



Miguel Julião
Médico Interno de Medicina Geral e Familiar
Consultor Científico do CEMBE

Diogo Medina
Médico Interno do Ano Comum

Filipa Fareleira
Médica Interna de Medicina Geral e Familiar
Consultora Científica do CEMBE

João Costa
Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Director Adjunto do CEMBE

António Vaz Carneiro
Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Director do CEMBE

CEMBE
Centro de Estudos de Medicina
Baseada na Evidência

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Centro Académico de Medicina de Lisboa
Av. Prof. Egas Moniz
1649-028 Lisboa

Tel. 217 940 424 ou 217 985 135
Fax. 217 940 424
cembe@fm.ul.pt
www.cembe.org

1ª Edição
Janeiro 2013

Depósito Legal
000000 / 13

Produção
Isabelgráfica (www.isabelgrafica.pt)

Tiragem
800 exemplares

ISBN
000-000-0000-00-0

Distribuição gratuita

Este documento foi impresso e distribuído com um apoio educacional da RB Pharmaceuticals que não teve qualquer influência sobre o seu conteúdo
SBX-PT-PM-ISG002-03/13-V1

NORMA DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPENDÊNCIA OPIÁCEA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA
CENTRO DE ESTUDOS DE MEDICINA BASEADA NA EVIDÊNCIA



NORMA DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPENDÊNCIA OPIÁCEA



*Julião M.
Medina D.
Fareleira F.
Costa J.
Vaz Carneiro A.*

Norma de Orientação Clínica

Para o tratamento farmacológico da dependência opiácea

Julião M.
Medina D.
Fareleira F.
Costa J.
Vaz Carneiro A.

Lisboa 2013

O problema da dependência opiácia constitui um problema de saúde pública com consequências graves em termos pessoais (para o indivíduo toxicodependente e sua família), de saúde (para os sistemas de saúde que têm de cuidar dos indivíduos), sociais (para as autoridades policiais e judiciais) e económicos (pela dimensão das massas monetárias envolvidas).

A abordagem desta patologia é multidisciplinar, incluindo apoio psicológico, social e até familiar, mas é na farmacoterapia que se baseia acima de tudo o tratamento da dependência opiácia.

O objectivo principal desta Norma de Orientação Clínica (NOC) é apresentar e discutir a evidência científica mais relevante, válida e aplicável sobre o tratamento farmacológico (e apenas este) da dependência opiácia. Os detalhes metodológicos/científicos deste trabalho são os seguintes (ver desenvolvimento no texto):

- a metodologia obedece aos princípios gerais da medicina baseada na evidência, isto é, o texto não reflecte uma opinião particular dos seus autores, sendo antes uma interpretação e síntese dos estudos publicados sobre a matéria em discussão
- este texto não é uma revisão sistematizada, isto é, não se baseia numa pesquisa exaustiva, com selecção pré-definida, avaliação crítica e síntese global de toda a evidência científica alguma vez publicada sobre as medidas terapêuticas na dependência opiácia; é antes uma revisão científica baseada em provas sólidas, publicadas e analisáveis
- porque se trata de uma análise sobre terapêutica, baseámo-nos – para determinação do benefício-risco das intervenções farmacológicas - em revisões sistemáticas ou meta-análises de ensaios clínicos, assim como em ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAs) e também em normas de orientação clínica (guidelines) estritamente baseadas na evidência
- quanto às revisões sistematizadas e/ou meta-análises incluídas, seleccionámos as mais recentes, porque nestas estarão incluídos, em princípio, todos os ECAs relevantes realizados anteriormente
- não foram analisados: ECAs de pequena dimensão, estudos não controlados e ECAs de grandes dimensões considerados inválidos pelas suas características metodológicas ou analisando intervenções não-farmacológicas
- o esquema de hierarquização da evidência e os respectivos graus de recomendação foram conseguidos com a adaptação do GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation), que é o sistema mais utilizado e generalizado neste contexto
- o conjunto de estudos que serviram de base a este artigo foram seleccionados em fontes de informação secundária – Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, issue 1, 2012), PubMed (1966 – Janeiro 2012), Embase (Janeiro de 2001 – Janeiro 2012) – utilizando motores de busca específicos: Ovid (<http://gateway-di.ovid.com/>), SumSearch (<http://sumsearch.org/>), TRIP (<http://www.tripdatabase.com/>), Google (<http://www.google.pt/>) e Google Scholar (<http://scholar.google.com/>).

Esperamos que os nossos leitores achem este nosso trabalho útil sob o ponto de vista prático, e que o utilizem como base de apoio à decisão no campo do tratamento farmacológico da dependência opiácea, combinado com a sua experiência clínica.

Os nossos agradecimentos vão, em primeiro lugar, para a Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, responsável pelo apoio à elaboração deste trabalho. De seguida, aos peritos que graciosamente colaboraram na hierarquização da evidência e os respectivos graus de recomendação. Finalmente, a toda a equipa do CEMBE da FMUL, sem a qual este texto não teria visto a luz do dia.

Lisboa, 5 de Janeiro de 2013

António Vaz Carneiro
avc@fm.ul.pt

Introdução

A Dependência Opiácea é um problema mundial com importantes consequências económicas, pessoais e de saúde pública, estimando-se que existam no mundo cerca de 16 milhões de utilizadores ilegais de opiáceos.

Objetivo

Esta Norma de Orientação Clínica pretende fornecer recomendações baseadas na evidência científica existente sobre as diferentes opções terapêuticas disponíveis para o tratamento farmacológico da dependência opiácea: tratamento de abstinência; tratamento de abstinência com antagonistas opiáceos; tratamento de manutenção com agonistas opiáceos.

Métodos

Foram realizadas pesquisas nas seguintes bases de dados eletrónicas, até Janeiro de 2012: Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, PubMed. Foram identificados um total de 71 estudos. Após remoção de duplicados e exclusão de tipos de estudos não considerados, foram analisados um total de 29 estudos.

Principais Conclusões

As opções de terapêutica farmacológica devem consistir em metadona, buprenorfina e/ou buprenorfina + naloxona para o tratamento de manutenção com agonistas opiáceos; naltrexona para a prevenção da recidiva; naloxona para o tratamento da overdose. No tratamento de manutenção deve ser dada preferência à administração de metadona ou buprenorfina + naloxona em doses adequadas, face à administração isolada de buprenorfina. A decisão de iniciar tratamento de manutenção com metadona ou buprenorfina + naloxona deve ser guiada pelas circunstâncias clínicas do indivíduo, bem como pela sua preferência. O tratamento de manutenção com buprenorfina durante a gravidez é preferível ao tratamento com metadona. Não parece haver diferença no tratamento da abstinência de indivíduos VIH+ com dependência opiácea com metadona, buprenorfina ou clonidina. A metadona e a buprenorfina não interferem com o efeito do interferão e da ribavirina durante o tratamento da hepatite C crónica, podendo ser utilizados.

Palavras-chave

Revisão Sistemática; Norma de Orientação Clínica; Dependência Opiácea; Tratamento de Manutenção Opiácea; Tratamento de Abstinência Opiácea; Metadona; Buprenorfina; Naltrexona; Naloxona.

ABSTRACT

Background

Opioid dependence is a global issue with profound consequences on both personal, economic and public health levels. An estimated 16 million illegal opioid users are thought to exist worldwide.

Objectives

This Clinical Practice Guideline aims to provide evidence-based recommendations on the different therapeutic options available for the pharmacological treatment of opioid dependence: abstinence treatment, opioid antagonist abstinence treatment, opioid agonist maintenance treatment.

Methods

The following databases were searched up to January 2012: Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, PubMed. We identified a total of 71 studies. After removing duplicates and excluded study types, 29 studies remained.

Major Conclusions

Pharmacological treatment options should consist of methadone, buprenorphine and/or buprenorphine + naloxone for opioid agonist maintenance; naltrexone for relapse prevention, and naloxone for the treatment of overdose. For opioid agonist maintenance treatment, patients should be advised to use methadone or buprenorphine + naloxone in adequate doses in preference to buprenorphine. The decision to initiate methadone or buprenorphine + naloxone maintenance treatment should be guided by the clinical circumstances of the individual, as well as his preference. In pregnant individuals, Buprenorphine Maintenance Treatment is preferable to treatment with Methadone. In HIV+ individuals, there is no apparent difference in outcomes between treatment with either Methadone, Buprenorphine or Clonidine. Methadone and buprenorphine do not interfere with the effect of interferon and ribavirin treatment in chronic hepatitis C, and may therefore be safely used in such patients.

Key Words

Systematic Review; Clinical Practice Guideline; Opioid Dependence; Opioid Maintenance Treatment; Opioid Withdrawal; Methadone; Buprenorphine; Naltrexone; Naloxone.

Juliano M, Medina D, Fareleira F, Costa J, Vaz Carneiro A

BUP	buprenorfina	MET	metadona
CEMBE	centro de estudos de medicina baseada na evidência	MORF	morfina
CICLA	ciclazocina	N/A	não avaliado
CID-10	classificação internacional de doenças	N/Ap	não aplicável
CLONI	clonidina	N/D	não disponível
d	día	NALM	nalmefeno
DO	dependência opiácea	NALO	Naloxona
DSM-IV-TR	manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais, 4. ^a edição, revisto	NALTRE	Naltrexona
EA	ensaio aleatorizado	NOC	norma de orientação clínica
EC	ensaio clínico	NR	não responde
ECA	ensaio clínico aleatorizado	OEDT	observatório europeu da droga e da toxicodependência
EL	estudo longitudinal	OMS	organização mundial de saúde
EO	estudo observacional	PCB	placebo
EPC	ensaio prospetivo controlado	PO	per os
FLUOX	fluoxetina	PSICO	psicoterapia
FMUL	faculdade de medicina da universidade de lisboa	R	revisão
gr	grama	R-N	recém-nascidos
GUAN	guanfacina	RN	revisão narrativa
h	hora	RR	risco relativo
IC	intervalo de confiança	RS	revisão sistematizada
IM	intramuscular	s	semana
IN	intranasal	SAN	síndrome da abstinência neonatal
LAAM	levacetilmetadol	SC	série de casos
LOF	lofexidina	SL	sublingual
MA	meta-análise	TD	transdérmico
		VAS	visual analog scale
		VHC	vírus da hepatite C
		VIH	vírus da imunodeficiência humana

INTRODUÇÃO	11
Contextualização Histórica.....	13
Definição e História Natural da Dependência Opiácea.....	14
Fisiopatologia Básica.....	15
Epidemiologia	16
 ESTRUTURA GERAL	17
Estrutura Geral desta Norma de Orientação Clínica	19
 METODOLOGIA	21
Metodologia de seleção da evidência científica	23
Metodologia de avaliação crítica da evidência científica.....	24
Esquema de hierarquização da evidência e graus de recomendação	27
 FÁRMACOS PRINCIPAIS FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA OPIÁCEA	29
Metadona (tratamentos de manutenção e abstinência)	31
Buprenorfina (tratamentos de manutenção e abstinência)	32
Buprenorfina e Naloxona (tratamento de manutenção).....	33
Naltrexona (prevenção da reincidência).....	34
Naloxona (tratamento da overdose).....	35
 FÁRMACOS EXCLUÍDOS DA PRESENTE ANÁLISE	37
Clonidina.....	39
Lofexidina.....	40
Levacetilmetadol.....	41
 MÉTODOS DE ANÁLISE E VALIDAÇÃO DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA	43
Estudos com Metadona.....	45
Estudos com Buprenorfina.....	46
Estudos com Metadona vs Buprenorfina	47

Estudos com Naloxona.....	48
Estudos com Naltrexona.....	49
Estudos com Buprenorfina + Naloxona.....	50
Estudos com Desintoxicação Ultrarrápida.....	51
Estudos em Subgrupos: VIH+ / VHC+ / Grávidas.....	52
Estudos Excluídos.....	55
RECOMENDAÇÕES PRINCIPAIS.....	61
Tratamento da abstinência opiácea.....	63
Tratamento de manutenção opiácea.....	65
Tratamento em populações especiais: Grávidas.....	67
Tratamento em populações especiais: VIH+.....	69
Tratamento em populações especiais: VHC+.....	71
Registo de Gradação das Recomendações por Painel de Especialistas.....	73
RESERVAS QUALITATIVAS.....	75
BIBLIOGRAFIA.....	79
ANEXOS.....	87
Caracterização Pormenorizada dos Estudos com Metadona.....	A
Caracterização Pormenorizada dos Estudos com Buprenorfina.....	B
Caracterização Pormenorizada dos Estudos com Metadona vs Buprenorfina.....	C
Caracterização Pormenorizada dos Estudos com Naloxona.....	D
Caracterização Pormenorizada dos Estudos com Naltrexona.....	E
Caracterização Pormenorizada dos Estudos com Buprenorfina + Naloxona.....	F
Caracterização Pormenorizada dos Estudos com Desintoxicação Ultrarrápida.....	G
Caracterização Pormenorizada dos Estudos em Subgrupos: VIH+.....	H
Caracterização Pormenorizada dos Estudos em Subgrupos: VHC+.....	I
Caracterização Pormenorizada dos Estudos em Subgrupos: Grávidas.....	J

INTRODUÇÃO

CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA

O ópio, da palavra em grego "suco", é obtido da cápsula de uma planta denominada *Papaver somniferum*. As propriedades desta substância têm sido utilizadas desde há vários séculos para fins medicinais e também narcóticos. Do ópio podem ser extraídas várias substâncias com propriedades farmacológicas. Atualmente o ópio é ilegal e considerado uma substância muito dependente. No entanto, possui propriedades anestésicas e, por milhares de anos, foi também utilizado como analgésico, sedativo, tranquilizante, assim como medicamento para a diarreia e outras doenças.

Do ópio podem obter-se opiáceos naturais, como a morfina e a codeína, e opiáceos semissintéticos, como por exemplo a heroína. Do ópio derivam ainda substâncias totalmente sintéticas, denominadas opióides, com propriedades narcóticas e hipnoanalgésicas, utilizados como medicamentos sob prescrição médica.

O uso do ópio é conhecido no mundo ocidental desde o século XVII, mas a utilização aditiva e ilícita dos seus derivados iniciou-se significativamente após a descoberta da morfina em 1823 e da heroína em 1874. Outro marco importante para o aumento e manutenção da dependência opiácea foi a invenção da seringa em meados do século XIX. É após a utilização massiva da seringa para uso médico que surgem os fenômenos de abuso, com a sua utilização para o consumo ilícito de opiáceos, tornando-se a dependência opiácea num problema social, além de médico e de saúde pública.

O consumo atual de heroína, principalmente a partir do século passado nos Estados Unidos da América (EUA), levou ao desenvolvimento do tratamento de substituição com Metadona. Vincent Dole e Marie Nyswander foram essenciais no desenvolvimento de um maior conhecimento científico deste problema médico, definindo-o pela primeira vez como uma "doença metabólica"¹.

Anos mais tarde, um painel de peritos americanos do National Institute of Health define a dependência da heroína e outras drogas era uma "doença neuropsiquiátrica que pode ser tratada eficazmente"¹. Vincent Dole administrou Metadona a diversos indivíduos dependentes de opiáceos e descobriu que estes apresentavam menos sinais de dependência, equacionando-se a possibilidade de tratamento de reabilitação. Esta investigação foi a base de todos os estudos posteriores acerca da dependência opiácea¹.

