



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



---

**MONOGRAFIA**

**Eficácia e segurança da terapia de  
manutenção com metadona: uma revisão  
sistemática**

**Ronaldo Silva Gomes**

Salvador (Bahia)  
2018

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Silva Gomes, Ronaldo  
Eficácia e segurança da terapia de manutenção com  
metadona: uma revisão sistemática / Ronaldo Silva  
Gomes. -- Salvador, 2018.  
46 f.

Orientador: Durval Campos Kraychete.  
TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal  
da Bahia, Faculdade de Medicina da Universidade  
Federal da Bahia, 2018.

1. Analisar a eficácia da Terapia de Manutenção com  
Metadona entre usuários de heroína. 2. Avaliar a  
ocorrência de efeitos adversos decorrentes do uso de  
metadona. 3. Analisar a segurança da Terapia de  
Manutenção com Metadona. I. Campos Kraychete, Durval.  
II. Título.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

# **Eficácia e segurança da terapia de manutenção com metadona: uma revisão sistemática**

**Ronaldo Silva Gomes**

Professor orientador: **Durval Campos Kraychete**

Monografia de Conclusão do  
Componente Curricular  
MEDB60/2018.2, como pré-  
requisito obrigatório e parcial para  
conclusão do curso médico da  
Faculdade de Medicina da Bahia,  
da Universidade Federal da Bahia,  
apresentada ao Colegiado do  
Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
outubro, 2018

**Monografia:** *Eficácia e segurança da terapia de manutenção com metadona: uma revisão sistemática*, de **Ronaldo Silva Gomes**

Professor orientador: **Durval Campos Kraychete**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Esdras Cabus Moreira**, professor do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Liana Maria Tôrres de Araújo Azi**, professora do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no XVI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MEDB60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2018.

“Porque dele e por ele, e para ele, são todas as coisas; glória, pois, a ele eternamente. Amém!” Romanos 11:36

Dedico este trabalho aos meus pais, Ernando Rodrigues e Leniuza Gomes, por serem as pessoas mais importantes da minha vida.

## EQUIPE

- Ronaldo Silva Gomes  
Correio eletrônico: ronaldo0589@hotmail.com  
<http://lattes.cnpq.br/9984731581992076>
- Professor orientador: Durval Campos Kraychete (DAC-FMB/UFBA)  
Correio eletrônico: dkt@terra.com.br

## INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

### UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

## FONTES DE FINANCIAMENTO

- 
1. Recursos próprios.
-

## **AGRADECIMENTOS**

- Ao Deus Todo Poderoso, por até aqui ter estado comigo e ser a razão das minhas escolhas.
- Aos meus pais, Ernando Rodrigues e Leniuza Gomes, por serem as pessoas mais importantes da minha vida, por todo carinho e cuidado com que cuidam de mim, por toda dedicação empreendida em me proporcionar uma boa educação civil e moral, pelo caminho no qual me ensinaram a andar e, sobretudo, pelo exemplo de vida que vejo neles.
- Ao nobre professor Durval Kraychete, pela paciência, dedicação, cuidado, e pelo bom exemplo como ser humano e Médico.

## **SUMÁRIO**

<b>I. ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS, QUADROS E TABELAS</b>	<b>10</b>
<b>II. RESUMO</b>	<b>11</b>
<b>III. OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
<b>IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>13</b>
IV.1 PROPRIEDADES GERAIS DA METADONA	<b>13</b>
IV.2 FARMACODINÂMICA DA METADONA	<b>14</b>
IV.3 USO DA METADONA	<b>14</b>
IV.4 ESQUEMA DE TRATAMENTO USANDO METADONA	<b>14</b>
IV.5 ABUSO DE OPIÓIDES	<b>15</b>
IV.6 PERIGOS DO USO DA METADONA	<b>16</b>
IV.7 TRANSTORNO DO USO DE OPIOIDES	<b>16</b>
IV.8 PERFIL PSICOSSOCIAL DOS PACIENTES EM TERAPIA COM MTD	<b>17</b>
<b>V. METODOLOGIA</b>	<b>19</b>
<b>VI. RESULTADOS</b>	<b>21</b>
<b>VII. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b>	<b>34</b>
<b>VIII. CONCLUSÃO</b>	<b>39</b>
<b>IX. SUMMARY</b>	<b>40</b>
<b>X. REFERÊNCIAS</b>	<b>41</b>
<b>XI ANEXOS</b>	<b>44</b>

## **I ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS, QUADROS E TABELAS**

<b>Fluxograma 1:</b> Resultados das buscas no PUBMED, MEDLINE/MVS e SCIELO	<b>22</b>
<b>Quadro 1:</b> Representação numérica	<b>23</b>
<b>Quadro 2:</b> – Técnicas, efeitos adversos e principais resultados.	<b>30</b>
<b>Anexo 1-</b> Receptores opióides, subtipos, localização e funções	<b>44</b>
<b>Anexo 2</b> - Check-list de itens para reportagem da Revisão Sistemática segundo o PRISMA	<b>45</b>

## II. RESUMO

Os opioides constituem a base do tratamento da dor, mas podem ter vários efeitos adversos associados ao seu uso. A metadona é um fármaco pertencente a classe dos opioides sintéticos. O uso da metadona é muito comum na terapia de desintoxicação de duração prolongada ou terapia de manutenção, em pacientes que são dependentes de opioides e/ou outras drogas e no tratamento de pacientes com dor crônica intensa. Dados da literatura evidenciam que o aumento do uso da metadona esteja associado a eventos adversos decorrentes da sobredose, e mortes por esse medicamento. Embora esse fármaco tenha representado aproximadamente 1% de todas as prescrições de opióides, as mortes relacionadas com a metadona representaram 22,9% dos óbitos relacionadas com opioides em 2014. **Objetivo:** O objetivo principal desse trabalho consiste em fazer uma análise da eficácia e segurança da terapia de manutenção com metadona. **Metodologia:** O método adotado foi o de revisão sistemática da literatura, por meio da busca pelos seguintes descritores: metadona, abuso de opioides, manutenção com metadona. **Resultados:** 9977 artigos foram encontrados inicialmente, dos quais 7 foram selecionados e tinham como objetivo comum a avaliação da eficácia de metadona, em diferentes contextos. **Discussão:** A maioria dos artigos avaliaram os resultados do tratamento com metadona após um período mínimo de 12 meses. O tipo de estratégia de tratamento adotada foi um dos fatores preditivos para a retenção no tratamento e consequente eficácia da Terapia de Manutenção com Metadona (MMT). A dependência de opioides está associado a uma série de riscos, como transmissão de doenças mortais (vírus da imunodeficiência humana [HIV], hepatite), atividade criminosa, sobredose acidental e internações hospitalares. **Conclusão:** A terapia de manutenção com metadona tem se mostrado eficaz na redução do uso de opioides e heroína. Além disso, houve redução do comportamento de risco para doenças infecto contagiosas, e sua implementação na atenção primária é uma alternativa viável e eficaz.

..

Palavras chaves: “metadona”, “abuso de opioides”, “manutenção com metadona”.

### **III. OBJETIVOS**

#### **PRINCIPAL**

Analisar a eficácia da Terapia de Manutenção com Metadona entre usuários de heroína

#### **SECUNDÁRIOS**

Avaliar a ocorrência de efeitos adversos decorrentes do uso de metadona.

