(D).

Quadro 7

Equivalência de dose entre opiáceos (metadona 1mg)

Heroína;	1-2 mg
Morfina;	3-4 mg
Codeína;	30 mg
Meperidina;	20 mg
Dilaudid;	0,5 mg
Paregórico;	7-8 ml
Laudanum	3 ml

Sabe-se que na Alemanha, a codeína é o opiáceo mais utilizado no tratamento da síndrome de dependência a opiáceos²⁰(B). A clonidina, uma α_2 agonista, é eficaz na redução da sudorese, piloereção, formigamentos, náuseas e vômitos, dores musculares. Entretanto, não tem qualquer ação na redução da fissura ou “craving” pelo opiáceo. Os resultados no tratamento da Síndrome de Abstinência com clonidina são controversos na literatura. A eficácia varia de 0% a 30% em tratamento em regime de ambulatorio e de 80% a 90% em regime de internação²¹(A).

A buprenorfina, um agonista parcial de receptores opiáceos do tipo mu (μ), vem apresen-

tando resultados promissores no tratamento da síndrome de Abstinência a Opiáceos²²(A). A buprenorfina é mais potente do que a meperidina, com administração sublingual, com meia-vida longa e não é utilizada de forma abusiva. A dose recomendada é de 8 a 16 mg/dia²²(A). Nos Estados Unidos, a buprenorfina não é recomendada no tratamento na fase de desintoxicação rápida²³(D). Na França, a buprenorfina tem sido associada a algumas mortes seja por superdosagem ou por associação com outros depressores do sistema nervoso central²⁴(B).

A idéia central do tratamento de desintoxicação rápida ou longa é manter o paciente, no menor tempo possível, sem uso de qualquer medicação. Entretanto, em função das características de muitos pacientes dependentes de opiáceos, o estilo caótico das suas vidas, a intensidade e o incômodo dos sintomas da síndrome de Abstinência, tem limitado o sucesso deste tipo de abordagem. Isso leva alguns autores a verificar que todo regime de tratamento deve ser individualizado, o que limita a possibilidade de formação de protocolos fixos para a abordagem terapêutica e que pacientes sem uso de medicação durante o tratamento apresentam elevadas taxas de recaída¹²(D).

Manutenção

O tratamento de manutenção de pacientes dependentes de opiáceos consiste em uma forma de abordagem das mais utilizadas e estudadas, que se caracteriza por um período de uso de medicações maior do que 180 dias²³(D). A metadona, por ser a mais estudada e utilizada, será discutida a seguir.

Outros fármacos utilizados são a buprenorfina, a clonidina, o levometadil, e outros opiáceos (codeína, tramadol). Após pelo menos 10 dias de abstinência de qualquer opiáceo, o naltrexone pode ser introduzido¹²(D). É essencial ressaltar que em todo período de tratamento, os pacientes deverão estar inseridos em outra abordagem terapêutica, como grupos de mútua ajuda, psicoterapias ou suporte psicossocial¹³(A).

O tratamento de manutenção com metadona deve ser realizado de modo criterioso (Quadro 8) a exemplo de vários serviços nos Estados Unidos e Europa¹⁵(D).

Apesar de ser uma forma de tratamento ainda controversa, pois a metadona também é um opiáceo, esta abordagem constitui um dos principais modelos de tratamento farmacológico utilizado e estudado²⁵(B). Mulheres grávidas não devem passar pelo tratamento de desintoxicação de opiáceos antes da 14ª semana de gestação, em virtude do risco de indução de aborto, ou após a 32ª semana de gestação, em virtude do risco de parto prematuro²⁶(D).

O naltrexone, antagonista opióide específico, pode ser utilizado em pacientes dependentes de opióide, desde que os mesmos estejam, pelo menos, abstinentes de qualquer opióide por 10 dias¹⁹(D). Acredita-se que o uso de naltrexone possa reduzir o reforço positivo relacionado ao consumo de opióides, já que os receptores estarão bloqueados²³(D). Estudos têm mostrado baixa aderência ao tratamento com naltrexone, exceto em pacientes apenados¹²(B).

Quadro 8

Critérios para a terapia de substituição por metadona

O paciente deve ter, pelo menos, 18 anos de idade; se for menor, o responsável legal deve autorizar e acompanhar o tratamento.

O paciente deve ter história de mais de um ano de dependência de opiáceos.

Testes de urina devem comprovar o uso de opiáceos.

Presença de marcas de agulhas, se droga injetável.

Presença de sintomas de retirada. Este critério não precisa ser preenchido em três ocasiões: mulheres grávidas, dependentes confinados em instituições penais e pacientes que, sabidamente, participaram desta forma de tratamento em outra ocasião.