DEFINIÇÃO E HISTÓRIA NATURAL DA DEPENDÊNCIA OPIÁCEA

Historicamente, a dependência opiácea foi frequentemente entendida como uma fraqueza de caráter ou uma faceta de uma personalidade fragilizada. Atualmente, os recentes desenvolvimentos científicos acerca dos mecanismos biológicos implicados da dependência química de substâncias mostram que, independentemente das causas para este comportamento aditivo, as alterações neurológicas ocorridas são compatíveis com uma doença neurológica/cerebral. A dependência opiácea é caracterizada por um conjunto de alterações físicas, psicológicas, cognitivas e comportamentais ocorridas num indivíduo com um padrão regular de consumo (apesar de, *per se*, a utilização regular de opiáceos não ser suficiente para o desenvolvimento de dependência). A dependência opiácea possui implicações prognósticas a longo prazo para as quais, atualmente, existem opções terapêuticas eficazes.²

Segundo a classificação do DSM-IV-TR³, o indivíduo dependente possui um padrão desadaptativo de utilização de substâncias, levando a um déficit ou sofrimento clinicamente significativos, manifestado por três (ou mais) dos seguintes, ocorrendo em qualquer ocasião, no mesmo período de 12 meses:

1. Tolerância;
2. Abstinência;
3. Consumo da substância em quantidade superior ou por um período mais longo do desejado;
4. Existência de desejo persistente ou esforços, sem êxito, para diminuir ou controlar a utilização da substância;
5. Dispêndio de grande quantidade de tempo em atividades necessárias à obtenção e utilização e à recuperação dos efeitos de uma substância;
6. Abandono ou diminuição da participação em importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas;
7. Utilização continuada da substância apesar da existência de um problema persistente ou recorrente, físico ou psicológico, provavelmente causado ou exacerbado pela substância.

Segundo o CID-104, a dependência opiácea é definida pela presença de três ou mais dos seguintes critérios, em qualquer altura do ano anterior:

1. Forte desejo ou compulsão para o consumo de opiáceos;
2. Dificuldade no controlo do consumo;
3. Tolerância;
4. Abandono progressivo ou negligência dos principais interesses ou atividades prazerosas devido ao consumo de opiáceos;
5. Persistência do consumo de opiáceos apesar das claras consequências nefastas para o indivíduo.

Estudos de coorte em consumidores ilícitos de opiáceos mostram que, apesar de 10% a 40% se manterem em abstinência no período de seguimento, a maioria mantinha o consumo ilícito.⁵ O contacto com programas terapêuticos para dependência opiácea é um dos fatores associados à recuperação, além da motivação pessoal, a religião, a espiritualidade, a família e o emprego.⁶

Diversos fatores, desde os individuais aos ambientais, são responsáveis por determinado indivíduo desenvolver ou não dependência crônica após contactar com alguma substância opiácea. Para os indivíduos que a desenvolvem, a capacidade dos opiáceos fornecerem intensos sentimentos de prazer parece ser uma razão crítica. Quando qualquer opiáceo é administrado ou consumido, entra em circulação e, a nível cerebral, liga-se a receptores específicos – receptores μ – localizados nas membranas das células neuronais.

Um dos circuitos cerebrais ativados pelos opiáceos é a via mesolímbica, com importância fulcral no processo de dependência e implicada nos mecanismos de recompensa e efeito de reforço. Este sistema gera sinais noutra área cerebral chamada área tegmental ventral, resultando na libertação de dopamina para o núcleo *accumbens*, provocando sentimentos de prazer. Em simultâneo, outras áreas cerebrais criam um registo duradouro (memória) que associa o prazer e a sensação de bem-estar à circunstância e ao ambiente em que o consumo opiáceo ocorreu. Particularmente nos estágios iniciais do abuso opiáceo, a estimulação do sistema mesolímbico de recompensa constitui uma das principais razões para o consumo repetido.

Os opióides prescritos terapêuticamente para alívio da dor continuam a ativar este sistema de recompensa, mas, na ausência de dor, podem motivar o seu uso abusivo e o craving simplesmente para obtenção de prazer. No entanto, a compulsão para o consumo ilícito de opiáceos deve ser entendida muito para além da simples procura de recompensa, prazer e bem-estar. Esta compulsão está relacionada com a tolerância e dependência desenvolvidas, ambas relacionadas com a menor capacidade dos receptores cerebrais responderem ao mesmo estímulo opiáceo e com o hiperfuncionamento do *locus ceruleus* (alteração da produção de noradrenalina).

EPIDEMIOLOGIA

De acordo com os dados de 2009 da Organização Mundial de Saúde (OMS), a dependência opiácea é um problema mundial com importantes consequências económicas, pessoais e de saúde pública. Estima-se que existam no mundo cerca de 16 milhões de utilizadores ilegais de opiáceos, 11 milhões dos quais de heroína, sobretudo homens, comparados com os cerca de 9 milhões existentes no final do século XX.¹

Os opiáceos, sobretudo a heroína, são as principais drogas consumidas na Ásia e Europa e pensa-se que o seu consumo esteja a aumentar.⁷ Dados do Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (OEDT) estimam existirem aproximadamente 1,5 milhões de utilizadores problemáticos de opiáceos no espaço europeu, 0,6 milhões dos quais recebendo tratamento de substituição.

Em Portugal, no ano de 2007, a prevalência do consumo de cannabis e cocaína entre os 15 e os 64 anos foi de 11,7% e 1,9%, respetivamente.⁷ No mesmo ano, a prevalência de consumo de cannabis e cocaína na população jovem com idade entre os 15 e os 16 anos foi de 13% e 2%, respetivamente. Em consumidores de opiáceos injetáveis, em 2009, no nosso país, 13,4 casos/milhão de habitantes foram diagnosticados com VIH. 28% a 83,1% dos consumidores de drogas possuíam infeção a VHC e 2% a 3,4% VHB AgHBS+. No mesmo ano, segundo dados do OEDT, ocorreram 54 mortes relacionadas com complicações do consumo de drogas.

ESTRUTURA GERAL

ESTRUTURA GERAL DESTA NORMA DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

TÓPICO /DOENÇA	A doença a que se refere esta NOC é a Dependência Opiácea, independentemente da sua variante ou forma de utilização.
OBJETIVOS	Esta NOC pretende fornecer recomendações baseadas na evidência científica publicada sobre as diferentes opções terapêuticas disponíveis para o tratamento farmacológico da dependência opiácea, nos seguintes contextos: <ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamento de abstinência; 2. Tratamento de abstinência com antagonistas opiáceos; 3. Tratamento de manutenção com agonistas opiáceos;
CATEGORIA	Trata-se de uma NOC de efetividade terapêutica.
ADAPTAÇÃO	Esta NOC não resulta da adaptação de nenhuma recomendação, protocolo, consenso ou NOC existente e publicada até à data.
COMITÉS E GRUPO RESPONSÁVEL	A entidade responsável pela elaboração desta NOC é o Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência (CEMBE) da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL), com o apoio institucional do OEDT (Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência). Os autores desta NOC fazem parte da área das Normas de Orientação Clínica do CEMBE e são: Dr. Miguel Julião, Dr. Diogo Medina, Dr.ª Filipa Fareleira, Prof. Doutor João Costa e Prof. Doutor António Vaz Carneiro.
FONTES DE FINANCIAMENTO	O apoio financeiro a esta NOC proveio exclusivamente da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL).
UTILIZADORES POTENCIAIS	Profissionais de saúde com conhecimento, prática clínica e envolvimento em programas terapêuticos de tratamento de dependência opiácea, com especial destaque para médicos psiquiatras.
POPULAÇÃO-ALVO	Todos os indivíduos adultos dependentes de opiáceos que cumpram os critérios de inclusão em programas de tratamento da dependência.

METODOLOGIA

• Critérios de Inclusão

Tipo de Estudos

A literatura foi filtrada de forma a identificar os seguintes desenhos de estudos: revisões sistemáticas ou meta-análises de ensaios clínicos, normas de orientação clínica (*guidelines*), ensaios clínicos aleatorizados. Complementarmente, e perante constatação de ausência do tipo de estudos supracitado em determinada intervenção terapêutica, foram incluídos ensaios clínicos aleatorizados e estudos longitudinais. Foram excluídas revisões narrativas.

Foram apenas considerados estudos em língua portuguesa, francesa ou inglesa.

Tipos de Participantes

Foram incluídos estudos em dependentes opiáceos, independentemente do seu sexo, faixa etária, comorbilidades, regime ambulatorial ou de internamento.

Tipos de intervenções

Foram estudadas todas as intervenções farmacológicas disponíveis para o tratamento da dependência opiácea, em associação ou não com outras terapias adjuvantes. Contudo, foram excluídos com análise exclusiva de intervenções psicossociais.

Tipos e Escalas de Outcomes

Não foram colocados limites aos *outcomes* analisados, identificando-se os seguintes parâmetros:

1. taxa de retenção em tratamento
2. taxa de conclusão do tratamento
3. taxa de mortalidade
4. registo de sintomatologia adversa
5. registo de sintomatologia de abstinência
6. registo de atividade criminosa concomitante
7. utilização da substância primária de abuso, autodeclarada e em urianálise
8. número de participantes em abstinência no seguimento

• Métodos de Pesquisa

Foi efetuada uma pesquisa nas seguintes bases de dados eletrónicas e motores de busca:

1. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, issue 1, 2012)
2. PubMed (1966 - Janeiro 2012)
3. Embase (Janeiro de 2001 - Janeiro 2012)
4. Ovid (<http://gateway-di.ovid.com/>)
5. SumSearch (<http://sumsearch.org/>)
6. TRIP (<http://www.tripdatabase.com/>)
7. Google (<http://www.google.pt/>)
8. Google Scholar (<http://scholar.google.com/>)

Foram identificados um total de 71 estudos. Após remoção de duplicados e exclusão de tipos de estudos previamente definidos, restou um total de 29 estudos. Esta seleção foi realizada por três pessoas (Julião M, Medina D e Costa J).

METODOLOGIA DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

A avaliação crítica da evidência científica – em termos da validade, importância e aplicabilidade dos resultados – constituiu um passo essencial na base científica para a elaboração desta NOC. Com efeito, sem uma garantia da qualidade metodológica e científica dos estudos que serviram de base a esta NOC, a afirmação coerente das conclusões poderia ser posta em causa.

Os quadros seguintes constituíram as grelhas para avaliação crítica, sendo específicos conforme o tipo de estudo que se desejou analisar: no caso, apenas ensaios clínicos e revisões sistematizadas.

Estes quadros são constituídos por questões/guias primárias e secundárias, a cujas respostas os estudos em análise tiveram que responder detalhadamente, para que pudessem ser incluídos (ou não) na análise final e, conseqüentemente, servirem de base científica a esta NOC.

Grelha para avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. A gama de doentes foi bem definida?	2	1	0	n/a
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2	1	0	n/a
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2	1	0	n/a
4. Os doentes foram aleatorizados?	2	1	0	n/a
5. A aleatorização foi ocultada?	2	1	0	n/a
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente?	2	1	0	n/a
7. O método de aleatorização foi explicado?	2	1	0	n/a
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?	2	1	0	n/a
9. Os doentes nos grupos comparados eram semelhantes quanto a fatores de prognóstico conhecidos?	2	1	0	n/a
10. Com exceção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2	1	0	n/a
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2	1	0	n/a
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
14. O seguimento (follow-up) final foi superior a 80%?	2	1	0	n/a
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?	2	1	0	n/a
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2	1	0	n/a
17. Esse efeito tem importância clínica?	2	1	0	n/a
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual?	2	1	0	n/a
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2	1	0	n/a
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se ao potencial risco e custo de implementação?	2	1	0	n/a

Grelha para avaliação crítica de uma revisão sistematizada

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. A revisão centra-se sobre uma questão clínica claramente focalizada?	2	1	0	n/a
2. Os critérios para inclusão (e exclusão) dos estudos na RS foram apropriados?	2	1	0	n/a
3. Terão sido incluídos todos os estudos importantes e relevantes?	2	1	0	n/a
4. A qualidade dos estudos incluídos foi corretamente avaliada?	2	1	0	n/a
5. As avaliações críticas dos estudos foram reprodutíveis entre os avaliadores?	2	1	0	n/a
6. Foram os resultados dos estudos similares entre eles?	2	1	0	n/a
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
7. Quais são os resultados globais da RS?	2	1	0	n/a
8. Qual é a precisão dos resultados da RS?	2	1	0	n/a
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
9. Os resultados da RS podem ser aplicados aos nossos doentes?	2	1	0	n/a
10. Foram considerados todos os resultados clinicamente importantes, tendo em conta a questão colocada?	2	1	0	n/a
11. Os benefícios da aplicação prática dos resultados compensam os potenciais danos e custos?	2	1	0	n/a

Grelha para avaliação crítica de um artigo de investigação qualitativa

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. Os participantes eram apropriados para responder à questão científica e a sua seleção foi bem pensada?	2	1	0	n/a
2. Os métodos de geração de dados foram apropriados para os objetivos e contextos da investigação?	2	1	0	n/a
3. A captação de dados foi suficientemente completa para suportar as descrições dos eventos observados?	2	1	0	n/a
4. Foram os dados corretamente analisados e corroborados?	2	1	0	n/a
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
5. As descrições são suficientemente evocativas e completas?	2	1	0	n/a
6. Quão completas e relevantes são as conclusões teóricas?	2	1	0	n/a
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
7. Este estudo ajuda-me a compreender a minha prática?	2	1	0	n/a
8. Este estudo ajuda-me a melhorar a minha relação com os meus doentes e famílias?	2	1	0	n/a

Codificação de Respostas e Classificação Final de Artigos

O processo de análise implicou, para cada guia, uma de quatro tipos de respostas possíveis: sim, pouco claro/possivelmente, não ou não aplicável. A cada uma destas respostas foi atribuído um valor numérico de 2, 1 ou 0.

Cada artigo foi então classificado através de um score, constituído pela soma de todos os scores atribuídos às guias individuais, normalizado para o número de questões aplicáveis ao estudo específico, sendo a classificação final a razão entre o score total e o máximo aplicável.

Construiu-se subsequentemente uma “tabela de evidência” em que cada artigo foi individualmente incluído para análise final (vide anexos).

GRADE: Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation

Qualidade da Evidência

As recomendações presentes no GRADE são realizadas com base no grau de confiança e solidez que a evidência científica apresenta, reflexo direto do efeito da intervenção ou prestação de serviço de saúde.

A evidência científica é apresentada como sendo de **elevada qualidade** quando se considera seguramente que o verdadeiro efeito da intervenção se aproxima do efeito estimado. Por exemplo, uma evidência é classificada como de elevada qualidade quando todos os seguintes pressupostos se aplicam: existe uma variedade significativa de estudos incluídos na análise sem limitações major; existem variações minor entre estudos e os efeitos estimados apresentam intervalos de confiança estreitos.

A evidência científica é apresentada como sendo de **moderada qualidade** quando considera que o verdadeiro efeito da intervenção apresenta probabilidade de aproximação ao efeito esperado, existindo, contudo, uma possibilidade de diferença significativa. Por exemplo, uma evidência é classificada como de moderada qualidade quando qualquer um dos seguintes pressupostos se aplica: existem poucos estudos sobre a intervenção em causa, alguns dos quais com limitações mas sem falhas metodológicas graves; existe alguma variação entre estudos; ou os intervalos de confiança são alargados.