Analisar a segurança da Terapia de Manutenção com Metadona

## IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### IV. 1 PROPRIEDADES GERAIS DA METADONA

Os opioides constituem a classe de medicamentos mais prescritos para o tratamento da dor. A maioria dos opioides utilizados clinicamente é relativamente seletiva para os receptores de opioides do tipo MORs. Esses fármacos produzem analgesia, alteram o humor, o comportamento de busca e de gratificação e afetam as funções respiratórias, cardiovasculares, gastrointestinais e neuroendócrinas. A morfina e os opioides relacionados produzem amplo espectro de efeitos indesejáveis, incluindo a depressão respiratória, tonturas, náuseas, vômito, obnubilações, disforia, prurido, alteração do trânsito intestinal, aumento da tensão do trato biliar, retenção urinária e hipotensão.<sup>1</sup>

Os opioides são prescritos para controlar a dor, aliviar a diarreia ou diminuir a tosse. O uso ilícito desses medicamentos está associado a aumento da mortalidade.<sup>22</sup>

A metadona é um medicamento pertencente a classe dos opioides sintéticos, cujo uso é muito comum na terapia de manutenção em pacientes que são dependentes de heroína e, com menor frequência, nos pacientes com dependência de opioides. Esse medicamento também é usado no tratamento de pacientes com dor crônica intensa.<sup>4,18</sup>

A terapia de manutenção com metadona (MMT) está entre as modalidades de tratamento mais eficazes disponíveis para transtorno por uso de opioides.<sup>2</sup> É importante lembrar que entre 55% a 61% dos indivíduos com MMT também sofrem de dor crônica, em comparação com 31% da população adulta geral.<sup>37</sup> Além disso, a sensibilidade à dor e as respostas de dor dos pacientes mantidos com opioides diferem significativamente daqueles de pacientes que não utilizam opioides e poucos dados estão disponíveis para orientar o atendimento ao paciente.<sup>3</sup>

Por outro lado, dados do estado da Flórida, EUA, indicam que o abuso de metadona, principalmente entre os pacientes que estavam em terapia de manutenção, cresceu exponencialmente, aumentando mais de sete vezes entre 2001 e 2007.<sup>6</sup> Apesar dos benefícios conhecidos do uso da metadona no tratamento da dor crônica e em terapias

de transtorno do uso de opioides e outras drogas, é necessário estudos que avaliem a eficácia e a segurança desse agente na prática clínica.

## **IV. 2 FARMACODINÂMICA DA METADONA**

A metadona é um agonista opioide que age através da ligação aos receptores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$  (MOR ou Mu, KOR ou Kappa e DOR ou Delta, respectivamente). Baltiere et al. afirma que o receptor do tipo Mu ( $m$ ) tem dois subtipos. O Mu 1 é responsável pelos sintomas de analgesia, exaltação e depressão respiratória; o Mu 2 está relacionado aos efeitos gastrointestinais (GI), como a constipação. O receptor do tipo Kappa ( $k$ ) causa analgesia, sedação, miose, disforia e sintomas psicotomiméticos, como a despersonalização e a desrealização; o Delta ( $s$ ) provoca analgesia e pode estar associado a alterações de humor; e o Epsilon ( $e$ ) é um outro receptor, que pode estar associado a sedação.<sup>11</sup>

Os principais receptores opióides supracitados estão esquematizados no anexo 1, sendo os seus agonistas endógenos as dinorfinas, as encefalinas, as endorfinas, as endomorfina e a nociceptina. Todos estão envolvidos na regulação de alguns processos fisiológicos, dos quais se destaca a sensação de dor.

## **IV.3 USO DA METADONA**

A metadona é um opióide com boa absorção e biodisponibilidade oral (75%). Utilizado principalmente como substituto de opióides, como a diamorfina (heroína), nos casos de abuso, pois sua alta latência e duração prolongada reduzem a incidência dos sintomas de abstinência.<sup>12</sup>

Após a administração oral a biodisponibilidade de metadona está em torno de 60%-70%, e o pico da concentração é alcançada entre 1 a 7,5 horas. No entanto, existe uma variação farmacocinética ampla desse fármaco e as concentrações plasmáticas flutuam a depender da dose em torno de dez vezes.<sup>13</sup>

#### **IV.4 ESQUEMA DE TRATAMENTO USANDO METADONA**

O tratamento da abstinência com uso de metadona vai depender da estratégia de cada equipe hospitalar. Como exemplo podemos citar a utilizada pelo 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), no qual, o manejo do uso da metadona envolve uma abstinência de curto prazo, supervisionada por médicos, que ocorre em um ambiente hospitalar<sup>13</sup>.

Nesse serviço, o paciente deve apresentar os sintomas de abstinência como: 1) Midríase; 2) aumento na pressão arterial sistólica maior que 10 mm Hg ;3) aumento na frequência cardíaca maior que 10 batimentos por minuto; 4) sudorese, calafrios, suspiros, dor no corpo, diarreia, rinorréia, lacrimejamento (todo o conjunto).

Dessa forma, se o paciente apresentar dois ou mais critérios, receberá 10 mg de metadona. O paciente é checado a cada 4 horas durante o primeiro dia no hospital, recebendo doses complementares do fármaco se necessário, não ultrapassando 50 mg/dia. Depois de estabilizada a dose, a droga é retirada 5 mg/dia. Pode ser utilizado clonidina na dose entre 0,3-1,2 mg, para evitar ou aliviar os sintomas noradrenérgicos<sup>13</sup>

#### **IV.5 ABUSO DE OPIÓIDES**

O uso abusivo de opioides é entendido pelo DSM- V como um padrão mal adaptivo do uso de opióides que leva a um prejuízo ou sofrimento importante, manifestando-se por um (ou mais) dos seguintes critérios, em um período de 12 meses, como: 1. Tolerância (necessidade de quantidades progressivamente maiores da substância para atingir a intoxicação ou o efeito desejado ou acentuada redução do efeito com o uso continuado da mesma quantidade de substância); 2. Síndrome de abstinência; 3. Desejo persistente ou esforços malsucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso da substância; 4. A substância é frequentemente consumida em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido; 5. Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção da substância, na utilização ou na recuperação de seus

efeitos; 6. Ocorrência de problemas legais recorrentes relacionadas ao uso de substâncias; 7. Uso recorrente da substância, resultando no fracasso em desempenhar papéis importantes no trabalho, na escola ou em casa; 8. Uso continuado da substância, apesar de problemas sociais e interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados por seus efeitos; 9. Abandono ou redução da frequência de engajamento em importantes atividades sociais, profissionais ou recreacionais em virtude do uso da substância; 10. Uso recorrente da substância em situações nas quais isso representa perigo para a integridade física; 11. O uso da substância é mantido apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente, que tende a ser causado ou exacerbado por esse uso.<sup>39</sup>

#### **IV.6 PERIGOS DO USO DA METADONA**

Importantes efeitos adversos envolvendo a metadona tem sido observados em outros estudos. Um trabalho de coorte prospectivo de Lin e Col. concluiu que um aumento do intervalo QTc médio foi encontrado entre os pacientes de manutenção com metadona no seguimento de seis meses<sup>17</sup>. Além disso, Indre e col., afirmaram que recentemente tem havido um maior número de casos relatados de leucoencefalopatia tardia induzida por metadona<sup>18</sup>. Faul, et al. afirmaram que de 1999 a 2014 a taxa global de mortes por sobredose associado a prescrição de opioides (envolvendo opioides naturais e semi-sintéticos) aumentou 300%. Por outro lado, a taxa de mortes por sobredose de metadona aumentou em 600% de 1999 a 2006, foi estável em 2007 (5.518) e depois diminuiu em 39% em 2014<sup>4</sup>.

#### **IV.7 TRANSTORNO DO USO DE OPIOIDES**

O correto tratamento das síndromes de abstinência aguda (que consiste na retirada ou desintoxicação supervisionada por médicos) pode melhorar a saúde do doente e facilitar a sua participação em um programa de reabilitação. Desse modo, e levando em consideração que a fase aguda da abstinência tenha passado, os pacientes em tratamento podem rever mais claramente a sua condição clínica<sup>16</sup>.

Ainda não há um consenso sobre o tratamento da dependência de opioides, contudo, sabe-se que é necessário uma duração prolongada de tratamento na maioria dos pacientes.<sup>18</sup> Em MMT, a metadona é dada àqueles que foram viciados em substâncias como heroína para prevenir os sintomas de abstinência, melhorando a qualidade de vida da pessoa.

Nessas situações (MMT) as dosagens devem ser cuidadosamente controladas para evitar a sobredosagem. Como a metadona é um opioide de longa duração, pode permanecer no corpo por cerca 56 horas, por isso, o emprego de outra dose em um curto espaço de tempo pode facilitar o acúmulo da substância no corpo, facilitando efeitos adversos graves<sup>9</sup>. Também, a redução da dose deve ser cuidadosamente manejada, com o intuito de evitar a doença de retirada.