REFERÊNCIAS

1. Gold MS. Opiate addiction and the Locus Coeruleus. *Psychiat Clin North America* 1993; 16:61-73.
2. Milhorm HT. Chemical dependence diagnosis, treatment, and prevention – opioids. New York: Springer-Verlag; 1990.
3. Langendam MW, Van Brussel GHA, Coutinho RA, Ameijden EJC. The impact of harm-reduction-based methadone treatment on mortality among heroin users. *Am J Public Health* 2001; 91:774-80.
4. Francis RJ, Franklin JE. Transtorno por uso de alcohol y otras sustancias psicoativas. In: Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA. *Tratado de Psiquiatria*. Barcelona: Ancora; 1995. p. 373-434.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Guanabara – Koogan; 2000. p. 485-505.
6. Simon EJ. Opiates: neurobiology. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG. *Substance abuse: a comprehensive textbook*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 148-57.
7. Pittman AM. Cuidados Gerais em Medicina Interna. In: Woodley M, Whelan A. *Manual de Terapêutica Clínica*. Rio de Janeiro: MEDSI; 1994. p. 1-34.
8. Meirelles ES. Lombalgias. *Rev Bras Med* 2000; 57:1089-102.
9. Martin PR, Hubbard JR. Substance-related Disorders. In: Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. *Diagnosis & Treatment in Psychiatry*. New York: McGraw Hill; 2000. p. 233-59.
10. Lejoyeux M, Mourad I, Ades J. Troubles psychiatriques induits par les conduites de dépendance autres que l'alcool. *L'Encephale* 2000; 26:21-7.
11. Kleber HD. Opioids: detoxification. In: Galanter M, Kleber HD. *Textbook of Substance Abuse Treatment*. Washington: American Psychiatry Press; 1994. p. 191-208.
12. Cornish JW, McNicholas LF, O'Brien CP. Treatment of Substance-Related Disorders. In: Schatzberg AF; Nemeroff CB. *Essentials of Clinical Psychopharmacology*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2001. p. 519-38.
13. Woody GE, McLellan AT, Luborsky L, O'Brien CP. Psychotherapy in community methadone programs: a validation study. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1302-8.
14. Lahmeyer HW, Channon RA, Schlemmer JR. Abuso de Substâncias Psicoativas. In: Flaherty JÁ, Davis JM, Janicack PG. *Psiquiatria – Diagnóstico e Tratamento*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995. p. 298-317.
15. Senay EC. Opiáceos. In: Galanter M, Kleber HD. *Tratamiento de los Trastornos por Abuso de Sustancias*. Barcelona: Masson; 1997. p. 209-22.

16. Fishbain DA, Rosomoff HL, Cutler R. Opiate detoxification protocols. A clinical manual. *Ann Clin Psychiatry* 1993; 5:997-1001.
17. Iruin A, Aizpurua I, Ruiz de Apodaka J, Zapirain E, Aizpuru A. Revisión de la evidencia científica sobre las alternativas a la metadona en el tratamiento psicofarmacológico de la dependencia a opiáceos. *Rev Esp Salud Publica* 2001; 75:207-19.
18. Baltieri DA. Opiáceos: Aspectos Gerais. In: Focchi GRA, Leite MC, Laranjeira R, Andrade AG. *Dependência Química – Novos Modelos de Tratamento*. São Paulo: Roca; 2001. p. 109-16.
19. Kleber HD. Opioids: detoxification. In: Galanter M, Kleber HD. *Textbook of Substance Abuse Treatment*. Washington: American Psychiatry Press; 1994. p. 191-208.
20. Krausz M, Verthein U, Degkwitz P, Haasen C, Raschke P. Maintenance treatment of opiate addicts in Germany with medications containing codeine – results of a follow-up study. *Addiction* 1998; 93:1161-7.
21. Ghodse H, Myles J, Smith SE. Clonidine is not a useful adjunct to methadone gradual detoxification in opioid addiction. *Brit J Psychiatry* 1994; 165:370-4.
22. Schottenfeld RS, Pakes J, O´Conner P, Chewarski M, Oliveto A, Kosten TR. Thrice-weekly versus daily buprenorphine maintenance. *Biol Psychiatry* 2000; 47:1072-79.
23. Sadock BJ, Sadock VA. Agonistas de receptores de opiáceos: metadona, levometadil e buprenorfina. In: Sadock BJ, Sadock VA. *Manual de Farmacologia Psiquiátrica*. Porto Alegre: Artes Médicas; 2002. p. 202-8
24. Kintz P. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Sci Int* 2001; 121:65-9.
25. San L, Cami J, Peri JM, Mata R, Porta M. Success and failure at inpatient heroin detoxification. *Brit J Addiction* 1989; 84:81-7.
26. Finnegan LP. Treatment issues for opioid-dependent women during the perinatal period. *J Psychoactive Drugs* 1991; 23:191-201.