A evidência científica é apresentada como sendo de **baixa** ou **muito baixa qualidade** quando considera que o verdadeiro efeito da intervenção é substancialmente diferente do efeito esperado. Por exemplo, uma evidência é classificada como baixa ou muito baixa qualidade quando um dos seguintes pressupostos se aplica: os estudos apresentam falhas metodológicas graves; existe uma variação significativa entre estudos; ou os intervalos de confiança apresentados são muito alargados.

Força de Recomendação

Em conjunto com a Qualidade da Evidência, a Força de Recomendação é influenciada por:

1. equilíbrio entre os efeitos desejáveis e indesejáveis;
2. variabilidade ou incerteza nos valores e preferências dos cidadãos;
3. se a intervenção representa uma utilização inteligente e ponderada dos recursos disponíveis.

Uma **recomendação forte** é assim designada quando existe confiança de que os efeitos desejáveis de uma intervenção se sobrepõem aos indesejáveis (forte recomendação a favor da intervenção) ou se os efeitos indesejáveis se sobrepõem aos desejáveis (forte recomendação contra a intervenção). Uma recomendação forte implica que todos os indivíduos irão beneficiar da intervenção proposta.

Esquema de Hierarquização da Evidência e Graus de Recomendação

Uma **recomendação fraca** é assim designada quando os efeitos desejáveis provavelmente são inferiores aos indesejáveis (fraca recomendação a favor da intervenção) ou se os efeitos indesejáveis provavelmente são inferiores aos efeitos desejáveis, mas existindo incerteza (fraca recomendação contra a intervenção). Uma recomendação deste tipo existe quando a qualidade da evidência que a suporta é fraca e existe elevada variabilidade nos resultados e preferências dos indivíduos. Uma recomendação fraca implica que a maioria dos indivíduos poderá preferir a recomendação, mas outro grupo não.

Os clínicos devem reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para diferentes indivíduos e devem auxiliar cada pessoa a alcançar uma decisão consistente com os seus valores e preferências.

Significância para Diferentes Públicos

Público-alvo	Recomendação forte	Recomendação fraca
doentes/ público	A maioria das pessoas nesta situação gostaria de ver recomendada a intervenção/ação em causa e apenas um grupo reduzido não.	A maioria das pessoas nesta situação gostaria de ver recomendada a intervenção/ação em causa, mas muitos não. Diferentes opções são aceitáveis para cada pessoa e os clínicos deverão apoiar os doentes e discutir os seus valores e preferências para atingir uma decisão.
médicos	A recomendação deve ser aplicada à maioria dos indivíduos. A ajuda formal às decisões não parece ser necessária para ajudar os indivíduos a realizar decisões consistentes com os seus valores e preferências.	Diferentes opções podem ser apropriadas para os doentes individuais. Os clínicos devem ajudar cada doente a alcançar a decisão consistente com os seus valores e preferências. A ajuda à decisão pode auxiliar cada indivíduo a atingir tais decisões.
decisores de políticas de saúde	A recomendação pode ser adotada como política de saúde na maioria das situações. A adesão a estas recomendações de acordo com normas de orientação pode ser utilizada como critério de qualidade ou indicador de performance.	A construção de políticas de saúde irá necessitar de um debate substancial e do envolvimento de diversos intervenientes. Um processo de elaboração de decisão documentado e apropriado pode ser utilizado como indicador de qualidade.

FÁRMACOS

**PRINCIPAIS FÁRMACOS UTILIZADOS
NO TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA OPIÁCEA**

Tratamentos de Manutenção e Abstinência

Definição/Classe

A metadona é um agonista opióide sintético dos recetores μ .

Metabolização

A metabolização da metadona é essencialmente hepática (essencialmente pelo citocromo P450 isoenzima 3A4), mas também entérica. A via de eliminação principal é a urinária, podendo alguns metabolitos ser excretados por via fecal.

Duração da ação

A semivida plasmática da metadona é de aproximadamente 15 a 60 horas.

Efeitos adversos

Entre os efeitos adversos frequentes ($\geq 1/100$) encontram-se: vómitos, náuseas, tonturas, sudorese e sedação. Outros efeitos adversos podem incluir euforia, disforia, fraqueza generalizada, cefaleias, insónia, alucinações visuais, xerostomia, anorexia, obstipação, rubor facial, bradicardia, palpitações, desmaio e síncope (prolongamento do intervalo QT e torsade de pointes), retenção urinária, redução da libido, prurido, urticária e edema da pele.

Contraindicações

Não devem tomar metadona os indivíduos com hipersensibilidade conhecida a esta substância ativa. Devem tomar-se precauções na administração de metadona nos seguintes casos: idosos, insuficiências hepática e renal, hipotiroidismo, doença de Addison, hipertrofia benigna da próstata, alcoolismo, utilização concomitante com outros analgésicos opiáceos, anestésicos gerais, fenotiazinas, sedativos hipnóticos, antidepressivos tricíclicos e IMAO, neurolépticos, clonidina e similares. A metadona é um medicamento Categoria C segundo a classificação do uso de fármacos na gravidez da US Food and Drug Administration. Não foi demonstrado aumento de malformações congénitas com o tratamento com metadona, embora a abstinência fetal possa ocorrer entre 60% a 90% dos bebés nascidos de mães sob tratamento crónico (não existem estudos controlados em grávidas). A relação risco/benefício deve ser ponderada individualmente durante a gravidez, assim como o aleitamento materno.

Formas de apresentação em Portugal

Em Portugal, o cloridrato de metadona, adiante designado de metadona, encontra-se disponível em Solução Oral 1% preparada pelo Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos e em comprimidos de 10 e 40 mg.

BUPRENORFINA

Tratamentos de Manutenção e Abstinência

Definição/Classe

A buprenorfina é um agonista opióide parcial dos recetores μ (localizados em todo o sistema nervoso central, especialmente no sistema límbico - córtex frontal, córtex temporal, amígdala e hipocampo). A buprenorfina pode atuar principalmente como um agonista parcial sobre o recetor μ , embora também pareça ter alguma atividade agonista sobre o recetor κ .

Metabolização

A metabolização da buprenorfina é essencialmente hepática (citocromo P450 isoenzima 3A4). Os metabolitos são excretados através do sistema entero-hepático. A via de eliminação principal é a fecal, podendo uma reduzida quantidade ser excretada na urina.

Duração da ação

A buprenorfina é um fármaco de longa ação de duração, com uma semivida de 24 a 37 horas. O efeito clínico ocorre após 1 a 4 horas depois da administração sublingual. Os efeitos da buprenorfina sub-lingual podem manter-se durante 12 horas (2mg), mas também às 48 ou 72 horas com doses mais elevadas (16-32 mg).

Efeitos adversos

Os efeitos adversos esperados da buprenorfina são: obstipação, insónia, sonolência, sudorese, cefaleias, náuseas e redução da libido. A depressão respiratória pode ocorrer em utilizadores de buprenorfina em doses elevadas sem tolerância opióide, em utilizadores de buprenorfina em doses elevadas sem controlo médico, ou em utilizadores de buprenorfina concomitantemente com benzodépinas.

Contraindicações

Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes, insuficiência respiratória grave, insuficiência hepática grave, alcoolismo agudo ou delirium tremens, intolerância à galactose, deficiência de lactase de LAPP ou mal absorção de glucose-galactase. Pode precipitar abstinência, em particular quando não forem respeitados os intervalos desde a última utilização de heroína ou outros opiáceos, incluindo a metadona. Pode ocorrer morte por depressão respiratória, em particular quando são associadas benzodépinas, álcool ou outros opiáceos. Devido à possibilidade de lesão hepática, recomenda-se a realização de provas da função hepática e a documentação do estágio da hepatite antes de iniciar a terapêutica. Os doentes com anticorpos positivos para a hepatite viral e/ou com disfunção hepática préexistente devem ser monitorizados. A relação risco/benefício deve ser ponderada individualmente durante a gravidez, assim como durante o aleitamento materno.

Formas de apresentação em Portugal

Em Portugal, a buprenorfina sublingual encontra-se disponível nas marcas Subutex®, Buprenorfina Goldfarma® e BuprenorfinaAzevedos®, em doses desde 0,4mg, 2mg e 8mg.

Tratamento de Manutenção

Definição/Classe

Esta associação farmacológica inclui um agonista parcial dos recetores opióides (buprenorfina) em combinação com um antagonista opióide (naloxona), sendo conhecida comercialmente por Suboxone®.

Metabolização

As diferentes biodisponibilidades da buprenorfina e naloxona justificam a sua associação farmacológica. A naloxona quando é administrada por via oral ou sublingual não exerce qualquer efeito clínico significativo dado que sofre um elevado metabolismo de primeira passagem (biodisponibilidade 10%), predominando deste modo, o efeito agonista da buprenorfina (biodisponibilidade entre 30 a 50%). Nesta formulação, a naloxona tem como objetivo impedir o consumo abusivo por via intravenosa. Alguns estudos mostram que esta associação não diminui a biodisponibilidade da buprenorfina, podendo até aumentá-la.

Duração da ação

Vide buprenorfina.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos muito frequentes ($\geq 1/10$) da buprenorfina+naloxona são: obstipação, náuseas, insónia, cefaleias e sudorese. A depressão respiratória grave pode ocorrer, em particular quando a buprenorfina é utilizada em combinação com benzodépinas ou em doses elevadas que não seguem a prescrição e o controlo médico. Foram também referidos casos de morte em associação com a administração concomitante de buprenorfina e outras substâncias depressoras, como o álcool ou outros opiáceos.

Contraindicações

Não devem tomar buprenorfina+naloxona os indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer destas substâncias ativas, insuficiência respiratória ou hepática graves, íleo paralítico, alcoolismo agudo e *delirium tremens*. A relação risco/benefício deve ser ponderada individualmente durante a gravidez, assim como durante o aleitamento materno.

Formas de apresentação em Portugal

Em Portugal, a buprenorfina+Naloxona sublingual encontra-se disponível na marca Suboxone®, em doses 2mg+0,5mg ou 8mg+2mg.

NALTREXONA

Prevenção da Reincidência

Definição/Classe

A naltrexona é um antagonista opióide específico, estruturalmente semelhante à naloxona mas com a vantagem de apresentar uma duração de ação mais prolongada e podendo ser administrada por via oral. Atua por competição estereoespecífica com recetores localizados principalmente no sistema nervoso central e periférico. A naltrexona liga-se competitivamente a estes recetores e bloqueia o acesso a opióides administrados exogenamente.

Metabolização

Após absorção gastrointestinal, a naltrexona é submetida a um efeito hepático de primeira passagem e a concentração plasmática é atingida aproximadamente após 1 hora. O fármaco é excretado principalmente por via renal.

Duração da ação

A semivida plasmática da naltrexona é de aproximadamente 4 horas e cerca de 13 horas do seu metabolito ativo 6-beta-naltrexol.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos muito frequentes ($\geq 1/10$) da naltrexona são: insónia, cefaleias, nervosismo e inquietação.

Contraindicações

Não deve ser administrada a doentes em síndrome de privação aguda aos opiáceos, nem a doentes em tratamento medicamentoso com estes analgésicos. Insuficiência hepática e renal. A naltrexona só pode ser administrada pelo menos 7 ds depois da última administração de opiáceos.

Formas de apresentação em Portugal

Em Portugal, a naltrexona encontra-se disponível nas marcas (doses) Naltrexona Generis® (50mg/20ml ou 50mg/10ml - solução oral; 50mg - comprimidos), Naltrexona Destoxican® (50mg/20ml - solução oral), Antaxone® (50mg/10ml - solução oral; 50mg - comprimidos) e Destoxican® (50mg - comprimidos).

Tratamento da Overdose

Definição/Classe

Na presença de opióides endógenos (endorfinas, encefalinas e dinorfinas) ou exógenos, a naloxona é um antagonista puro que bloqueia os recetores opióides e μ presentes no sistema nervoso central.

Metabolização

Embora seja bem absorvida por via oral, a naloxona sofre um considerável efeito hepático de primeira passagem, resultando numa biodisponibilidade muito baixa. 65% do fármaco é excretado por via renal.

Duração da ação

A semivida plasmática da naloxona é de aproximadamente 30 a 80 minutos.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos muito frequentes ($\geq 1/10$) da Naloxona são as náuseas. Entre os efeitos adversos frequentes ($\geq 1/100$) encontram-se: vômitos, tonturas, cefaleias, taquicardia, hipotensão ou hipertensão.

Contraindicações

Não devem tomar naloxona os indivíduos com hipersensibilidade conhecida. Devem tomar-se precauções na administração de naloxona nos seguintes casos: dependência física de opiáceos (morfina) pelo perigo significativo de síndrome de abstinência; patologia cardíaca ou circulatória conhecidas pelo provável aparecimento de efeitos adversos como hiper ou hipotensão arterial e/ou palpitações; durante a utilização isolada de buprenorfina, a administração de naloxona poderá precipitar efeito analgésico mais forte e prolongado. Não existe informação científica suficiente para aconselhar a utilização de naloxona em grávidas, por isso, a sua utilização deve ser ponderada individualmente de acordo com o balanço risco/benefício. Desconhece-se se a naloxona é excretada no leite materno, daí que o aleitamento deva ser evitado nas 24 horas após o tratamento.

Formas de apresentação em Portugal

Em Portugal, a Naloxona encontra-se disponível na marca (dose) Naloxona B. Braun® (0,4mg/ml - solução injetável).

FÁRMACOS EXCLUÍDOS

DA PRESENTE ANÁLISE

Definição/Classe

Agonista α 2-adrenérgico central.

Indicações

Anti hipertensor; simpaticomimético no tratamento do glaucoma; prevenção da hipertensão ocular no pós-operatório e redução da pressão ocular em situações refratárias a outros tratamentos.

Efeitos adversos

Tonturas, pesadelos, depressão. Retenção hidrossalina. Hipotensão ortostática, bradicardia sinusal e bloqueio auriculoventricular. Com a sua suspensão brusca pode ocorrer síndrome de abstinência com hiper-reatividade simpática (taquicardia, trémulo, hipersudorese, subida da tensão arterial), dores abdominais, cefaleias. Esta síndrome, que aparece 18 a 36 horas após a suspensão, pode exigir, para além do recurso à clonidina, a utilização de um bloqueador beta. Se aplicado topicamente: hiperemia, desconforto e prurido ocular, retração palpebral e midríase; hipotensão moderada, astenia, sonolência, alterações do paladar, secura da boca e da mucosa nasal.

Contraindicações e Precauções

Doença do nó sinusal, bloqueio auriculoventricular de 2.º e 3.º grau, diminuição de perfusão cerebral e periférica, hipersensibilidade aos constituintes. Em caso de administração concomitante de um bloqueador β , se se tornar necessária a interrupção deste último, tal deverá ser feito gradualmente, a fim de evitar possível ocorrência de crise hipertensiva. A suspensão da clonidina não deverá ser brusca. Na insuficiência renal deverá ser feito ajustamento de dose.

Interações

Com os bloqueadores β ou com os digitálicos há risco de ocorrência aumentada de bradicardia sintomática e de bloqueio auriculoventricular. Os AINE podem facilitar o agravamento de retenção hidrossalina. Os tranquilizantes podem aumentar a sedação. Evitar a associação com fármacos simpaticomiméticos, pelo receio que possa favorecer a ocorrência das crises hipertensivas.

Formas de apresentação em Portugal

Comprimido Catapresan® 0.15 mg, Colírio Edolglau® 2.5 mg/mL.

Motivo da Exclusão

Trata-se de um fármaco sem indicação formal para o tratamento da dependência opiácea em Portugal, existindo fármacos com menores taxas de efeitos adversos e melhores perfis de segurança.¹³ Considera-se ter sido incluído em alguns estudos analisados na condição de controlo ativo, por inviabilidade ética da administração de placebo.