#### **IV.8 PERFIL PSICOSSOCIAL DOS PACIENTES EM TERAPIA COM MTD**

Avaliar o perfil psicossocial dos usuários de metadona, se faz necessário quando o objetivo é identificar populações que estariam sujeitas a possíveis riscos do uso inadequado desse medicamento. É preciso avaliar a efetividade e a segurança, e, se preciso for, pensar medidas de intervenções mais direcionadas, com o objetivo de aumentar sua eficácia.

Atualmente, há estudos que indicam que as condições de saúde dos pacientes que fazem uso prolongado de metadona, como em MMT, é relativamente mais deficiente do que a população geral<sup>27</sup>. Como exemplo disso, um estudo feito na Austrália, de Christina e Ryan, usando um questionário de pesquisa de saúde para avaliar o estado de saúde no início do tratamento de manutenção de metadona, demonstrou que a saúde física e mental de pacientes que buscaram atendimento em um local público de tratamento com metadona é pior do que a média da população.<sup>36</sup> No mesmo raciocínio que Ryan, mas no que diz respeito aos aspectos psicológicos, outro trabalho quantifica que 42% dos pacientes em uso prolongado de metadona preencheram critérios para depressão maior<sup>30</sup>.

Estudos na área de nutrição tem indicado que tais pacientes costumam ter um consumo elevado de açúcar e baixa ingestão de fibras, e excedem na proporção diária recomendada de mono e dissacarídeos<sup>26</sup>. Para além disso, foi notório problemas dentários<sup>27,28</sup>, além de outras queixas muito comuns como a transpiração, sonolência, constipação, problemas sexuais e dores nos ossos e articulações<sup>29</sup>. Outros autores tem evidenciado uma forte presença de distúrbios do sono, como menor latência e tempo prolongado, gerando uma menor qualidade global do sono, o que pode estar associado a sintomas depressivos, sintomas de ansiedade, maior dependência de nicotina, dor corporal e desemprego<sup>29,30</sup>. Todo esse quadro complexo, no âmbito biopsicossocial, pode realmente ser um indicativo para esses pacientes preencheram critérios para depressão maior<sup>30</sup> e serem considerados como tendo um quadro de saúde relativamente mais deficiente do que a população geral.<sup>2,27</sup>

## **V. METODOLOGIA**

### **V.1. Desenho de estudo**

O método adotado foi o de revisão sistemática da literatura sem metanálise

### **V.2. Base de dados de pesquisa utilizada**

Foram utilizadas as bases de dados bibliográficos MEDLINE/ PubMed e SCIELO usando o VPN da UFBA.

### **V.3 Análise dos dados**

Foram realizadas análises qualitativas dos dados, e para isso foram usados fluxograma de Registro baseado nos critérios do PRISMA (anexo 2) e tabelas para sintetizar os dados retirados dos artigos estratificando e distribuído nos seguintes itens: título do trabalho, autor(es), ano de publicação, país, tipo de estudo, tamanho da amostra, periódicos e base de dados encontradas e achado científico principal.

### **V.4. Critérios de elegibilidade dos estudos**

Foram incluídos ensaios clínicos realizados em usuários dependentes de heroína para avaliar a resposta à terapia de substituição de metadona no comportamento de dependência de heroína, em humanos, publicados em até 10 anos da data de início das buscas, em idioma inglês, que estejam disponíveis com o uso do VPN da UFBA.

Foram excluídos outras revisões de literatura, relatos de caso, artigos publicados há mais de dez anos, estudos com animais ou outras línguas que não o inglês, ou cujo conteúdo não seja específico para a abordagem desse trabalho.

### **V.5 Estratégias de pesquisa na base de dados**

As palavras-chaves utilizadas para pesquisa nos bancos de dados foram identificadas com base no MeSH utilizando-se os seguintes preditores: “methadone or metadona”, “opioid abuse or abuso de opioides” e “maintenance methadone or manutenção com metadona”.

A busca na base de dados foi realizada com base no método de busca por palavra-chave PPR (Problema, Preditor, Resultado). As buscas foram feitas pelo acadêmico e a seleção dos estudos pelo acadêmico e o orientador.

### **Considerações éticas, bioéticas e deontológicas**

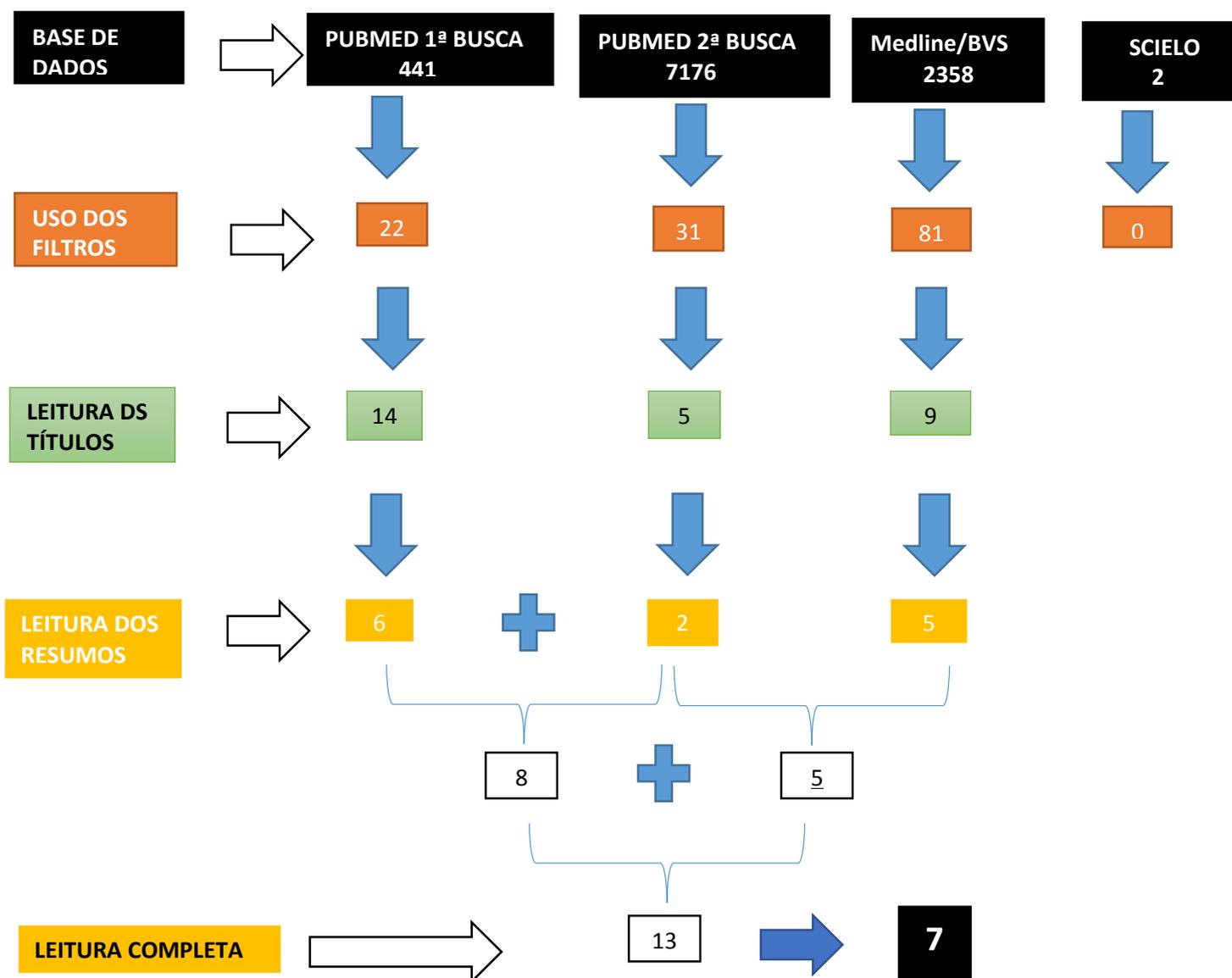
A submissão ao Código de Ética em Pesquisa não se aplica a esse projeto, por se tratar de uma revisão de literatura.