LOFEXIDINA

Definição/Classe

Agonista α 2-adrenérgico central.

Indicações

Originalmente enquanto anti hipertensor de curta ação; tratamento da dependência opiácea.

Efeitos adversos

Astenia, sonolência, secura da boca e da mucosa nasal.

Contraindicações e Precauções

Hipersensibilidade ao fármaco, intolerância à lactose. Tal como com outros agentes hipotensivos, a terapia não deve ser interrompida abruptamente, mas sim reduzida gradualmente ao longo de um período de 2-4 dias ou mais, para minimizar a elevação da pressão arterial e sintomatologia associados. Deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência coronária grave, enfarte do miocárdio recente, doença vascular cerebral ou insuficiência renal crónica, em doentes com bradicardia ou hipotensão ou risco de prolongamento QT.

Interações

Pode aumentar os efeitos depressivos do SNC do álcool, barbitúricos e outros sedativos; pode aumentar efeitos de terapêutica anti hipertensora em curso; o uso concomitante com antidepressivos tricíclicos pode reduzir a eficácia de lofexidina.

Formas de apresentação

Comprimido Britlofex® 0.2 mg (Reino Unido)

Motivo da Exclusão

A OMS recomenda utilização de agonistas opiáceos, considerando porém que o tratamento com agonistas α 2-adrenérgicos é viável, recomendando decisão ao nível da interação médico-doente, consoante as circunstâncias deste último. Considera ainda que deve ser dada preferência ao tratamento com lofexidina em detrimento de clonidina, particularmente em contexto de ambulatório, devido a apresentar menor sintomatologia adversa.²

Contudo, trata-se de um fármaco não comercializado em Portugal e ainda sem aprovação pela FDA nos EUA. Os estudos mais recentes concluem tratar-se de um agente farmacológico promissor para o tratamento da dependência opiácea, sendo no entanto necessários estudos controlados de grande dimensão para averiguar quais os regimes de administração mais adequados, previamente à sua aprovação generalizada.⁸²

Motivo da Exclusão

Trata-se de um fármaco opióide sintético aprovado em 1993 pela FDA para utilização no tratamento da dependência opiácea (Orlaam®), entretanto retirado do mercado Europeu em 2001 por registo de efeitos adversos cardíacos severos.¹⁰

MÉTODOS DE ANÁLISE
E VALIDAÇÃO DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

11. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD002208. Revisão sistematizada com meta-análise que teve como objetivo avaliar a eficácia de diferentes doses de tratamento de manutenção com metadona na modificação dos *outcomes* sociais e de saúde e na promoção do funcionamento familiar, ocupacional e relacional dos dependentes. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 21 estudos.

12. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD003409. Revisão sistematizada com meta-análise que teve como objetivo avaliar a eficácia da metadona em doses de redução gradual, comparativamente com outros tratamentos de desintoxicação e com o placebo, na gestão da abstinência de opiáceos e taxa de conclusão do tratamento e de recidiva. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 20 estudos.

13. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD002209. Revisão sistematizada com meta-análise que teve como objetivo avaliar os efeitos do tratamento de manutenção com metadona comparativamente com os tratamentos que não envolvem substituição de opiáceos (isto é, desintoxicação, oferta de reabilitação sem prescrição de drogas/fármacos, medicamentos placebo, controle de listas de espera). De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 11 estudos.

14. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD002024. Revisão sistematizada com meta-análise que teve como objetivo avaliar a eficácia de intervenções envolvendo o uso de agonistas alfa-2 adrenérgicos no tratamento da dependência opiácea. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 21 estudos.

15. Clark N, Lintzeris N, Gijssbers A, Whelan G, Dunlop A, Ritter A, Ling W. LAAM maintenance vs Methadone maintenance for heroin dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD002210. Revisão sistematizada com meta-análise que teve como objetivo comparar a eficácia e adequação do tratamento de dependência de heroína com manutenção com acetato de levometadil e metadona. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 18 estudos.

ESTUDOS COM BUPRENORFINA

16. Ling W, Charuvastra C, Collins JF, Batki S, Brown LS Jr, Kintaudi P, Wesson DR, McNicholas L, Tusel DJ, Malkerneker U, Renner JA Jr, Santos E, Casadonte P, Fye C, Stine S, Wang RI, Segal D. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction*. 1998 Apr;93(4):475-86. Estudo aleatorizado e controlado que teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia de uma dose de buprenorfina de 8 mg/d administrada por via sublingual no tratamento de manutenção opiácea em dependentes de heroína, comparativamente com uma dose de 1 mg/d, ao longo de um tratamento de 16 semanas. De acordo com os critérios de seleção de participantes, foram introduzidos 736 indivíduos.

17. Horspool MJ, Seivewright N, Armitage CJ, Mathers N. Post-treatment outcomes of Buprenorphine detoxification in community settings: a systematic review. *Eur Addict Res*. 2008;14(4):179-85. Epub 2008 Jun 27. Revisão sistematizada que teve como objetivo examinar estudos de desintoxicação com uso buprenorfina que incluam resultados pós-tratamento, bem como aspetos mais imediatos de progresso. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 5 estudos.

ESTUDOS COM METADONA VS BUPRENORFINA

18. Ling W, Wesson DR. Clinical efficacy of Buprenorphine: comparisons to Methadone and Placebo. *Drug Alcohol Depend.* 2003 May 21;70(2 Suppl):S49-57. Revisão sistematizada que teve como objetivo avaliar a eficácia do tratamento da dependência opiácea com administração de buprenorfina, comparativamente a metadona e a placebo. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 8 estudos.

19. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor RJ, Fry-Smith A, Day E, Lintzeris N, Roberts T, Burls A, Taylor RS. Methadone and Buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007 Mar;11(9):1-171, iii-iv. Revisão sistematizada com meta-análise que teve como objetivo avaliar a eficácia clínica e custo-efetividade do tratamento de dependência opiácea a 22 com buprenorfina e metadona. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 58 estudos.

20. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus Placebo or Methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD002207. Revisão sistematizada com meta-análise que teve como objetivo avaliar os efeitos do tratamento da dependência opiácea com administração de buprenorfina, comparativamente a metadona e a placebo na retenção de doentes em tratamento e na supressão do uso de drogas ilícitas. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 25 estudos.

21. Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD002025. Revisão sistematizada com meta-análise que teve como objetivo avaliar a eficácia do tratamento da dependência opiácea com administração de buprenorfina, comparativamente a metadona em doses de redução gradual, um agonista alfa2-adrenérgico, medicação sintomática ou placebo. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 22 estudos.

22. Fareed A, Vayalapalli S, Casarella J, Amar R, Drexler K. Heroin anticraving medications: a systematic review. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2010 Nov;36(6):332-41. Epub 2010 Oct 19. Revisão sistematizada com meta-análise que teve como objetivo avaliar as opções terapêuticas existentes além da metadona para o tratamento da dependência de heroína. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 12 estudos.

23. Castells X, Kosten TR, Capellà D, Vidal X, Colom J, Casas M. Efficacy of opiate maintenance therapy and adjunctive interventions for opioid dependence with comorbid cocaine use disorders: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2009;35(5):339-49. Revisão sistematizada com meta-análise que teve como objetivo determinar a eficácia do tratamento de manutenção com agonistas opiáceos e intervenções farmacológicas adjuvantes na dependência dupla de heroína e cocaína. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 37 estudos.

24. Kerr D, Dietze P, Kelly AM. Intranasal Naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. *Addiction*. 2008 Mar;103(3):379-86. Revisão sistematizada com meta-análise que teve como objetivo avaliar a eficácia, segurança e adequação da administração intranasal de naloxona no tratamento da overdose de heroína. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 7 estudos.

25. Kirchmayer U, Davoli M, Verster AD, Amato L, Ferri A, Perucci CA. A systematic review on the efficacy of Naltrexone maintenance treatment in opioid dependence. *Addiction*. 2002 Oct;97(10):1241-9. Revisão sistematizada com meta-análise que teve como objetivo avaliar a eficácia do tratamento de manutenção com naltrexona na prevenção da recidiva em dependentes de opiáceos após a desintoxicação. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 11 estudos.

26. Adi Y, Juarez-Garcia A, Wang D, Jowett S, Frew E, Day E, Bayliss S, Roberts T, Burls A. Oral Naltrexone as a treatment for relapse prevention in formerly opioid-dependent drug users: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007 Feb;11(6):iii-iv, 1-85. Revisão sistematizada com meta-análise que teve como objetivo investigar a eficácia clínica e custo-efetividade da naltrexona para prevenção de recidiva em dependentes de opiáceos após a desintoxicação comparativamente com outras estratégias, como placebo, outros tratamentos farmacológicos e intervenções psicossociais. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 13 estudos.

27. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13;(4):CD001333. Revisão sistematizada com meta-análise que teve como objetivo avaliar os efeitos do tratamento de manutenção com naltrexona de administração oral na prevenção de recidiva, retenção em tratamento e atividades criminosas em dependentes de opiáceos após a desintoxicação, comparativamente com outras estratégias, como placebo, outros tratamentos farmacológicos e intervenções psicossociais. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 13 estudos.

28. Mannelli P, Peindl KS, Wu LT. Pharmacological enhancement of Naltrexone treatment for opioid dependence: a review. *Subst Abuse Rehabil*. 2011 Jun;2011(2):113-123. Revisão sistematizada que teve como objetivo avaliar a eficácia e utilidade clínica da utilização de naltrexona no tratamento da dependência opiácea. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 12 estudos.

ESTUDOS COM BUPRENORFINA + NALOXONA

29. Stoller KB, Bigelow GE, Walsh SL, Strain EC. Effects of Buprenorphine/Naloxone in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology* (Berl). 2001 Mar;154(3):230-42. Estudo aleatorizado e controlado que teve como objetivo avaliar e comparar os efeitos da administração de suboxone® por via intramuscular vs. sublingual em dependentes de opiáceos. De acordo com os critérios de seleção de participantes, foram estudados 8 indivíduos.

30. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K, Collins J, Raisch D, Casadonte P, Goldsmith RJ, Ling W, Malkerneker U, McNicholas L, Renner J, Stine S, Tusel D; Buprenorphine/Naloxone Collaborative Study Group. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of Buprenorphine and Naloxone. *N Engl J Med*. 2003 Sep 4;349(10):949-58. Estudo multicêntrico, aleatorizado e controlado que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do tratamento de dependência opiácea com administração de Suboxone® por via sublingual. De acordo com os critérios de seleção de participantes, foram estudados 326 indivíduos.

31. Ling W, Amass L, Shoptaw S, Annon JJ, Hillhouse M, Babcock D, Brigham G, Harrer J, Reid M, Muir J, Buchan B, Orr D, Woody G, Krejci J, Ziedonis D; BuprenorphineStudyProtocolGroup. A multicenter randomized trial of Buprenorphine-Naloxone versus Clonidine for opioid detoxification: findings from the National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network. *Addiction*. 2005 Aug;100(8):1090-100. Estudo multicêntrico, aleatorizado e controlado que teve como objetivo avaliar a eficácia clínica do tratamento de dependência opiácea com administração de Suboxone® ou clonidina em ambulatório e em ambiente controlado. De acordo com os critérios de seleção de participantes, foram estudados 344 indivíduos.

32. Yokell MA, Zaller ND, Green TC, Rich JD. Buprenorphine and Buprenorphine/Naloxone diversion, misuse, and illicit use: an international review. *Curr Drug Abuse Rev*. 2011 Mar 1;4(1):28-41. Revisão da literatura que teve como objetivo avaliar as propriedades clínicas, o potencial de abuso e os riscos e benefícios do tratamento da dependência opiácea com buprenorfina e Suboxone®.

33. Curcio F, Franco T, Topa M, Baldassarre C; Gruppo Responsabili UO Sert T. Buprenorphine/Naloxone versus Methadone in opioid dependence: a longitudinal survey. *Eur Rev Med PharmacolSci*. 2011 Aug;15(8):871-4. Estudo longitudinal que teve como objetivo avaliar a eficácia da substituição do tratamento da dependência opiácea com buprenorfina por Suboxone®. De acordo com os critérios de seleção de participantes, foram estudados 3812 indivíduos.

34. Gowing L, Ali R, White JM. Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD002022. Revisão sistematizada com meta-análise que teve como objetivo avaliar a eficácia de intervenções de administração de antagonistas opiáceos para indução de abstinência opiácea com concomitante sedação ou anestesia, comparativamente com outras abordagens terapêuticas, como metadona em doses de redução gradual, agonistas adrenérgicos, buprenorfina, medicação sintomática e placebo. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 9 estudos.

ESTUDOS EM SUBGRUPOS

VIH+

35. Gowing L, Farrell MF, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Aug 10;(8):CD004145.

Revisão sistematizada que teve como objetivo avaliar a eficácia do tratamento oral de substituição para a dependência opiácea em utilizadores de drogas injetáveis nos comportamentos associados a um elevado risco de transmissão de VIH. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 38 estudos.

36. Umbricht A, Hoover DR, Tucker MJ, Leslie JM, Chaisson RE, Preston KL. Opioid detoxification with Buprenorphine, Clonidine, or Methadone in hospitalized heroindependent patients with HIV infection. *Drug Alcohol Depend*. 2003 Apr 1;69(3):263-72.

Ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego que teve como objetivo avaliar a eficácia do tratamento com buprenorfina, clonidina ou metadona nos sinais e sintomas de abstinência e na intensidade da dor de indivíduos VIH+, dependentes de heroína.

VHC+

37. Verrando R, Robaey G, Matheï C, Buntinx F. Methadone and buprenorphine maintenance therapies for patients with hepatitis C virus infected after intravenous drug use. *ActaGastroenterolBelg*. 2005 Jan-Mar;68(1):81-5. Artigo de revisão narrativa sobre a utilização de metadona e buprenorfina em regime de tratamento de manutenção em doentes com hepatite C após utilização de drogas intravenosas.

Grávidas

38. Jones HE, Kallenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, O'Grady KE, Selby P, Martin PR, Fischer G. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *N Engl J Med*. 2010 Dec 9;363(24):2320-31. Ensaio clínico multicêntrico aleatorizado, controlado, duplamente cego, que teve como objetivo comparar a eficácia do tratamento da dependência opiácea em mulheres grávidas com Metadona ou Buprenorfina. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, incluíram-se 175 indivíduos, analisando-se os 131 que concluíram tratamento.

39. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. *CochraneDatabaseSyst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD006318. Revisão sistematizada com meta-análise que teve como objetivo avaliar a eficácia de qualquer tratamento de manutenção de dependência opiácea em mulheres grávidas - isolado ou em combinação com intervenção psicossocial - com outra intervenção farmacológica ou psicossocial no estado do recém-nascido, na mortalidade neonatal, na retenção da mulher grávida em tratamento e na redução da utilização de substâncias. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos na análise 3 estudos.

40. Johnson RE, Jones HE, Fischer G. Use of Buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug Alcohol Depend*. 2003 May 21;70(2 Suppl):S87-101. Revisão científica da literatura que teve como objetivo realizar a revisão da literatura existente até dezembro de 2002 descrevendo a utilização de Buprenorfina (Subutex®) em grávidas dependentes de opiáceos no que diz respeito ao seu tratamento e aos efeitos sobre o recém-nascido. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram introduzidos e avaliados na análise 15 estudos.

41. Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug Alcohol Depend.* 2000 Feb 1;58(1-2):143-52. Existência de uma revisão sistematizada com inclusão deste e/ou de outros estudos publicados até uma data posterior.
42. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10):CD004147. Comparação de terapêutica farmacológica com abordagem psicossocial, excluída do âmbito desta NOC.
43. Ashton H, Hassan Z. Best evidence topic report. Intranasal naloxone in suspected opioid overdose. *Emerg Med J.* 2006 Mar;23(3):221-3. Revisão de estudos com desenhos díspares (modelos animais e modelos humanos) e outcomes não comparáveis.
44. Awgu E, Magura S, Rosenblum A. Heroin-dependent inmates' experiences with buprenorphine or methadone maintenance. *J Psychoactive Drugs.* 2010 Sep;42(3):339-46. Gama exata de doentes indefinida.
45. Baca CT, Grant KJ. Take-home naloxone to reduce heroin death. *Addiction.* 2005 Dec;100(12):1823-31. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.
46. Barrie J, May G. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Diagnosis of drug overdose by rapid reversal with naloxone. *Emerg Med J.* 2006 Nov;23(11):874-5. Revisão de estudos com desenhos díspares e outcomes não comparáveis.
47. Barrie J. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 3. Training and prescription of naloxone for personal use in overdose for opiate addicts. *Emerg Med J.* 2008 Oct;25(10):688-9. Revisão de estudos com desenhos díspares e outcomes não comparáveis.
48. Bell JR, Butler B, Lawrance A, Batey R, Salmelainen P. Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2009 Sep 1;104(1-2):73-7. Existência de uma revisão sistematizada com inclusão deste e/ou de outros estudos publicados até uma data posterior.
49. Carrieri MP, Amass L, Lucas GM, Vlahov D, Wodak A, Woody GE. Buprenorphine use: the international experience. *Clin Infect Dis.* 2006 Dec 15;43(Suppl 4):S197-215. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.
50. Chiang CN, Hawks RL. Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone. *Drug Alcohol Depend.* 2003 May 21;70(2 Suppl):S39-47. Artigo acerca de farmacocinética, não abordando aplicação terapêutica.

51. Darke S, Hall W. The distribution of naloxone to heroin users. *Addiction*. 1997 Sep;92(9):1195-9. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.
52. Fiellin DA, Friedland GH, Gourevitch MN. Opioid dependence: rationale for and efficacy of existing and new treatments. *Clin Infect Dis*. 2006 Dec 15;43Suppl 4:S173-7. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.
53. Goodman D. Buprenorphine for the treatment of perinatal opioid dependence: pharmacology and implications for antepartum, intrapartum, and postpartum care. *J Midwifery Womens Health*. 2011 May-Jun;56(3):240-7. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.
54. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med*. 2000 Nov 2;343(18):1290-7. Existência de uma revisão sistematizada com inclusão deste e/ou de outros estudos publicados até uma data posterior.
55. Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, O'Grady KE, Chisholm CA, Choo RE, Crocetti M, Dudas R, Harrow C, Huestis MA, Jansson LM, Lantz M, Lester BM, Milio L. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend*. 2005 Jul;79(1):1-10. Existência de uma revisão sistematizada com inclusão deste e/ou de outros estudos publicados até uma data posterior.
56. Jones HE. Practical considerations for the clinical use of buprenorphine. *SciPractPerspect*. 2004 Aug;2(2):4-20. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.
57. Joseph H, Stancliff S, Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. *Mt Sinai J Med*. 2000 Oct-Nov;67(5-6):347-64. Estudo excluído por se tratar de uma revisão histórica.
58. Kahan M, Srivastava A, Ordean A, Cirone S. Buprenorphine: new treatment of opioid addiction in primary care. *Can Fam Physician*. 2011 Mar;57(3):281-9. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.
59. Kaye AD, Gevartz C, Bosscher HA, Duke JB, Frost EA, Richards TA, Fields AM. Ultrarapid opiate detoxification: a review. *Can J Anaesth*. 2003 Aug-Sep;50(7):663-71. Existência de uma revisão sistematizada com inclusão deste e/ou de outros estudos publicados até uma data posterior.
60. Kleber HD. Methadone maintenance 4 decades later: thousands of lives saved but still controversial. *JAMA*. 2008 Nov 19;300(19):2303-5. Estudo excluído por se tratar de uma revisão histórica.

61. Konijnenberg C, Melinder A. Prenatal exposure to methadone and buprenorphine: a review of the potential effects on cognitive development. *Child Neuropsychol.* 2011 Sep;17(5):495- 519. Epub 2011 Jun 24. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.
62. Kornør H, Waal H. From opioid maintenance to abstinence: a literature review. *Drug Alcohol Rev.* 2005 May;24(3):267-74. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.
63. Krupitsky E, Zvartau E, Woody G. Use of naltrexone to treat opioid addiction in a country in which methadone and buprenorphine are not available. *Curr Psychiatry Rep.* 2010 Oct;12(5):448-53. Estudo com descrição de dosagens e vieses de seleção não comparáveis com a realidade portuguesa.
64. Krupitsky EM, Blokhina EA. Long-acting depot formulations of naltrexone for heroin dependence: a review. *Curr Opin Psychiatry.* 2010 May;23(3):210-4. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.
65. Krupitsky EM, Zvartau EE, Masalov DV, Tsoi MV, Burakov AM, Egorova VY, Didenko TY, Romanova TN, Ivanova EB, Bernalov AY, Verbitskaya EV, Neznanov NG, Grinenko AY, O'Brien CP, Woody GE. Naltrexone for heroin dependence treatment in St. Petersburg, Russia. *J Subst Abuse Treat.* 2004 Jun;26(4):285-94. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.
66. Lobmaier P, Kornør H, Kunøe N, Bjørndal A. Sustained-release naltrexone for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD006140. Existência de uma revisão sistematizada com inclusão deste e/ou de outros estudos publicados até uma data posterior.
67. Loustauneau A, Auriacombe M, Daulouede JP, Tignol J. Is buprenorphine a potential alternative to methadone for treating pregnant drug users? Inventory of clinical data in the literature . *Ann Med Interne (Paris).* 2002 Nov;153(7 Suppl):2S31-6. Existência de uma revisão sistematizada com inclusão deste e/ou de outros estudos publicados até uma data posterior.
68. Mammen K, Bell J. The clinical efficacy and abuse potential of combination buprenorphine/naloxone in the treatment of opioid dependence. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Oct;10(15):2537-44. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.
69. McCance-Katz EF, Sullivan LE, Nallani S. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. *Am J Addict.* 2010 Jan-Feb;19(1):4-16. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.

70. Mendelson J, Jones RT, Fernandez I, Welm S, Melby AK, Baggott MJ. Buprenorphine and naloxone interactions in opiate-dependent volunteers. *ClinPharmacolTher.* 1996 Jul;60(1):105-14. Existência de uma revisão sistematizada com inclusão deste e/ou de outros estudos publicados até uma data posterior.

71. Mendelson J, Jones RT. Clinical and pharmacological evaluation of buprenorphine and naloxone combinations: why the 4:1 ratio for treatment? *Drug Alcohol Depend.* 2003 May 21;70(2 Suppl):S29-37. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.

72. Metzger DS, Woody GE, O'Brien CP. Drug treatment as HIV prevention: a research update. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Dec;55Suppl 1:S32-6. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.

73. O'Connor PG, Kosten TR. Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques. *JAMA.* 1998 Jan 21;279(3):229-34. Existência de uma revisão sistematizada com inclusão deste e/ou de outros estudos publicados até uma data posterior.

74. Orman JS, Keating GM. Buprenorphine/naloxone: a review of its use in the treatment of opioid dependence. *Drugs.* 2009;69(5):577-607. doi: 10.2165/00003495-200969050-00006. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.

75. Orman JS, Keating GM. Spotlight on buprenorphine/naloxone in the treatment of opioid dependence. *CNS Drugs.* 2009 Oct;23(10):899-902. doi: 10.2165/11203740-000000000-00000. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.

76. Raisch DW, Fye CL, Boardman KD, Sather MR. Opioid dependence treatment, including buprenorphine/naloxone. *Ann Pharmacother.* 2002 Feb;36(2):312-21. Existência de uma revisão sistematizada com inclusão deste e/ou de outros estudos publicados até uma data posterior.

77. Simoens S, Matheson C, Bond C, Inkster K, Ludbrook A. The effectiveness of community maintenance with methadone or buprenorphine for treating opiate dependence. *Br J Gen Pract.* 2005 Feb;55(511):139-46. Existência de uma revisão sistematizada com inclusão deste e/ou de outros estudos publicados até uma data posterior.

78. Spire B, Lucas GM, Carrieri MP. Adherence to HIV treatment among IDUs and the role of opioid substitution treatment (OST). *Int J Drug Policy.* 2007 Aug;18(4):262-70. Epub 2007 Jan 26. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.

79. Sporer KA. Strategies for preventing heroin overdose. *BMJ.* 2003 Feb 22;326(7386):442-4. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.

80. Stotts AL, Dodrill CL, Kosten TR. Opioid dependence treatment: options in pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Aug;10(11):1727-40. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.

81. Sullivan LE, Fiellin DA. Buprenorphine: its role in preventing HIV transmission and improving the care of HIV-infected patients with opioid dependence. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 15;41(6):891-6. Epub 2005 Aug 10. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.
82. van Dorp EL, Yassen A, Dahan A. Naloxone treatment in opioid addiction: the risks and benefits. *Expert Opin Drug Saf*. 2007 Mar;6(2):125-32. Estudo excluído por se tratar de uma revisão narrativa.
83. Gish EC, Miller JL, Honey BL, Johnson PN. Lofexidine, an α 2-receptor agonist for opioid detoxification. *Ann Pharmacother*. 2010 Feb;44(2):343-51. Epub 2009 Dec 29. Estudo excluído por abordar exclusivamente um fármaco não analisado no presente documento.

RECOMENDAÇÕES

PRINCIPAIS

TRATAMENTO DE ABSTINÊNCIA OPIÁCEA

	<i>Recomendação</i>	<i>Qualidade de Evidência</i>	<i>Força de Recomendação</i>
1	Em indivíduos dependentes de opiáceos não iniciados em tratamento de manutenção com agonistas opiáceos, deve ser considerada farmacoterapia com antagonistas: naltrexona após a conclusão da abstinência.	baixa	fraca
2	Devem ser utilizadas doses de redução gradual de agonistas opiáceos no tratamento da abstinência opiácea, pese embora também possam ser utilizados medicamentos alfa-2-adrenérgicos.	moderada	forte
3	Não deve ser utilizada a combinação de antagonistas opiáceos com sedação no tratamento da abstinência de opiáceos de forma rotineira.	baixa	forte

TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO OPIÁCEA

	<i>Recomendação</i>	<i>Qualidade de Evidência</i>	<i>Força de Recomendação</i>
4	As opções de terapêutica farmacológica devem consistir em metadona, buprenorfina e/ou buprenorfina + naloxona para o tratamento de manutenção com agonistas opiáceos; naltrexona para a prevenção da recidiva; naloxona para o tratamento da overdose.	baixa a moderada	forte
5	No tratamento de manutenção deve ser dada preferência à administração supervisionada de metadona ou buprenorfina + naloxona no domicílio em doses adequadas, face à administração de buprenorfina.	elevada	forte
6	A dose inicial de metadona dependerá do nível de neuro adaptação, e não deve ser superior a 30 mg/d, idealmente 20mg/d	muito baixa	forte
7	A dose média de manutenção de metadona deve situar-se entre 60 e 120 mg/d.	baixa	forte
8	A dose média de manutenção de buprenorfina deve ser no mínimo 8 mg/d.	muito baixa	forte
9	As doses de metadona e buprenorfina devem ser fortemente vigiadas na fase inicial de tratamento.	muito baixa	forte
10	O tratamento com buprenorfina + naloxona pode ser prescrito tanto em regime de ambulatório como em ambientes específicos e controlados.	elevada	forte
11	A decisão de iniciar tratamento de manutenção com metadona ou buprenorfina + naloxona deve ser guiada pelas circunstâncias clínicas do indivíduo, bem como pela sua preferência.	moderada	forte

	<i>Recomendação</i>	<i>Qualidade de Evidência</i>	<i>Força de Recomendação</i>
12	A terapêutica com buprenorfina + naloxona deve ser preferida face à metadona em doentes com contra-indicação formal para esta última (história ou documentação de atopia ou de alargamento do intervalo QT), com reações adversas à metadona (sedação e obstipação graves), com risco aumento de toxicidade a μ -agonistas (idosos, doença respiratória grave) ou com melhores fatores prognósticos (consumo opiáceo <1 ano, apoio social, adolescentes).	moderada a elevada	forte
13	A terapêutica com metadona deve ser preferida face à buprenorfina + naloxona nos seguintes casos: gravidez, história de abuso de buprenorfina + naloxona, efeitos adversos ou atopia a buprenorfina + naloxona ou aos seus excipientes, xerostomia grave que interfira na dissolução da associação buprenorfina + Naloxona por via sublingual.	moderada	forte
14	Uma vez alcançada uma dose de manutenção estável, o clínico pode considerar doses não diárias de buprenorfina + naloxona tão eficazes no que diz respeito à retenção em tratamento e à redução do uso ilícito de opiáceos.	elevada	forte
15	Devem ser fornecidas doses para administração em ambulatório quando os benefícios da diminuição da frequência de ambiente controlado forem considerados superiores ao risco de abuso, sujeito a revisão periódica.	muito baixa	forte

TRATAMENTO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS: GRÁVIDAS

	<i>Recomendação</i>	<i>Qualidade de Evidência</i>	<i>Força de Recomendação</i>
16	O tratamento com agonistas opióides (metadona, buprenorfina) deve ser utilizado no tratamento de grávidas ou mulheres em aleitamento materno com dependência opiácea.	baixa	forte
17	Grávidas com dependência opiácea que não estejam a realizar tratamento com agonistas opióides devem ser encorajadas a iniciá-lo.	muito baixa	forte
18	Grávidas com dependência opiácea que estejam a realizar tratamento com agonistas opióides devem ser encorajadas a continuá-lo.	muito baixa	forte
19	<p>O tratamento de manutenção com buprenorfina durante a gravidez é preferível ao tratamento com metadona, sendo oferecida como opção farmacológica de primeira linha.</p> <p>O tratamento de manutenção com buprenorfina já instituído deve ser mantido em caso de gravidez.</p>	baixa	forte
20	<p>Apesar de se associar a síndrome de abstinência neonatal mais severa do que a provocada com a buprenorfina, a metadona pode ser oferecida como opção farmacológica de segunda linha.</p> <p>O tratamento de manutenção com metadona já instituído pode ser mantido em caso de gravidez.</p>	baixa	forte
21	<p>Os níveis de buprenorfina e metadona encontrados no leite materno são baixos e parecem não possuir um efeito clinicamente significativo sobre o recém-nascido.</p> <p>Os efeitos positivos do aleitamento materno na díade mãe-filho – <i>bonding</i>, nutrição e prevenção de doenças e alergias – parecem ultrapassar os riscos.</p> <p>Desta forma, o aleitamento materno deve ser estimulado, com possível exceção das mães com dependência opiácea a amamentar e que sejam VIH+, consumidoras de álcool, cocaína e anfetaminas.</p>	muito baixa	forte