## VI. RESULTADOS

A seleção dos estudos ocorreu por meio de três triagens: Triagem por títulos, por resumos e pela leitura completa do artigo. Os estudos que preencheram os critérios de inclusão após as três triagens foram inseridos na revisão. A primeira busca no Pubmed, com o termo “maintenance methadone” obteve 4841 resultados alcançados. Após o uso dos filtros “Clinical Trial”, “10 years”, “Humans” e “English” restaram 229 artigos dos quais foram selecionados 14 mediante leitura dos títulos, dos quais seis foram selecionados após a leitura dos resumos. A segunda busca no Pubmed, usando os descritores “opioid abuse” and “methadone” obteve 7176 resultados, como uso dos filtros acima mencionados restaram 313 artigos dos quais cinco foram selecionados pelo título, restando dois mediante leitura dos resumos.

No Medline/BVS, para a seguinte combinação dos descritores: “maintenance methadone or methadone and opioid abuse” foram obtidos 2.358 resultados, e após uso dos filtros restaram 81 artigos, sendo selecionados nove para leituras dos resumos, dos quais cinco foram selecionados para leitura completa dos textos. Todos os artigos selecionados via Medline/BVS também foram encontrados no Pubmed, quando feitas buscas pelos seus respectivos títulos via Portal de Periódicos da CAPES - STI/UFBA. No Scielo foram encontrados dois artigos, no entanto, nenhum foi selecionado.

Dos 13 artigos selecionados, seis foram excluídos após leitura completa, devido ao conteúdo fugir dos limites dessa revisão, restando sete artigos para análise e discussão.

**FLUXOGRAMA 1:** Resultados das buscas no PUBMED, MEDLINE/MVS e SCIELO

Para facilitar a compreensão dos resultados dos artigos e apresentação, cada artigo receberá uma representação numérica de acordo com o quadro 1.

**Quadro 1:** Representação numérica

<b>Título</b>	<b>Autor(es)</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>N de participantes</b>	<b>Base de dados</b>	<b>Número</b>
A mosque-based methadone maintenance and treatment strategy: implementation and pilot results. <sup>38</sup>	Rashid RA, Kamali K, HabiM, Shaharom MH, Seghatoleslam T, Looyeh MY.	2014	Malásia	Teste Piloto	36	Pubmed	<b>1</b>
A randomized clinical trial of methadone maintenance for prisoners: results at 12 months postrelease.	Kinlock TW, Gordon MS, Schwartz RP, Fitzgerald TT, O'Grady KE.	2009	EUA	ensaio clínico randomizado	204	Pubmed	<b>2</b>
Opioid maintenance therapy suppresses alcohol intake in heroin addicts with alcohol dependence : preliminary results of an open randomized study.	Nava F, Manzato E, Leonardi C, Lucchini A.	2008	Itália	estudo prospectivo randomizado aberto	218	Pubmed	<b>3</b>

Methadone Induction in Primary Care for Opioid Dependence: A Pragmatic Randomized Trial (ANRS Methaville)	Carrieri PM1, Michel L2, Lions C1, Cohen J., et all.	2014	França	Ensaio clinico randomizado	221	Pubmed	<b>4</b>
Methadone and buprenorphine-naloxone are effective in reducing illicit buprenorphine and other opioid use, and reducing HIV risk behavior--outcomes of a randomized trial.	Otiashvili D, Piralishvili G, Sikharulidze Z, Kamkamidze G, Poole S, Woody GE.	2013	EUA	Ensaio randomizado controlado	80	Pubmed	<b>5</b>
Methadone maintenance treatment: A protective factor for cocaine injection in a street-recruited cohort of heroin users	María J.Bravo, NoeliaLlorens, Gregorio Barrio, Teresa Brugal, Sara Santos, Luis Sordo, Luis de la Fuente	2010	Espanha	Coorte	628	Pubmed	<b>6</b>

Impact of a methadone maintenance therapy pilot in Vietnam and its role in a scaled-up response.	Hoang, Tran Vu; Ha, Tran Thi Thanh; Hoang, Tran Minh; Nhu, Nguyen To, et all.	2015	Vietnã	Estudo prospectivo	965	Pubmed	7

O artigo 1, de Rashid et al., (2014), descreve um projeto de tratamento de manutenção de metadona de inspiração islâmica (MMT) “primeiro em todo o mundo” realizado em uma mesquita na Malásia e apresenta o resultado para o primeiro grupo de participantes, e foi reconhecido como Melhor Prática na Ásia para redução de danos e combate ao HIV / AIDS pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2011). Este estudo faz parte do projeto de reabilitação da dependência de drogas espiritualmente melhorada (SEDAR) que iniciou suas operações no início de 2011 na Mesquita de ArRahman, adjacente ao campus da Universidade de Malaya e foi transferido em 2012 para Surau Ad-Deeniah, após mudança na gestão da mesquita de Ar-Rahman. Foi realizada combinação do uso da metadona com aconselhamento de pares e religioso. Os participantes consistiram de 36 usuários de heroína, muçulmanos, que passaram pelo projeto. Testes de urina e medidas autor referidas em várias dimensões relevantes para o uso de drogas e qualidade de vida foram coletadas no início e 12 meses. A indução com metadona começou com uma dose diária de 20-30 mg e foi aumentada gradualmente até uma dose máxima de manutenção de 120 mg.

A permanência no projeto foi de 80% ao final de 12 meses. Aos 12 meses, todos, com exceção de um participante, apresentaram resultados negativos para opióides e outras substâncias. As medidas de autor relato mostraram reduções significativas no grau e variedade de uso de drogas, melhorias na saúde geral e funcionamento psicológico e social dos participantes. Dados qualitativos mostraram que a disponibilidade de metadona, localização conveniente e religião foram os principais motivos que atraíram participantes para o programa.

Kinlock et al., (2009) no artigo 2, conduziram um estudo em prisioneiros para avaliar o impacto da manutenção com metadona iniciada na prisão em até 12 meses após a saída. Para isso, os homens com dependência de heroína pré-encarceramento ( $N = 204$ ) foram aleatoriamente alocados em três grupos: (a) aconselhamento somente: aconselhamento na prisão, com encaminhamento passivo para tratamento após a liberação; (b) aconselhamento e transferência: aconselhamento na prisão com transferência para tratamento de manutenção com metadona após a liberação, com posologia inicial de 5 mg e aumento gradativo de 5 mg a cada 8 dias até a dose mínima de manutenção de 60 mg.; e (c) aconselhamento e metadona: aconselhamento e manutenção com metadona na prisão, com mesma posologia empregada para o grupo B, continuado o tratamento após a saída da prisão. O número médio de dias no tratamento foi, respectivamente, 23, 91; 166,0 ( $p < 0,01$ ).

Aconselhamento + os participantes da metadona também tiveram uma probabilidade significativamente menor do que os participantes de cada um dos outros dois grupos de serem positivos para opióides ou positivos para cocaína, de acordo com o teste de drogas na urina, visto que o grupo A (71,9%) e o grupo B (66,6%) foram mais prováveis de serem cocaína-positivos aos 12 meses após a saída da prisão, em comparação ao grupo C (43,2%),  $p < 0,001$  e  $p < 0,05$ , respectivamente, enquanto os dois primeiros grupos não foram significativamente diferentes entre si. Estes resultados apoiam a eficácia da metadona iniciada na prisão para homens nos Estados Unidos.

Em um estudo aberto randomizado com duração de 12 meses, Nava e cols.(2008), no artigo de número 3, avaliaram a eficácia da metadona ou buprenorfina na redução do uso de álcool em duzentos e dezoito dependentes de heroína que também tinham dependência de álcool. As doses diárias de manutenção da metadona foram 80, 120, 160 e 200 mg / dia, enquanto as doses de buprenorfina foram 8, 16, 24 e 32 mg / dia. Todos

os pacientes foram acompanhados por 12 meses. As entrevistas do Addiction Severity Index (ASI) foram administradas na entrada e no final do estudo, respectivamente. Consumo de álcool e heroína e ingestão de etanol foram avaliados na admissão e nas semanas seguintes. As cessações pelo uso de heroína e álcool foram autor referidas e confirmadas a cada semana por análise de urina ou teste de álcool no ar expirado.