TRATAMENTO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS: VIH+

	<i>Recomendação</i>	<i>Qualidade de Evidência</i>	<i>Força de Recomendação</i>
22	O tratamento com buprenorfina ou metadona reduz significativamente os comportamentos associados à utilização de material infetado, mas apresenta menor efeito nos comportamentos sexuais de risco.	moderada	forte
23	Não parece haver diferença no tratamento da abstinência de indivíduos VIH+ com dependência opiácea com buprenorfina, metadona ou clonidina.	baixa	fraca

TRATAMENTO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS: VHC+

	<i>Recomendação</i>	<i>Qualidade de Evidência</i>	<i>Força de Recomendação</i>
24	A metadona e a buprenorfina não interferem com o efeito do interferão e da ribavirina durante o tratamento da hepatite C crónica, podendo ser utilizados.	muito baixa	forte
25	A metadona parece poder ser utilizada durante as diferentes fases da doença hepática (hepatite crónica, cirrose e cirrose descompensada).	muito baixa	forte

REGISTO DE GRADAÇÃO DA FORÇA DAS RECOMENDAÇÕES POR PAINEL DE ESPECIALISTAS

Recomendação (número)	Original CEMBE	1	2	3	4	5
1	<i>fraca</i>	<i>fraca</i>	<i>fraca</i>	<i>fraca</i>	<i>fraca</i>	<i>fraca</i>
2	FORTE	<i>fraca</i>	<i>fraca</i>	FORTE	FORTE	FORTE
3	FORTE	FORTE	FORTE	<i>fraca</i>	FORTE	FORTE
4	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE	NR	FORTE
5	FORTE	FORTE	<i>fraca</i>	FORTE	<i>fraca</i>	FORTE
6	FORTE	<i>fraca</i>	<i>fraca</i>	FORTE	FORTE	FORTE
7	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE
8	FORTE	FORTE	FORTE	NR	FORTE	FORTE
9	FORTE	FORTE	FORTE	NR	FORTE	FORTE
10	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE	<i>fraca</i>	FORTE
11	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE
12	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE	NR	FORTE
13	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE	NR	FORTE
14	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE	NR	FORTE
15	FORTE	<i>fraca</i>	FORTE	FORTE	NR	FORTE
16	FORTE	<i>fraca</i>	<i>fraca</i>	<i>fraca</i>	NR	<i>fraca</i>
17	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE
18	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE
19	FORTE	NR	NR	NR	NR	FORTE
20	FORTE	NR	NR	NR	NR	FORTE
21	FORTE	<i>fraca</i>	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE
22	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE
23	FORTE	<i>fraca</i>	<i>fraca</i>	FORTE	NR	<i>fraca</i>
24	FORTE	<i>fraca</i>	FORTE	FORTE	FORTE	FORTE
25	FORTE	FORTE	FORTE	<i>fraca</i>	FORTE	FORTE

Nota interpretativa: a redação das recomendações 19 e 20 foi alterada após o período de avaliação pelo painel de especialistas, não se apresentando por isso a gradação por estes conferida às mesmas.

RESERVAS QUALITATIVAS

A evidência sobre a qual se apoia esta NOC é de qualidade muito baixa a elevada.

No entanto, uma vez que os efeitos desejáveis das intervenções estudadas superam os seus efeitos indesejáveis ou as consequências da sua não aplicação, estas resultam em recomendações de elevada força.

BIBLIOGRAFIA

1. Guidelines for drug-assisted rehabilitation of drug addicts, Norway. Circular I-33/2001
2. Guidelines for psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence, World Health Organization, Geneva, 2009.
3. American Psychiatric Association. Mini DSM-IV-TR. 1.ed. Lisboa: Climepsi Editores; 2002
4. International Classification of Diseases 10, disponível em: www.who.int/classifications/icd/en
5. Darke S, Ross J, Mills KL, Williamson A, Havard A, Teesson M. Patterns of sustained heroin abstinence amongst longterm, dependent heroin users: 36 months findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Addict Behav.* 2007 Sep;32(9):1897-906. Epub 2007 Jan 23. PubMed PMID: 17289282.
6. Flynn PM, Joe GW, Broome KM, Simpson DD, Brown BS. Recovery from opioid addiction in DATOS. *J Subst Abuse Treat.* 2003 Oct;25(3):177-86. PubMed PMID: 14670523.
7. World Drug Report, United Nations Office on Drugs and Crime, 2011; disponível em www.unodc.org/unodc/en/dataand-analysis/WDR-2011.html.
8. Ferri M, Bo A. Best practice promotion. Treatment guidelines: the European perspective, International Society of Addiction Medicine 12th Meeting, Milan; 2010
9. Strain EC, Moody DE, Stoller KB, Walsh SL, Bigelow GE. Relative bioavailability of different buprenorphine formulations under chronic dosing conditions. *Drug Alcohol Depend.* 2004 Apr 9;74(1):37-43. PubMed PMID: 15072805.
10. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Public Statement on Levacetylmethadol (Orlaam): Life Threatening Cardiac Rhythm Disorders. London 1999 Dec 15; EMEA/38436/99
11. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD002208.
12. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD003409
13. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD002209.
14. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD002024.
15. Clark N, Lintzeris N, Gijssbers A, Whelan G, Dunlop A, Ritter A, Ling W. LAAM maintenance vs Methadone maintenance for heroin dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD002210.
16. Ling W, Charuvastra C, Collins JF, Batki S, Brown LS Jr, Kintaudi P, Wesson DR, McNicholas L, Tusel DJ, Malkerneker U, Renner JA Jr, Santos E, Casadonte P, Fye C, Stine S, Wang RI, Segal D. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction.* 1998 Apr;93(4):475-86.
17. Horspool MJ, Seivewright N, Armitage CJ, Mathers N. Posttreatment outcomes of Buprenorphine detoxification in community settings: a systematic review. *Eur Addict Res.* 2008;14(4):179-85. Epub 2008 Jun 27.
18. Ling W, Wesson DR. Clinical efficacy of Buprenorphine: comparisons to Methadone and Placebo. *Drug Alcohol Depend.* 2003 May 21;70(2 Suppl):S49-57.
19. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor RJ, Fry-Smith A, Day E, Lintzeris N, Roberts T, Burls A, Taylor RS. Methadone and Buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007 Mar;11(9):1-171, iii-iv.
20. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus Placebo or Methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD002207.
21. Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD002025.
22. Faredi A, Vayalapalli S, Casarella J, Amar R, Drexler K. Heroin antitraging medications: a systematic review. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2010 Nov;36(6):332-41. Epub 2010 Oct 19.
23. Castellés X, Kosten TR, Capellà D, Vidal X, Colom J, Casas M. Efficacy of opiate maintenance therapy and adjunctive interventions for opioid dependence with comorbid cocaine use disorders: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2009;35(5):339-49.

24. Kerr D, Dietze P, Kelly AM. Intranasal Naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. *Addiction*. 2008 Mar;103(3):379-86.
25. Kirchmayer U, Davoli M, Verster AD, Amato L, Ferri A, Perucci CA. A systematic review on the efficacy of Naltrexone maintenance treatment in opioid dependence. *Addiction*. 2002 Oct;97(10):1241-9.
26. Adi Y, Juarez-Garcia A, Wang D, Jowett S, Frew E, Day E, Bayliss S, Roberts T, Burls A. Oral Naltrexone as a treatment for relapse prevention in formerly opioid-dependent drug users: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007 Feb;11(6):iii-iv, 1-85.
27. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13;(4):CD001333.
28. Mannelli P, Peindl KS, Wu LT. Pharmacological enhancement of Naltrexone treatment for opioid dependence: a review. *Subst Abuse Rehabil*. 2011 Jun;2011(2):113-123.
29. Stoller KB, Bigelow GE, Walsh SL, Strain EC. Effects of Buprenorphine/Naloxone in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001 Mar;154(3):230-42.
30. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K, Collins J, Raisch D, Casadonte P, Goldsmith RJ, Ling W, Malkecker U, McNicholas L, Renner J, Stine S, Tusel D; Buprenorphine/Naloxone Collaborative Study Group. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of Buprenorphine and Naloxone. *NEngl J Med*. 2003 Sep 4;349(10):949-58.
31. Ling W, Amass L, Shoptaw S, Annon JJ, Hillhouse M, Babcock D, Brigham G, Harrer J, Reid M, Muir J, Buchan B, Orr D, Woody G, Krejci J, Ziedonis D; Buprenorphine Study Protocol Group. A multicenter randomized trial of Buprenorphine-Naloxone versus Clonidine for opioid detoxification: findings from the National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network. *Addiction*. 2005 Aug;100(8):1090-100.
32. Yokell MA, Zaller ND, Green TC, Rich JD. Buprenorphine and Buprenorphine/Naloxone diversion, misuse, and illicit use: an international review. *Curr Drug Abuse Rev*. 2011 Mar 1;4(1):28-41.
33. Curcio F, Franco T, Topa M, Baldassarre C; Gruppo Responsabili UO Sert T. Buprenorphine/Naloxone versus Methadone in opioid dependence: a longitudinal survey. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 Aug;15(8):871-4.
34. Gowing L, Ali R, White JM. Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD002022.
35. Gowing L, Farrell MF, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Aug 10;(8):CD004145.
36. Umbricht A, Hoover DR, Tucker MJ, Leslie JM, Chaisson RE, Preston KL. Opioid detoxification with Buprenorphine, Clonidine, or Methadone in hospitalized heroin-dependent patients with HIV infection. *Drug Alcohol Depend*. 2003 Apr 1;69(3):263-72.
37. Verrando R, Robaey G, Matheï C, Buntinx F. Methadone and buprenorphine maintenance therapies for patients with hepatitis C virus infected after intravenous drug use. *Acta Gastroenterol Belg*. 2005 Jan-Mar;68(1):81-5.
38. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, O'Grady KE, Selby P, Martin PR, Fischer G. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *N Engl J Med*. 2010 Dec 9;363(24):2320-31.
39. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD006318.
40. Johnson RE, Jones HE, Fischer G. Use of Buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug Alcohol Depend*. 2003 May 21;70(2 Suppl):S87-101.
41. Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug Alcohol Depend*. 2000 Feb 1;58(1-2):143-52.
42. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD004147.
43. Ashton H, Hassan Z. Best evidence topic report. Intranasal naloxone in suspected opioid overdose. *Emerg Med J*. 2006 Mar;23(3):221-3. R
44. Awgu E, Magura S, Rosenblum A. Heroin-dependent inmates' experiences with buprenorphine or

- methadone maintenance. *J Psychoactive Drugs*. 2010 Sep;42(3):339-46.
45. Baca CT, Grant KJ. Take-home naloxone to reduce heroin death. *Addiction*. 2005 Dec;100(12):1823-31.
 46. Barrie J, May G. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Diagnosis of drug overdose by rapid reversal with naloxone. *Emerg Med J*. 2006 Nov;23(11):874-5.
 47. Barrie J. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 3. Training and prescription of naloxone for personal use in overdose for opiate addicts. *Emerg Med J*. 2008 Oct;25(10):688-9.
 48. Bell JR, Butler B, Lawrance A, Batey R, Salmelainen P. Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2009 Sep 1;104(1-2):73-7.
 49. Carrieri MP, Amass L, Lucas GM, Vlahov D, Wodak A, Woody GE. Buprenorphine use: the international experience. *Clin Infect Dis*. 2006 Dec 15;43Suppl 4:S197-215.
 50. Chiang CN, Hawks RL. Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone. *Drug Alcohol Dep*. 2003 May 21;70(2 Suppl):S39-47.
 51. Darke S, Hall W. The distribution of naloxone to heroin users. *Addiction*. 1997 Sep;92(9):1195-9.
 52. Fiellin DA, Friedland GH, Gourevitch MN. Opioid dependence: rationale for and efficacy of existing and new treatments. *Clin Infect Dis*. 2006 Dec 15;43Suppl 4:S173-7.
 53. Goodman D. Buprenorphine for the treatment of perinatal opioid dependence: pharmacology and implications for antepartum, intrapartum, and postpartum care. *J Midwifery Womens Health*. 2011 May-Jun;56(3):240-7.
 54. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med*. 2000 Nov 2;343(18):1290-7.
 55. Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, O'Grady KE, Chisholm CA, Choo RE, Crocetti M, Dudas R, Harrow C, Huestis MA, Jansson LM, Lantz M, Lester BM, Milio L. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend*. 2005 Jul;79(1):1-10.
 56. Jones HE. Practical considerations for the clinical use of buprenorphine. *SciPractPerspect*. 2004 Aug; 2(2):4-20.
 57. Joseph H, Stancliff S, Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. *Mt Sinai J Med*. 2000 Oct-Nov;67(5-6):347-64.
 58. Kahan M, Srivastava A, Ordean A, Ciron S. Buprenorphine: new treatment of opioid addiction in primary care. *Can Fam Physician*. 2011 Mar; 57(3):281-9.
 59. Kaye AD, Gevirtz C, Bosscher HA, Duke JB, Frost EA, Richards TA, Fields AM. Ultrarapid opiate detoxification: a review. *Can J Anaesth*. 2003 Aug-Sep;50(7):663-71.
 60. Kleber HD. Methadone maintenance 4 decades later: thousands of lives saved but still controversial. *JAMA*. 2008 Nov 19;300(19):2303-5.
 61. Konijnenberg C, Melinder A. Prenatal exposure to methadone and buprenorphine: review of the potential effects on cognitive development. *Child Neuropsychol*. 2011 Sep;17(5):495-519. Epub 2011 Jun 24.
 62. Kornør H, Waal H. From opioid maintenance to abstinence: a literature review. *Drug Alcohol Rev*. 2005 May;24(3):267-74.
 63. Krupitsky E, Zvartau E, Woody G. Use of naltrexone to treat opioid addiction in a country in which methadone and buprenorphine are not available. *Curr Psychiatry Rep*. 2010 Oct;12(5):448-53.
 64. Krupitsky EM, Blokhina EA. Long-acting depot formulations of naltrexone for heroin dependence: a review. *Curr Opin Psychiatry*. 2010 May;23(3):210-4.
 65. Krupitsky EM, Zvartau EE, Masalov DV, Tsoi MV, Burakov AM, Egorova VY, Didenko TY, Romanova TN, Ivanova EB, Bespalov AY, Verbitskaya EV, Neznanov NG, Grinenko AY, O'Brien CP, Woody GE. Naltrexone for heroin dependence treatment in St. Petersburg, Russia. *J Subst Abuse Treat*. 2004 Jun;26(4):285-94.