De acordo com a análise dos dados, tanto a metadona quanto a buprenorfina reduziram o desejo por heroína e a urina positiva para opioides. Nas doses mais baixas, a metadona foi mais eficaz na redução do desejo por heroína e da urina positiva ( $p < 0,01$ ), enquanto na dose mais alta ambos os tratamentos foram igualmente eficazes. Nas doses mais baixas, a metadona e a buprenorfina foram igualmente eficazes na redução do desejo e do consumo de álcool, enquanto a dose mais elevada de buprenorfina (32 mg / dia) mostrou ser mais eficaz do que a dose mais elevada de metadona (200 mg / dia). No final do estudo, a dose mais elevada de buprenorfina também mostrou uma melhor redução da sub escala ASI do uso de álcool.

De acordo com esse estudo, a manutenção com metadona e buprenorfina são capazes de reduzir, de forma dose-dependente, tanto o desejo por heroína quanto o uso de heroína em dependentes de opióides com dependência de álcool. A dose mais elevada de buprenorfina foi mais eficaz do que maior dose de metadona na redução do desejo e do consumo de álcool .

Produzido por Carrieri et all., (2014), o quarto artigo se trata de um estudo pragmático multicêntrico que comparou a eficácia do tratamento com metadona entre dois modelos de indução: atenção primária (AP) e centro especializado (CE). Indivíduos dependentes de opióides que não faziam tratamento com metadona por pelo menos um mês ou que recebiam buprenorfina, mas que precisavam trocar, foram aleatoriamente designados para iniciar tratamento com metadona na AP (N = 155) ou em CE ( N = 66) em 10 locais na França. A mediana da dose de metadona no 12º mês foi de 60 [45-90] mg na atenção primária e 67,5 [50-82,5] mg em atendimento especializado. O desfecho primário foi a abstinência dos opióides nas ruas aos 12 meses (M12) e desfechos secundários foram abstinência durante o acompanhamento,

engajamento no tratamento, retenção no tratamento e satisfação com as explicações fornecidas pelo médico.

As taxas de participantes incluídos no estudo e ainda em tratamento no 12º mês foram  $129/155 = 83\%$  para AP,  $33/66 = 50\%$  para CE e  $162/221 = 73\%$  para a amostra total.

Ainda de acordo com os dados encontrados, ( $n = 155$  no AP,  $66$  no CE), que comparou as proporções de abstinentes,  $85/155$  (55%) e  $22/66$  (33%) dos participantes foram classificados como opioide abstinente no 12º mês em AP e CE, respectivamente. A análise dos dados demonstraram a não inferioridade do grupo AP: a diferença entre as porcentagens de pacientes abstinentes de opioides entre os dois grupos no M12 e o IC95% foi de 21,5 [7,7; 35,3] em favor do grupo AP. Além disso, o engajamento no tratamento e satisfação com as explicações fornecidas pelo médico foram significativamente maiores no AP do que no CE. A retenção em metadona e abstinência durante o acompanhamento foram comparáveis em ambos os grupos ( $p = 0,47$ ,  $p = 0,39$ , respectivamente).

Realizado por Otiashvili et al., (2013), o quinto trabalho é um ensaio randomizado controlado com duração de 12 semanas para estudar até que ponto os usuários de buprenorfina continuaram o tratamento com buprenorfina-naloxona ou metadona, e o impacto dessas terapias no uso de substâncias e no risco de contrair HIV na República da Geórgia. A dose média de metadona no ponto médio do tratamento (seis semanas) foi de 39 mg (SD17,8; 17-80) e a dose média de buprenorfina-naloxona foi de 8,5 mg (DP3,5; 4-16). Os pacientes foram observados diariamente, seguido de redução da dose, encaminhamento para tratamento em andamento e acompanhamento na 20ª semana na Urandi Clinic em Tbilisi, República da Geórgia. Foram incluídos oitenta indivíduos em busca de tratamento com consentimento (40/grupo) com 25 anos ou mais que preencheram os critérios da CID-10 para dependência de opióides com características fisiológicas e relataram injetar buprenorfina 10 ou mais vezes nos últimos 30 dias”. Foram feitas avaliações sobre uso de opioides de acordo com testes de urina e auto relatos, retenção de tratamento e comportamento de risco de HIV, conforme determinado pela bateria de avaliação de risco.

A média de uso de injeção de opióide foi de 5,8 anos (DP4,6), nenhum foi HIV + na ingestão ou na avaliação de 12 semanas e 73,4% foram HCV +. Sessenta e oito

participantes (85%) completaram a fase de medicação de 12 semanas (33 de metadona e 35 de buprenorfina / grupo naloxona); 37 (46%) estavam em tratamento após 20 semanas (21 com metadona e 16 do grupo buprenorfina / naloxona). Em ambos os grupos do estudo, o tratamento resultou em uma redução acentuada no uso de buprenorfina não prescrita, no uso de outros opióides e no comportamento de risco de HIV, sem diferenças clinicamente significativas entre os dois grupos de tratamento.

O sexto artigo é um estudo de coorte que incluiu 628 participantes que residiam em Barcelona, Madri ou Sevilha recrutados entre abril de 2001 e dezembro de 2003 e seguidos até julho de 2006, com o objetivo de avaliar o efeito do tratamento de manutenção com metadona (MMT) sobre o uso de cocaína e injeção de cocaína entre usuários de heroína, o que justificou o uso da metadona, na dose média de 72 mg.

A análise bivariada mostrou que participar do MMT (<12 meses e  $\geq$ 12 meses) estava positivamente e significativamente associado a mudanças em direção ao uso de menos cocaína, menos injeção de cocaína e cessação do uso de cocaína e injeção. Além disso, uma relação negativa significativa foi observada entre MMT (<12 meses) e mais uso de cocaína. Uma associação negativa não significativa marginal foi observada entre MMT ( $\geq$ 12 meses) e mais injeção de cocaína. As mudanças no uso de heroína e na injeção de heroína estavam na mesma direção das mudanças no uso e na injeção de cocaína. Contudo, houve maior efeito protetor da MMT no uso de heroína e a injeção de heroína [OR para cessação da injeção de heroína foi de 6,71 para MMT  $\geq$  12 meses (IC95% = 2,75-16,43)].

O sétimo artigo, produzido por Hoang et al., (2015), se trata de um teste piloto do Ministério da Saúde (MS) do Vietnã, realizado em Hai Phong e Ho Chi Minh City (HCMC) no início de 2009, que inicialmente contava com um total de 965 usuário de drogas. Os objetivos eram fornecer evidências sobre se o MMT poderia ser implementado com sucesso no Vietnã e ampliado para outras localidades. Dados sobre características demográficas, comportamentos sexuais e de uso de substâncias (incluindo uso de heroína) e infecção por vírus transmitida pelo sangue (HIV, hepatite B e hepatite C) foram coletados no início do tratamento e novamente em 3-, 6-, 9-, 12, 18 e 24 meses depois. Após 3 meses, a dosagem média de metadona entre os pacientes em Hai Phong foi de 9,6 mg e em HCMC variou entre 10,5 mg e 11,6mg

Vinte e quatro meses após o início do tratamento, o uso de heroína medido pelo teste de urina ou auto relato reduziu de 100% dos participantes em ambos os locais para

14,6% em Hai Phong e 22,9% em HCMC. Dados preditores independentes de uso continuado de heroína após 24 meses de MMT em ambos os locais foram: baixa adesão à metadona (odds ratio ajustada (AOR) = 3,7); atualmente em tratamento antirretroviral (ART) (AOR = 1,8); atualmente em tratamento de tuberculose (TB) (AOR = 2,2); atualmente vivenciando conflito familiar (AOR = 1,6); e atualmente empregado (AOR = 0,8, IC 95% 0,6-1,0).