66. Lobmaier P, Kornør H, Kunøe N, Bjørndal A. Sustained-release naltrexone for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD006140.
67. Loustauneau A, Auriacombe M, Daulouede JP, Tignol J. Is buprenorphine a potential alternative to methadone for treating pregnant drug users? Inventory of clinical data in the literature. *Ann Med Interne (Paris)*. 2002 Nov;153(7 Suppl):2S31-6.
68. Mammen K, Bell J. The clinical efficacy and abuse potential of combination buprenorphine-naloxone in the treatment of opioid dependence. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Oct;10(15):2537-44.
69. McCance-Katz EF, Sullivan LE, Nallani S. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. *Am J Addict*. 2010 Jan-Feb;19(1):4-16.
70. Mendelson J, Jones RT, Fernandez I, Welm S, Melby AK, Baggott MJ. Buprenorphine and naloxone interactions in opiate-dependent volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1996 Jul;60(1):105-14.
71. Mendelson J, Jones RT. Clinical and pharmacological evaluation of buprenorphine and naloxone combinations: why the 4:1 ratio for treatment? *Drug Alcohol Depend*. 2003 May 21;70(2 Suppl):S29-37.
72. Metzger DS, Woody GE, O'Brien CP. Drug treatment as HIV prevention: a research update. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Dec;55 Suppl 1:S32-6.
73. O'Connor PG, Kosten TR. Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques. *JAMA*. 1998 Jan 21;279(3):229-34.
74. Orman JS, Keating GM. Buprenorphine/naloxone: a review of its use in the treatment of opioid dependence. *Drugs*. 2009;69(5):577-607. doi: 10.2165/00003495-200969050-00006.
75. Orman JS, Keating GM. Spotlight on buprenorphine/naloxone in the treatment of opioid dependence. *CNS Drugs*. 2009 Oct;23(10):899-902. doi: 10.2165/11203740-000000000-00000.
76. Raisch DW, Fye CL, Boardman KD, Sather MR. Opioid dependence treatment, including buprenorphine/naloxone. *Ann Pharmacother*. 2002 Feb;36(2):312-21.
77. Simoens S, Matheson C, Bond C, Inkster K, Ludbrook A. The effectiveness of community maintenance with methadone or buprenorphine for treating opiate dependence. *Br J Gen Pract*. 2005 Feb;55(511):139-46.
78. Spire B, Lucas GM, Carrieri MP. Adherence to HIV treatment among IDUs and the role of opioid substitution treatment (OST). *Int J Drug Policy*. 2007 Aug;18(4):262-70. Epub 2007 Jan 26.
79. Sporer KA. Strategies for preventing heroin overdose. *BMJ*. 2003 Feb 22;326(7386):442-4.
80. Stotts AL, Dorrill CL, Kosten TR. Opioid dependence treatment: options in pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Aug;10(11):1727-40.
81. Sullivan LE, Fiellin DA. Buprenorphine: its role in preventing HIV transmission and improving the care of HIV-infected patients with opioid dependence. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 15;41(6):891-6. Epub 2005 Aug 10.
82. van Dorp EL, Yassen A, Dahan A. Naloxone treatment in opioid addiction: the risks and benefits. *Expert Opin Drug Saf*. 2007 Mar;6(2):125-32.
83. Gish EC, Miller JL, Honey BL, Johnson PN. Lofexidine, an α_2 -receptor agonist for opioid detoxification. *Ann Pharmacother*. 2010 Feb;44(2):343-51. Epub 2009 Dec 29.

ANEXOS

ANEXO A - CARACTERIZAÇÃO PORMENORIZADA DOS ESTUDOS COM METADONA

Estudo	Desenho	Estudos (n)	Doentes (n)	Patologia	Idade	Intervenção	Duração tratamento	Outcomes	Resultados / Conclusões	Efeitos Adversos	Qualidade Evidência (GRADE)
Faggiano 2003	RS com MA	ECA 11 EPC 10	ECA 2279 EPC 3715	DO (CID-10)	18-65 a	ECA: a) MET 1-39 mg/d b) MET 40-59 mg/d c) MET 60-109 mg/d d) MET > 110 mg/d EPC: a) dose baixa b) dose intermédia c) dose alta	ECA: 7-52 s EPC: 1-10 a	ECA: a) taxa de retenção b) uso de opióides autodeclarado c) abstinência de opióides em urianálise d) abstinência de cocaína em urianálise EPC: a) mortalidade por <i>overdose</i>	1. Doses de MET entre 60-100 mg/d são mais eficazes do que doses mais baixas na retenção de doentes e na redução do uso de heroína e cocaína durante o tratamento. 2. A definição da dose ideal é uma competência clínica subjetiva. Contudo, o clínico deve considerar estas conclusões em estratégias de tratamento.	- Risco do aumento do uso de cocaína. - Sem diferenças significativas nos efeitos adversos registados com as diferentes intervenções.	ECA: - 5 elevada - 5 moderada - 1 baixa EPC: - 2 baixa - 8 moderada
Amato 2005	RS com MA	ECA 20	1907	DO (CID-10)	18-70 a	a) METvs agonistas adrenérgicos n=952, 11 ECA b) METvs agonistas opióides n=312, 5 ECA (BUP, LAAM e propoxifeno) c) METvs ansiolíticos n=47, 2 ECA d) METvsPCB n=38, 2 ECA e) METvspaiduyangsheng n=580, 1 ECA	3-30 d	a) conclusão do tratamento por nº de participantes (n=890, 14 ECA) b) aceitação do tratamento quanto a duração e efeitos adversos c) utilização da substância primária de abuso (autodeclarada e em urianálise) d) participantes em abstinência no <i>follow-up</i> (n=97, 2 ECA)	1. Não houve diferenças clínicas entre a utilização de MET e outros fármacos, quanto à adesão terapêutica, RR e resultados no <i>follow-up</i> ; excetuase o PCB, com efeitos de abstinência mais graves e menor adesão terapêutica. 2. Os fármacos analisados são similares em termos de efetividade global, diferindo na sintomatologia registada. A comparação entre diferentes programas foi dificultada pela disparidade de métodos utilizados para sua avaliação. 3. Os estudos confirmam que o desmame lento com a substituição temporária de opióides de ação prolongada pode reduzir a gravidade da abstinência. Não obstante, a maioria dos doentes recidiva na utilização de heroína, o que se parece relacionar com um desmame prematuro (30 d).	LOF: - humor depressivo (n=2) CLON: - hipotensão ortostática (n=93) - hipotensão sistólica e bradicárdia (n=2) - perda de conhecimento (n=1) - letargia e adinamia MET: - hipotensão ortostática - bradicárdia - humor depressivo (n=2) - astenia, confusão, boca seca, sede, rubor GUAN: - astenia, confusão, boca seca, sede, rubor BUP: - hipotensão sistólica	Por <i>outcome</i> avaliado: a) elevada b) + c) + d) não avaliados
Mattick 2009	RS com MA	ECA 11	1969	DO (CID-10)	18-58 a	a) tratamento de manutenção opiácea com MET b) PCB c) tratamento de abstinência opiácea d) tratamento de reabilitação sem recurso a fármacos e) sem tratamento	9 s - 2 a	a) retenção em tratamento (n=1255, 7 ECA) b) uso de morfina por urianálise (n=1129, 6 ECA) c) atividade criminosa (n=363, 3 ECA) d) mortalidade (n=576, 4 ECA)	A MET parece ser significativamente mais eficaz do que os tratamentos não-farmacológicos na retenção dos participantes em tratamento e na supressão do uso de heroína (autodeclarada e por urianálise), mas não estatisticamente diferente em atividades criminosas ou mortalidade.	N/D	Por <i>outcome</i> avaliado: a) elevada b) elevada c) moderada d) moderada

ANEXO A - CARACTERIZAÇÃO PORMENORIZADA DOS ESTUDOS COM METADONA (cont.)

Estudo	Desenho	Estudos (n)	Doentes (n)	Patologia	Idade	Intervenção	Duração tratamento	Outcomes	Resultados / Conclusões	Efeitos Adversos	Qualidade Evidência (GRADE)
Gowing 2009	RS com MA	ECA 21	1631	DO (CID-10)	18-46 a	a) MET (n=438) b) CLONI (n=472) c) LOF (n=257) d) GUAN (n=196) e) PCB (n=268)	15-21 d	a) participantes com sintomatologia de abstinência grave (n=347, 4 ECA) b) duração do tratamento (n=311, 3 ECA) c) retenção em tratamento (n=399, 5 ECA) d) participantes com efeitos adversos (n=525, 7 ECA) e) desistência por efeitos adversos (n=153, 4 ECA) f) conclusão do tratamento (n=688, 10 ECA)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Não foram detetadas diferenças significativas na eficácia de regimes de tratamento com CLONI, LOF ou MET em doses de redução gradual, sendo contudo mais eficazes que o PCB. 2. A utilização de alfa-2-adrenérgicos permite menor tempo de tratamento face à MET em redução gradual. Contudo, as taxas de conclusão e sintomatologia de abstinência são semelhantes. 3. A MET associa-se a menos efeitos adversos do que a CLONI. 4. A LOF apresenta melhor perfil de segurança que a CLONI. 5. Não existe evidência suficiente para apoiar a utilização de GUAN nem acetato de guanabenz. 	<p>CLONI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hipotensão ortostática - sonolência (50% participantes) <p>sedação (2x mais que PCB)</p> <ul style="list-style-type: none"> - astenia - boca seca <p>LOF:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hipotensão ortostática - astenia - sonolência - insónia 	<p>Por outcome avaliado:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) moderada b) moderada c) baixa d) baixa e) moderada f) moderada
Clark 2002	RS com MA	ECA 15 EPC 3	1473	DO (CID-10)	25 a	a) LAAM b) MET	13-52 s	a) cessação de medicação atribuída (n=1454, 10 ECA) b) uso de heroína por urianálise (n=1262, 8 ECA) c) mortalidade (n=1515, 11 ECA) d) desistência devido aos efeitos adversos (n=940, 4 ECA)	<ol style="list-style-type: none"> 1. LAAM parece ser mais eficaz que a MET na redução do uso de heroína. Mais participantes tratados com LAAM cessaram a medicação durante os estudos, sendo transferidos para MET, pelo que o significado deste achado não é claro. 2. Não se observaram diferenças na segurança de administração de LAAM vs MET, embora não houvesse evidência suficiente quanto a efeitos adversos raros. 	N/D	moderada

ANEXO B - CARACTERIZAÇÃO PORMENORIZADA DOS ESTUDOS COM BUPRENORFINA

Estudo	Desenho	Estudos (n)	Doentes (n)	Patologia	Idade	Intervenção	Duração tratamento	Outcomes	Resultados / Conclusões	Efeitos Adversos	Qualidade Evidência (GRADE)
Ling 1998	ECA	N/Ap	736	DO (CID-10)	36 a	a) BUP 1 mg/d b) BUP 4 mg/d c) BUP 8 mg/d d) BUP 16 mg/d	16 s	a) retenção em tratamento b) uso de opiáceos ilícitos por urianálise c) craving de opiáceos d) avaliação global por participantes e pessoal de saúde	<p>1. Os achados apoiam a segurança e eficácia da BUP e indiciam que a administração de uma dose adequada deste fármaco seja uma adição pertinente à farmacoterapia.</p> <p>2. Os resultados apoiam a eficácia superior da dosagem de 8 mg/d de BUP face à dosagem de 1 mg/d.</p> <p>3. A dosagem de 16 mg/d aparenta demonstrar resultados superiores face à dosagem de 8 mg/d, sem que no entanto essa diferença seja estatisticamente significativa.</p>	<p><i>Major</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - depressão por eventos cardiovasculares (n=51) - elevação das provas de função hepática (n=14) <p><i>Minor, dose-independente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - cefaleias (31%) - insónia (25.8%) - queixas álgicas (25.1%) - síndrome de abstinência (23.9%) - infeções (21.5%) <p><i>Minor, dose-dependente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - obstipação (grupo 8 mg/d) - diarreia (grupo 1 mg/d) 	moderada
Horspool 2008	RS	ECA 5	613	DO (CID-10)	29 a	a) BUP n=399 b) CLONI n=56 c) LOF n=103 d) BUP após MET n=55 e) NALTRE como opção pós tratamento	5-112 d	a) retenção em tratamento b) conclusão do tratamento c) uso de opiáceos ilícitos por urianálise d) sintomatologia de abstinência	<p>1. A BUP é um medicamento adequado para o tratamento da DO, contudo não conduz a maiores taxas de abstinência após a cessação terapêutica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - cefaleias - náuseas - vómitos - obstipação - sudorese - xerostomia - perturbações do sono - alterações de humor - alterações sensitivas - icterícia n=1 - aborto espontâneo n=1 	baixa

ANEXO C - CARACTERIZAÇÃO PORMENORIZADA DOS ESTUDOS COM METADONA vs BUPRENORFINA

Estudo	Desenho	Estudos (n)	Doentes (n)	Patologia	Idade	Intervenção	Duração tratamento	Outcomes	Resultados / Conclusões	Efeitos Adversos	Qualidade Evidência (GRADE)
Ling 2003	RS	ECA 8	2122	DO (CID-10)	18-65 a	a) Tratamento de manutenção opiácea com METvsBUP n=1085,7 ECA b) Tratamento de abstinência com METvsBUP n=45, 1ECA b) Tratamento de manutenção opiácea com BUPvsPCB n=992, 3ECA	a) 17-48 s b) 13 s c) 2-16 s	a) retenção em tratamento b) uso de opiáceos ilícitos por urianálise c) uso de opiáceos ilícitos relatado pelo próprio d) relato de efeitos adversos e) sintomatologia de abstinência	1. Os estudos analisados confirmam a eficácia da terapêutica com BUP isoladamente e em comparação com a MET. 2. Descrevem-se poucos efeitos adversos graves, atestando o alto perfil de segurança da BUP.	N/D	N/D
Connoc k2007	RS com MA	RS 31 ECA 27	138.800	DO (CID-10)	29-33 a	a) Tratamento de manutenção opiácea com METvs PCB, n=133.860, 1RS, 1ECA b) Tratamento de manutenção opiácea com BUPvs PCB, n=23.764, 1IRS, 3ECA c) Tratamento de manutenção opiácea com METvsBUP, n=24.304, 12RS, 3ECA	13-26 s	a) uso de drogas opiáceas ilícitas em urianálise b) retenção em tratamento c) compliance com a dose recomendada d) qualidade de vida e) relato de efeitos adversos f) mortalidade	1. Tanto o tratamento de manutenção com MET como com BUP são clinicamente mais eficazes e custo-efetivos do que a não-aplicação de terapêutica farmacológica em dependentes opiáceos. 2. Em comparação direta, o tratamento de manutenção com MET em dosagens flexíveis apresenta maior eficácia na retenção de indivíduos em tratamento que o tratamento de manutenção com BUP e associa-se a maiores ganhos em saúde e menores custos financeiros. 3. Estes achados necessitam de enquadramento com a experiência dos clínicos na utilização de BUP, os putativos riscos superiores de mortalidade do tratamento de manutenção com MET e a preferência individual dos dependentes opiáceos. 4. São necessários novos estudos acerca da segurança e efetividade do tratamento de manutenção com MET e BUP, particularmente no que concerne mortalidade e interações medicamentosas.	BUP - diminuição da função hepática - cefaleias - insónia ou sonolência - náuseas ou vômitos - obstipação - astenia - ansiedade e depressão - boca seca - sintomas de abstinência	moderada a levada

ANEXO C - CARACTERIZAÇÃO PORMENORIZADA DOS ESTUDOS COM METADONA vs BUPRENORFINA (cont.)