Para os participantes do Hai Phong, os preditores foram os seguintes: atualmente em TARV (AOR = 2,0); atualmente vivenciando conflito familiar (AOR = 2,0); e adesão moderada à metadona (AOR = 2,1). O dados apresentados tiveram índice de confiança de 95% (IC 95%). Em Hai Phong, o percentual de participantes que estavam empregados também aumentou no final do estudo de 35,0 para 52,8%, enquanto no HCMC o nível permaneceu relativamente inalterado, entre 52,2 e 55,1%. Quatro anos após a conclusão deste estudo, o Vietnã expandiu o MMT para 162 clínicas em 44 províncias, atendendo a 32.000 pacientes.

### Quadro 2 – Técnicas, efeitos adversos e principais resultados.

<b>Nº do artigo</b>	<b>Técnica utilizada</b>	<b>Efeitos adversos</b>	<b>Principais resultados</b>
<b>1</b>	A indução com metadona começou com uma dose diária de 20-30 mg e foi aumentada gradualmente até uma dose máxima de manutenção de 120 mg.	Não foram descritos.	Ao final de 12 meses de estudo, todos os participantes, com exceção de um, tiveram resultados negativos em exame de urina para opioides e outras substâncias
<b>2</b>	A dose inicial de metadona foi de 5 mg e aumento	Apenas dois eventos adversos graves (breves hospitalizações por	O tratamento com metadona em prisioneiros elevou o tempo de adesão à MDT e

	gradativo de 5 mg a cada 8 dias até a dose mínima de manutenção de 60 mg.	constipação) foram considerados possivelmente relacionados à participação no estudo.	diminuiu a positividade para opioides e cocaína em testes de urina, após 12 meses de início no tratamento.
<b>3</b>	As doses diárias de manutenção da metadona foram 80, 120, 160 e 200 mg / dia	7 pacientes desistiram devido à ocorrência de eventos relacionados ao uso da metadona (4 por constipação grave, 2 por sudorese excessiva e 1 por vômitos) e 3 por causas indefinidas.	Em pacientes que usavam heroína juntamente com álcool, a metadona, em doses de 80 a 169 mg/dia e buprenorfina 8, 16 e 24 mg / dia, se mostraram igualmente efetivas tanto na redução de heroína em testes de urina, como no desejo de ingerir bebida alcóolica. Contudo, o melhor resultado para bebidas alcólicas foi mediante o uso de buprenorfina (32 mg / dia), que metadona (200 mg / dia).
<b>4</b>	A mediana da dose de metadona no 12º mês foi de 60 [45-90] mg na atenção primária e 67,5 [50-82,5] mg em atendimento especializado.	Perda de energia foi relatado por (49%) dos pacientes, dificuldade para dormir (48%), constipação (40%), falta de ar (33%), dor muscular (32 %), formiguento (32%), falta de apetite (31%), chiado (31%), perda do desejo sexual (31%), dor de estômago (28%), dores de cabeça (28%), dor nas articulações	Sob condições apropriadas, a indução com metadona na atenção primária é viável e aceitável tanto para médicos quanto para pacientes. É tão eficaz quanto a indução em atendimento especializado na redução do uso de opioides nas ruas e garantindo engajamento e retenção no tratamento da dependência de opiodes.

		(23%), perda de peso (20%) e apagões (20%).	
<b>5</b>	A dose média de metadona no ponto médio do tratamento (seis semanas) foi de 39 mg	Foram relatados 80 eventos adversos moderados no grupo com metadona. Insônia, constipação e depressão foram os eventos mais frequentes relatados em ambos os grupos e a constipação foi o evento mais frequentemente relacionado à medicação do estudo.	Tanto a metadona quanto a buprenorfina-naloxona mostraram se eficazes na redução do uso abusivo de buprenorfina e outros opioides, como estimulantes do tipo anfetamina; retenção de 85% no tratamento em 12 semanas, bem como na redução de fatores de risco para HIV pelo uso de droga injetável.
<b>6</b>	A dose média de uso da metadona foi de 72 mg.	Não foram descritos.	Esse estudo relaciona a MMT (72 mg), com redução no uso de cocaína e injeção de cocaína, em pacientes que também usavam heroína. Houve maior efeito protetor da MMT no uso de heroína e injeção de heroína [OR para cessação da injeção de heroína foi de 6,71 para MMT $\geq$ 12 meses (IC95% = 2,75-16,43)].
<b>7</b>	Após 3 meses, a dosagem média de metadona entre os pacientes Hai Phong foi de 9,6 mg e nos HCMC variou de 10,5 mg a 11,6 mg	Não foram descritos.	Nesse estudo, vinte e quatro meses após o início do tratamento com metadona, o uso de heroína medido pelo teste de urina e auto relato reduziu de 100% dos participantes em ambos os locais (Hai Phong e Ho Chi

			Minh City (HCMC)), para 14,6% em Hai Phong e 22,9% em HCMC
--	--	--	--

## VII DISCUSSÃO

O tratamento de manutenção para pacientes dependentes de opióides é um dos mais extensamente avaliados na área de abuso de drogas. Em geral, caracteriza-se por um período de mais de 180 dias de uso da medicação (Baltieri et al., 2014). A maioria dos artigos incluídos nesse revisão, avaliaram os resultados do tratamento com metadona após um período mínimo de 12 meses, como pode ser visto nos artigos 1, 3, 4, e 6, e o artigo 7 após 24 meses.

Várias medicações estão disponíveis para serem usadas nessa modalidade de tratamento, a saber: metadona, buprenorfina, clonidina, LAAM(Levo-a-acetilmetadol), outros opióides (codeína, tramadol). Nessa forma de tratamento, a dose é mantida constante, por períodos que podem chegar a vários anos (Baltieri et al., 2014).

Os resultados dos artigos 5, 6 e 7, nas doses de 39mg, 72mg e 10,5 -11,6 mg, respectivamente, são consistentes para uso de metadona e redução do comportamento de injeção de opioides e outras drogas como a heroína e cocaína bem como na redução do desejo de usar opioides, O artigo 6 correlaciona MMT  $\geq 12$  meses com estar positivamente e significativamente associado a mudanças em direção ao uso de menos cocaína, menos injeção de cocaína e cessação do uso de cocaína e injeção de cocaína. Contudo, os resultados foram muito mais robustos para tratamento de heroína, sugerindo que a MMT é mais efetiva para o tratamento do abuso de heroína.

O terceiro estudo, de Nava et al., (2008), foi o que apresentou a maior dose de metadona prescrita, chegando a 200mg. Os autores queriam avaliar se o uso de metadona em doses mais elevadas era mais efetivo na redução do consumo de álcool. Talvez a dosagem mais elevada da metadona justifique o fato desse artigo ter sido o que mais apresentou efeitos adversos graves relacionados ao medicamento.

A metadona tem se mostrado melhor alternativa em relação aos demais fármacos utilizados em MMT, devido à sua eficácia comprovada (Galanter et al., 1996). Nessa revisão, a MMT se mostrou efetiva no tratamento de abuso de opióides, cocaína e principalmente heroína, bem como na redução do comportamento de risco para doenças

sexualmente transmissíveis, em melhorias na saúde geral e funcionamento psicológico e social dos participantes. Resultados menos contundentes foram encontrados para o emprego da metadona no tratamento do alcoolismo. De acordo com o terceiro artigo, de Nava e cols.,(2008), a manutenção com metadona e buprenorfina são capazes de reduzir, de forma dose-dependente, tanto o desejo por heroína quanto o uso de heroína em dependentes de opióides com dependência de álcool, nas doses mais baixas, a metadona e a buprenorfina foram igualmente eficazes na redução do desejo e do consumo de álcool, enquanto a dose mais elevada de buprenorfina (32 mg / dia) mostrou ser mais eficaz do que a dose mais elevada de metadona (200 mg / dia).

O fato de que a metadona é um agonista  $\mu$  opióide potente, faz com que seja mais eficaz para aliviar os sintomas de abstinência em usuários de heroína do que outros fármacos usados para o mesmo propósito, como, por exemplo, buprenorfina, que é um agonista opióide parcial (Anita et al., 2070. Entretanto, de acordo com o terceiro estudo, ainda que o nível geral de amostras de urina positivas para opióides tenha sido muito baixo, houve significativamente mais testes opióides positivos em pacientes tratados com metadona do que pacientes com buprenorfina-naloxona (6 versus 1, ou 1,5% versus 0,2%;  $p = 0,03$ ).

Um fator preditivo para a retenção no tratamento e consequente eficácia da MMT foi o tipo de estratégia de tratamento adotada. Segundo Galenter, (1996), pacientes ambulatoriais têm uma maior probabilidade de êxito para atingir e manter a abstinência do que pacientes que não são acompanhados em ambulatório. Estudos nos quais os pacientes estavam inseridos em um meio de maior acolhimento relacionado ao tratamento ou que, associado ao tratamento recebiam orientações, obtiveram o maiores índices de retenção no tratamento. No artigo 1, de Rashid es al., (2014), que descreve um projeto de tratamento de manutenção de metadona de inspiração islâmica, cujo objetivo era propor um programa piloto combinando MMT com aconselhamento religioso e psicossocial a ser oferecido dentro de um hospital mesquita local, a permanência no projeto foi de 80% ao final de 12 meses. Kinlock et al., (2009), no artigo 2, também obtiveram melhor resultado quanto à permanência no tratamento em pacientes detentos que iniciara MMT antes de saírem da prisão. O número médio de dias no tratamento foi, respectivamente, somente aconselhamento,

23,1; Aconselhamento + Transferência para centro de tratamento, 91,3; e Aconselhamento + Metadona, 166,0.

A metadona, principalmente a partir da década de 1990, tem sido implicada em muitas mortes por overdose e internações em departamentos de emergência hospitalares devido ao seu potencial de abuso (Hassanian et al., 2016).

Aproximadamente 0,85% de todas as prescrições de opióides para a dor na população segurada comercialmente correspondem à metadona. Esse dado evidencia que a prescrição de metadona para o alívio da dor representa uma pequena proporção das prescrições de analgésicos opióides. No entanto, embora a metadona tenha representado aproximadamente 1% de todas as prescrições de opióides, as mortes relacionadas com a metadona representaram 22,9% de todas as mortes relacionadas com opióides em 2014 (Pamela et al, 2015). Entretanto, a sobredosagem de metadona é mais frequente em pacientes em MMT.

Na Flórida, foi feita uma análise das mortes por overdose de drogas durante um período de cinco anos, e pela quantificação dos dados e análise dos resultados, foi possível inferir que as mortes devido à metadona ficaram atrás apenas das mortes por overdose de cocaína. Estudos como esse indicam que as mortes por overdose de metadona aumentaram 400% entre 2001 e 2004 e alguns dos efeitos muito comuns do abuso de metadona são o vício, sobredosagem e morte (narconon.org, 2017).

As mortes por overdose de drogas envolvendo metadona atingiram o pico em 2006 e 2007, nos anos seguintes diminuíram 39% até 2014. Apesar deste declínio, no entanto, a metadona continua a ser responsável por quase uma em cada quatro mortes relacionadas a prescrição de opióides (Faul et al., 2017). Em um estudo populacional com 16 anos de duração, verificou-se que o uso de drogas psicotrópicas, bem como transtorno do uso de álcool, doenças pulmonares e cardíacas, transtornos de humor foram fatores associado a um risco aumentado de mortalidade relacionada aos opióides (Hassanian et al. 2016).

Em 2007 ocorreu uma considerável diminuição do número de mortes relacionadas ao uso de metadona. É importante observar que em dezembro de 2006, a metadona esteve ligada à relatórios de depressão respiratória e arritmias cardíacas com a

possibilidade de sobredose não intencional, interações medicamentosas ou toxicidade cardíaca (Faul et al., 2017). Diante disso, a *Food and Drug Administration Public Health Advisory* publicou em caixa, um aviso aos prescritores sobre possíveis reações adversas perigosas relacionadas a alguns desses medicamentos. Um desses agentes, o droperidol, teve taxa de vendas diminuída em 10 vezes no ano seguinte à advertência, mas não houve essencialmente nenhuma alteração no uso de metadona em um período de tempo similar após o aviso em caixa (Matlock et al., 2011). A limitação voluntária do fabricante à formulação de 40 mg de metadona em 2008 também pode ter contribuído para a diminuição das taxas de morte (Faul et al., 2017).

A sobredosagem acidental não foi relatada em nenhum dos estudos analisados, mas um paciente com história de tentativas de suicídio provocou uma sobredosagem intencional durante a manutenção com metadona, descrito no artigo 4, de Carrieri et al., (2014). Houve relativamente poucos dados relacionados à sobredosagem nos estudos analisados, talvez porque a maioria dos estudos que avaliaram melhor os efeitos da metadona no organismo tenham sido publicados em um período de tempo fora do recorte temporal dessa revisão.

A dependência de opioides é um grande problema de saúde pública, e está associado a uma série de riscos, dos quais podemos citar: transmissão de doenças mortais (vírus da imunodeficiência humana [HIV], hepatite), atividade criminosa, sobredose acidental, internações hospitalares e até mesmo a morte (Galanter et al., 1997). A transmissão de doenças é particularmente notável pelo abuso de opioides associado à outras droga e pela uso injetável. Dos 965 usuários de heroína, no artigo 7, de Hoang et al (2015), 812 faziam o uso injetável da droga, 270 eram soropositivo, 177 eram HBV positivo e 533 eram HCV positivo. No artigo 6, de Bravo et al., (2010), cerca de 63,7% dos 628 participantes injetaram drogas em algum momento da vida e 50,8% o fizeram nos últimos 12 meses antes do início do tratamento. Injetar mais de um medicamento foi relatado por 68,4% dos pacientes tratados com metadona e 72,5% dos pacientes com buprenorfina-naloxona no artigo 5, produzido por Otiashvili et al., (2013), dos quais nenhum eram soropositivo, porém 73,4% foram positivos para hepatite C. Muitos pacientes que estão sendo tratados com metadona também estão sendo tratados, concomitantemente, para outras doenças com uso antirretroviral e/ou para tuberculose (TB). Com base nisso, Hoang et al., no artigo 7, apontam para a necessidade adequação

da dose metadona em paciente que estão fazendo tratamento para TB usando rifampicina, devido à redução na meia-vida da metadona.

## VIII. CONCLUSÃO

1 - A terapia de manutenção com metadona tem se mostrado eficaz na redução do uso de opioides e heroína.

2- A MMT é eficaz na redução do comportamento de risco para doenças infecto contagiosas, melhorias na saúde física e psicológica, bem como nas relações sociais dos pacientes.

3- A implementação da MMT na atenção primária, como programa de saúde social, é uma proposta viável e eficaz.

4- Não foram encontrados dados suficientes para uma análise adequada sobre a segurança da MMT.

5- Mais estudos precisam ser realizados para padronização da dose de uso da metadona, bem como para a segurança do uso desse medicamento.

## IX SUMMARY

Opioids are the basis of pain management, but may have several adverse effects associated with its use. Methadone is a drug belonging to the class of synthetic opioids. The use of methadone is very common in long-term detoxification therapy or maintenance therapy in patients who are dependent on opioids and / or other drugs and in the treatment of patients with severe chronic pain. Data from the literature show that increased use of methadone is associated with adverse events due to overdose, and deaths from methadone. Although this drug accounted for approximately 1% of all opioid prescriptions, methadone-related deaths accounted for 22.9% of opioid-related deaths in 2014. **Objective:** The main objective of this work is to perform an analysis of efficacy and safety of maintenance therapy with methadone. **Methodology:** The method used was to systematically review the literature, searching for the following descriptors: methadone, opioid abuse, methadone maintenance. **Results:** 9977 were initially found, of which seven were selected and were considered secondary in a methadone assessment, in different contexts. **Discussion:** Most metadata results after a minimum of 12 months. This is a type of strategy for decision making in relation to the type of treatment strategy adopted. Opioid dependence is associated with a number of risks, such as transmission of deadly diseases (hepatitis), hepatitis, criminal activity, accidental overdose and hospital admissions. **Conclusion:** Methadone maintenance therapy has been effective in reducing the use of opioids and other drugs in reducing the risk behavior for infectious diseases and its implementation is fundamental and a viable and effective alternative.

Keywords: “methadone”, “opioid abuse”, “methadone maintenance”.

## X REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mark W. Opióides, analgesia e dor. In Luiz G. As bases farmacológicas da terapeutica. Porto Alegre: AMGH; 2012.
2. Nolan. S ea. The impact of low maintenance treatment on mortality in a canadian adjustment. Dependence ond drugs and alcohol. 2015: p. 156.
3. Eyler E. Management for Patients im Methadone maintenace treatment. Cronic and acute pain. 2013.
4. Faun, m. Association With Medicaid Preferred Medication. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6612a2>. 2017: p. 320-323.
5. N.Lin , C H, C CCWHY,LYH,CLM,CVCHaGM. Effect of amphetamine on corrected-QT interval change during methadone maintenance treatment in Taiwan: A prospective cohort study. DOI: 10.1111/DAR.12099. 2014: p. 194-201.
6. Anderson KT. uSE OF Methadone. Western Medicine Journal. 2000: p. 43-46.
7. disorders Anita Srivastava MKMN. Management of primary care of opioid use disorders.. New England Journal of Medicine 375:16, 1596-1597.. 2017: p. 200-205.
8. Brunton L CBKB. Goodman & Gilman is the pharmacological basis for therapeutics New York: MCGraw-Hill; 2011.
9. <http://www.narconon.org/drug-abuse/effects-of-methadone.html>. Effects of Methadone Abuse. narconon. 2017.
10. Neto JOB. Revisitando a metadona: farmacocinética, farmacodinâmica e uso clínico. Revista Dor. 2015.
11. Dr. Mahesh Trivedi DSSDCG. TUTORIAL DE ANESTESIA DA SEMANA. Sociedade Brasileira da Anestesiologia. .
12. Joana Farias JS. Metadona. <http://metadona2010.blogspot.com.br/2010/05/farmacocinetica.html>. 2010.
13. Danilo Antonio Baltieri aECS. Diretrizes para o tratamento de pacientes com. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2004; 26(4).
14. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorder. revised. 2000.

15. Lepère b GL. Diminution du nombre de surdoses mortelles à l'héroïne, en France. *Ann Med intern.* 2001; p. 5-12.
16. Galanter M KH. Tratamiento de los trastornos por abuso de sustancias. Senay EC. *Opiáceos.* 1997; p. 209 - 22.
17. Lin Nc,HCL. Effect of amphetamine on corrected QT interval change during methadone maintenance treatment in Taiwan: A prospective cohort study. *Drug Alcohol Rev.* 2014;(33).
18. Anderson IB KT. Use of methadone. *Western Medicine Journal.* 2000; 172(1).
19. Anita Sirivastava MK. Management of primary care of opioid use disorder. *New England Journal of Medicine.* 2017; 63(9).
20. Hassanian - Moghaddam H,S. Risk Factors for Mortality and Endotracheal Intubation after Methadone intoxication. 2016.
21. Pe. Predictors of opiate-related death during methadone therapy Leence. *Journal of Substance Abuse Treatment.*
22. O'Brien CP. Drug addiction. In McGraw-Hill , editor. *Goodman e Gilman is the pharmacological basis for therapeutics.* 12th ed. New York; 2011. p. 649-666.
23. D D. Health status of clients receiving methadone maintenance treatment using the SF-36 health survey questionnaire. 2004.
24. Brieza R. Depression among needle exchange program and methadone maintenance clients. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2004; p. 331-337.
25. Zador D. High sugar intake in a group of women on methadone maintenance in south western Sydney. 1996; p. 1051-1061.
26. Molendijk B. Dental Health in Dutch drug addicts. *Community Dentistry e Oral Epidemiology.* 1996; p. 117-119.
27. Seridan J. Dental health and access to dental treatment: a comparison of drug and users attending community pharmacies. *British Dental Journal.* 2001; p. 453-457.
28. Langrod J. Methadone treatment and physical complaints: a clinical analysis. *International Journal of the Addiction.* 1981; p. 942-952.
29. Staedt J. Effect of chronic treatment with methadone and naltrexone on sleep in addicts. *Europa Archives of Psychiatry e Neuroscience.* 1996; p. 305-309.
30. Stein M. Sleep disturbance among methadone maintained patients. *Journal of Substance*

- Abuse of treatment. 2004: p. 175-180.
31. Sheridan S. Health problems and methadone maintenance customer help-seeking activities at the Auckland Methadone Services (AMS): potential for expansion of community pharmacy services? *Harm Reduction Journal*. 2005: p. 1477-1517.
  32. Faul, MB, C A. Methadone prescription on overdose and the association preferred medications police list. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6612a2>. 2017: p. 320-323.
  33. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/fentanyl.html>. Synthetic Opioid Data. Centers for Disease control and prevention..
  34. Faul, MB, CA. association With Medicaid Preferred Medication. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6612a2>. : p. 320-323.
  35. Aaron Matlock NA,BW,CKeJBL. A continuous black hole? The FDA boxed warning: an appeal to improve its clinical utility. *Clinical Toxicology*. 2011.
  36. CHRISTINA F. RYAN JMW. Health status at entry to methadone maintenance treatment using the SF-36 health survey questionnaire. *Society for the estudy of the addiction*. 1996 janeiro: p. 39-45.
  37. Pauline Voon aKHMJMPNEWJMaTK. PAIN AMONG HIGH-RISK PATIENTS ON METHADONE MAINTENANCE TREATMENT. *Journal of Pain*. 2015 sept: p. 887–894.
  38. Rashid RAea. A mosque-based methadone maintenance treatment strategy: Implementation and pilot resu. *International Journal of Drug Policy*. 2014; 25(6)
  39. Associação Americana de Psiquiatria, Força Tarefa do DSM-5. (2013). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5™ (5ª ed.). Arlington, VA, EUA: American Psychiatric Publishing, Inc ..

## XI ANEXOS

### Anexo 1- Receptores opióides, subtipos, localização e funções

Receptor	Subtypes	Location	Function
<b>delta (<math>\delta</math>)</b> OP <sub>1</sub> <sup>(1)</sup>	$\delta_1, \delta_2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brain               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pontine nuclei</li> <li>○ amygdala</li> <li>○ olfactory bulbs</li> <li>○ deep cortex</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• analgesia</li> <li>• antidepressant effects</li> <li>• physical dependence</li> </ul>
<b>kappa (<math>\kappa</math>)</b> OP <sub>2</sub> <sup>(1)</sup>	$\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brain               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ hypothalamus</li> <li>○ periaqueductal gray</li> <li>○ claustrum</li> </ul> </li> <li>• spinal cord               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ substantia gelatinosa</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• spinal analgesia</li> <li>• sedation</li> <li>• miosis</li> <li>• inhibition of ADH release</li> <li>• dysphoria</li> </ul>
<b>mu (<math>\mu</math>)</b> OP <sub>3</sub> <sup>(1)</sup>	$\mu_1, \mu_2, \mu_3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brain               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cortex (laminae III and IV)</li> <li>○ thalamus</li> <li>○ striosomes</li> <li>○ periaqueductal gray</li> </ul> </li> <li>• spinal cord               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ substantia gelatinosa</li> </ul> </li> <li>• intestinal tract</li> </ul>	<p><b><math>\mu_1</math>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• supraspinal analgesia</li> <li>• physical dependence</li> </ul> <p><b><math>\mu_2</math>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• respiratory depression</li> <li>• miosis</li> <li>• euphoria</li> <li>• reduced GI motility</li> <li>• physical dependence</li> </ul> <p><b><math>\mu_3</math>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ?</li> </ul>
<b>Nociceptin receptor</b> OP <sub>4</sub>	ORL <sub>1</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brain               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cortex</li> <li>○ amygdala</li> <li>○ hippocampus</li> <li>○ septal nuclei</li> <li>○ habenula</li> <li>○ hypothalamus</li> </ul> </li> <li>• spinal cord</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anxiety</li> <li>• depression</li> <li>• appetite</li> <li>• development of tolerance to <math>\mu</math> agonists</li> </ul>

**Anexo 2** - Check-list de itens para reportagem da Revisão Sistemática segundo o PRISMA

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	

Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	
----------------------	----	---	--

Page 1 of 2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097  
 For more information, visit: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

Page 2 of 2