Estudo	Desenho	Estudos (n)	Doentes (n)	Patologia	Idade	Intervenção	Duração tratamento	Outcomes	Resultados / Conclusões	Efeitos Adversos	Qualidade Evidência (GRADE)
Mattick 2008	RS com MA	ECA 25	4497	DO (CID-10)	30 a	a) BUPvsMET, 17 ECA b) BUPvs PCB, 8 ECA	2-52 s	a) retenção em tratamento (n=1068, 8 ECA) b) uso de MORF por urianálise (n=837, 6 ECA) c) uso de heroína relatado pelo próprio (n=420, 3 ECA) d) uso de cocaína por urianálise (n=779, 5 ECA) e) uso de benzodépinas por urianálise (n=669, 4 ECA) f) atividade criminosa relatada pelo próprio (n=212, 1 ECA)	1. A BUP constituiu uma intervenção terapêutica eficaz no tratamento de manutenção opiácea, mas é menos eficaz do que MET administrada em doses adequadas. 2. A BUP demonstra resultados superiores ao PCB na retenção de indivíduos em tratamento com doses baixas, médias e elevadas; contudo, só é superior ao PCB na abstinência de opiáceos com doses médias e elevadas. 3. A BUP demonstra resultados inferiores à MET na retenção de indivíduos em tratamento com doses flexíveis; contudo, não apresenta diferença na abstinência de opiáceos nos indivíduos que se mantêm em tratamento. 4. Doses baixas de MET apresentam maior probabilidade de reter indivíduos em tratamento que doses baixas de BUP. 5. Doses médias de BUP não apresentam maior probabilidade de reter indivíduos em tratamento que doses baixas de MET, mas podem suprimir o consumo de heroína mais eficazmente. 6. Doses médios de BUP não apresentam vantagens sobre doses médias de MET na retenção de indivíduos em tratamento, e são mesmo inferiores na supressão do consumo de heroína.	N/D	elevada
Gowing 2009	RS com MA	ECA 22	1736	DO (CID-10)	17-47 a	a) BUP vs MET em doses de redução gradual, ECA 5 b) BUP vs CLONI/LOF, ECA 12 c) BUP vs OXA, ECA 1 d) BUP em diferentes doses de redução, ECA 5 e) BUP em diferentes doses iniciais, ECA 1	a) 10-21 d b) 3-13 d c) 17 d d) 60 d e) 5 d	a) score de sintomatologia de abstinência (n=432, 4 ECA) b) score de sintomatologia de abstinência relatada pelo indivíduo (n=452, 2ECA) c) duração média do tratamento (n=558, 4 ECA) d) relatos de efeitos adversos (n=458, 2 ECA) e) desistência devido aos efeitos adversos (n=134, 3 ECA) f) conclusão do tratamento (n=1206, 10 ECA)	1. A BUP é mais eficaz do que a CLONI e a LOF na gestão da abstenção de opiáceos. 2. A BUP pode apresentar vantagens sobre a MET em contextos de internamento, em termos de rápida resolução dos sintomas de abstinência e em taxas superiores de conclusão de tratamento.	CLONI - sedação - hipotensão	Por outcome avaliado a) moderada b) moderada c) moderada d) baixa e) moderada f) elevada

ANEXO C - CARACTERIZAÇÃO PORMENORIZADA DOS ESTUDOS COM METADONA vs BUPRENORFINA (cont.)

Estudo	Desenho	Estudos (n)	Doentes (n)	Patologia	Idade	Intervenção	Duração tratamento	Outcomes	Resultados / Conclusões	Efeitos Adversos	Qualidade Evidência (GRADE)
Fareed 2010	RS com MA	ECA 12	1449	DO (CID-10)	N/D	a) BUP 1/2/4/8/16 mg ECA5 b) NALTRE ECA2 c) rapamicina 5/2,5 mg ECA1 d) tetrodotoxina 10 µg ECA1 e) probufina f) miamantina ECA1 g) haloperidol 2mg ECA1 h) placebo	< 6 meses	efeitos objetivos e/ou subjetivos da terapêutica com: a) agonistas opiáceos ECA 12 b) antagonistas opiáceos ECA 2 c) antagonistas da dopamina ECA1 d) terapêuticas experimentais ECA 3	1. Em doses superiores a 8 mg/d, a BUP é um tratamento apropriado e prático para a gestão do <i>craving</i> de opiáceos em indivíduos sob tratamento de manutenção opiácea prolongado. 2. São necessários estudos com metodologias mais rigorosas para averiguar o efeito da BUP no <i>craving</i> de heroína. 3. São necessários mais estudos para comparação direta entre BUP e MET nos efeitos no <i>craving</i> de heroína.	N/D	baixa
Castells 2009	RS com MA	ECA 37	3029	DO (CID-10)	32-43	a) tratamento de manutenção com MET b) tratamento de manutenção com BUP c) PSICO	N/D	a) retenção em tratamento b) uso de opiáceos ilícitos por urianálise c) atividade criminosa d) funcionamento psicossocial	1. Doses elevadas de fármacos na terapia de manutenção opiácea parecem ser mais eficazes que doses reduzidas para a manutenção da abstinência de heroína e devem ser preferidos na decisão terapêutica. 2. Em doses equivalentes, a MET é mais eficaz que a BUP no tratamento da dependência de cocaína e de heroína. 3. Foi conseguida uma melhoria na abstinência prolongada de cocaína com administração de agonistas dopaminérgicos indiretos e PSICO. 4. A dependência dupla de opiáceos e cocaína pode ser tratada eficazmente com tratamento de manutenção com agonistas opiáceos em conjunto com medidas de suporte terapêutico, como PSICO.	N/D	moderada

ANEXO D - CARACTERIZAÇÃO PORMENORIZADA DOS ESTUDOS COM NALOXONA

Estudo	Desenho	Estudos (n)	Doentes (n)	Patologia	Idade	Intervenção	Duração tratamento	Outcomes	Resultados / Conclusões	Efeitos Adversos	Qualidade Evidência (GRADE)
Kerr 2008	RS com MA	ECA 2 EC 1 CS 3 EO 1	487	DO (CID-10)	N/D	a) NALO IN b) NALOIV c) NALOIM	4 h	a) resposta ao fármaco b) sintomatologia de abstinência c) sinais vitais	<p>1. Não existe atualmente evidência suficiente para apoiar a utilização de NALO intranasal como primeira linha de intervenção no tratamento da overdose de heroína no ambiente pré-hospitalar por pessoal paramédico.</p> <p>2. São necessários mais estudos para confirmar a efetividade clínica, segurança e utilidade da NALO intranasal. Caso se prove a sua efetividade, a via de administração intranasal pode revelar-se útil para administração em contexto comunitário, uma vez que reduz o risco de acidentes com agulhas numa população com risco aumentado de transmissão sanguínea de patógenos.</p> <p>3. A NALO não é atualmente fabricada numa forma ideal de administração.</p>	<p><i>Major</i> (0.3-1.6%) -convulsões -edema pulmonar -assistolia -paragem cardíaca</p> <p><i>Minor</i> -confusão -cefaleias -náuseas/vómitos -agressividade -taquicárdia -sudação -tremor</p>	baixa

ANEXO E - CARACTERIZAÇÃO PORMENORIZADA DOS ESTUDOS COM NALTREXONA

Estudo	Desenho	Estudos (n)	Doentes (n)	Patologia	Idade	Intervenção	Duração tratamento	Outcomes	Resultados / Conclusões	Efeitos Adversos	Qualidade Evidência (GRADE)
Kirchmayer 2002	RS com MA	ECA 11	707	DO (CID-10)	N/D	a) NALTRE, n=237 b) NALTRE e PSICO, n=101 c) PSICO, n=93 d) MET ou CICLA, n=40 e) PCB, n=102	10-365 d	a) retenção em tratamento b) consumo de heroína por urianálise c) efeitos adversos d) comportamento social e) detenção por atividade criminosa f) manifestações de <i>craving</i>	<ol style="list-style-type: none"> Os <i>outcomes</i> favorecem ligeiramente os grupos tratados com NALTRE, mas não de forma significativa. A utilização de NALTRE em conjunto com terapia comportamental diminuiu significativamente a probabilidade de detenção. É difícil fazer a análise quantitativa dos dados devido à heterogeneidade dos estudos incluídos. Na literatura existente não existe evidência que justifique a utilização de NALTRE no tratamento de manutenção da DO. 	N/D	baixa
Ad 2007	RS com MA	ECA 13	940	DO (CID-10)	20-35 a	a) NALTREPO b) CLONI c) CICLA d) PCB e) PSICO	43-103 d	a) abstinência de consumo de drogas ilícitas b) morbilidade relacionada com os fármacos c) mortalidade relacionada com os fármacos d) qualidade de vida e) retenção em tratamento f) atividade criminal e detenção g) duração do tratamento h) efeitos adversos	<ol style="list-style-type: none"> Após a abstinência bem-sucedida de opiáceos ilícitos, pode ser administrada NALTRE por via oral, de forma crónica, para prevenção de efeitos opiáceos. A NALTRE parece auxiliar benéficamente exdependentes de opiáceos a permanecerem abstinentes, embora a qualidade da evidência seja fraca e heterogênea. A qualidade limitada e extensão dos estudos impediu a análise de subgrupos suscetíveis de beneficiar de administração de NALTRE. A NALTRE oral é pouco utilizado na prática clínica no Reino Unido, o que parece ser apropriado, devido à inexistência de evidência suficiente que apoie a sua implementação alargada. 	NALTRE - arrepios de frio	baixa a moderada

ANEXO E - CARACTERIZAÇÃO PORMENORIZADA DOS ESTUDOS COM NALTREXONA (cont.)

Estudo	Desenho	Estudos (n)	Doentes (n)	Patologia	Idade	Intervenção	Duração tratamento	Outcomes	Resultados / Conclusões	Efeitos Adversos	Qualidade Evidência (GRADE)
Minozzi 2011	RS com MA	ECA 13	1158	DO (CID-10)	22-39 a	a) NALTRE vs PCB, n=891, 13 ECA b) NALTRE vs PSICO, n=58, 1 ECA c) NALTRE + PSICO vs benzodzepinas + PSICO, n=140, 1 ECA d) NALTRE + PSICO vs BUP + PSICO, n=87, 1 ECA	1-10 m	a) retenção em tratamento em abstinência (n=393, 6 ECA) b) abstinência em seguimento (n=116, 3 ECA) c) efeitos adversos (n=159, 4 ECA)	<ol style="list-style-type: none"> No que diz respeito ao número de participantes detidos por atividade criminosa, os achados indicam que a NALTRE de administração oral não demonstrou melhores resultados que tratamento com PCB ou nenhum agente farmacológico. Quando comparada com outros tratamentos farmacológicos, tais como benzodzepinas ou BUP, a NALTRE de administração oral não apresenta diferenças estatisticamente significativas. Contudo, a percentagem de indivíduos retidos em tratamento nos estudos analisados é baixa (28%). Conclui-se que os estudos conduzidos não permitem uma avaliação adequada do tratamento da DO com NALTRE de administração oral. Assim, não se pode considerar que a superioridade do tratamento de manutenção com NALTRE face a outras formas de tratamento esteja demonstrada cientificamente. 	<p>NALTRE</p> <ul style="list-style-type: none"> - insónia - crise de ansiedade - hiperexcitabilidade 	baixa a moderada
Mannelli 2011	RS	ECA 12	1314	DO (CID-10)	N/D	a) NALTREPO vs implante, n=316, 3 ECA b) NALTRE PO vs IV, n=421, 3 ECA c) NALTRE + FLUOX, n=503, 4 ECA d) NALTRE + LOF, n=18, 1 ECA e) NALTRE + PRAZ, n=56, 1 ECA	a) 6 m b) 2-6 m c) 6-12 m d) 2 m e) 6 m	a) retenção em tratamento b) uso de opiáceos ilícitos por urianálise c) efeitos adversos	<ol style="list-style-type: none"> Têm sido encontradas melhorias na retenção em tratamento em estudos com formulações de NALTRE de libertação prolongada. Investigações preliminares têm colhido resultados positivos quanto à utilização de NALTRE em combinação com FLUOX, LOF e PRAZ. A evidência atual indica que são necessários mais estudos de efetividade e segurança sobre formulações de NALTRE de libertação prolongada. A pesquisa suplementar comparativa da administração oral de NALTRE vs formulações de libertação prolongada irá permitir caracterizar o seu papel no tratamento da DO. 	<p>NALTRE</p> <ul style="list-style-type: none"> - elevação das transaminases - náuseas - vômitos - cefaleias - fadiga - câibras - dor - infeção - dermatite atópica 	N/D

ANEXO F - CARACTERIZAÇÃO PORMENORIZADA DOS ESTUDOS COM BUPRENORFINA + NALOXONA

Estudo	Desenho	Estudos (n)	Doentes (n)	Patologia	Idade	Intervenção	Duração tratamento	Outcomes	Resultados / Conclusões	Efeitos Adversos	Qualidade Evidência (GRADE)
Stoller 2001	ECA	N/A	8	DO (CID-10)	18-55 a	a) BUP b) SUBOX IM c) SUBOX SL	10 s	a) resposta ao fármaco b) sintomatologia de abstinência c) sinais vitais d) realização de tarefas psicomotoras/cognitivas	1. A administração de BUP+NALO por via intramuscular precipita sintomatologia de abstinência em dependentes opiáceos; como tal, quando administrado pela via descrita, apresenta um baixo potencial de abuso nesta população. 2. A administração de BUP+NALO por via sublingual é bem tolerada em dependentes opiáceos, não demonstrando efeitos adversos nem alto potencial de abuso.	-irritabilidade -arrepios -sudorese -dores articulares -prurido	N/D
Fudala 2003	ECA	N/A	326	DO (CID-10)	18-59 a	a) BUP+NALO b) BUP c) PCB	4 s	a) consumo de opiáceos por urianálise b) manifestações de craving autodeclaradas	1. O tratamento da DO com BUP+NALO ou BUP em monoterapia é seguro e reduz o risco do uso de opiáceos ilícitos e de craving em dependentes de opiáceos sujeitos a tratamento em ambiente hospitalar.	BUP+NALO: -cefaleias (36%) -insónia (14%) -náuseas (15%) -vómitos (8%) -sudorese (14%) -arrepios (8%) -dor generalizada (25%) -dor abdominal (11%) -dor lombar (4%) -rinite (5%) -obstipação (12%) -drréia (4%) -astenia (7%)	N/D
Ling 2005	ECA	N/A	326	DO (CID-10)	18-59 a	a) BUP+NALO em ambulatório b) BUP+NALO em ambiente controlado c) CLONI em ambulatório d) CLONI em ambiente controlado	13 d	a) retenção em tratamento b) uso de opiáceos por urianálise c) relato de efeitos adversos d) sintomatologia de abstinência e) manifestações de craving autodeclaradas	1. O tratamento da DO com BUP+NALO apresenta pelo menos 3.5 vezes maior eficácia que com CLONI, e ainda menor sintomatologia adversa que esta. 2. A evidência apoia os benefícios do tratamento da DO com BUP+NALO e demonstra a importância dos estudos clínicos em contexto comunitário.	-vómitos -náusea	N/D

ANEXO F - CARACTERIZAÇÃO PORMENORIZADA DOS ESTUDOS COM BUPRENORFINA + NALOXONA (cont.)

Estudo	Desenho	Estudos (n)	Doentes (n)	Patologia	Idade	Intervenção	Duração tratamento	Outcomes	Resultados / Conclusões	Efeitos Adversos	Qualidade Evidência (GRADE)
Yokell 2011	R	N/A	N/D	DO (CID-10)	N/D	a) BUP b) BUP+NALO	N/D	a) potencial de abuso b) riscos médicos	1. O tratamento da DO com BUP e BUP+NALO é clinicamente seguro e eficaz. 2. Devem ser empreendidos esforços para assegurar a acessibilidade a programas de tratamento com estes fármacos como opção para todos os dependentes de opiáceos.	N/D	baixa
Curcio 2011	EL	N/A	3812	DO (CID-10)	N/D	a) tratamento com MET b) tratamento inicial com BUP, substituído por BUP+NALO	1 a	a) retenção em tratamento b) uso de opiáceos por urianálise c) funcionamento social/educacional	1. Os dados sugerem que o tratamento da DO com BUP+NALO apresenta eficácia semelhante ao tratamento com MET e associa-se a melhorias no funcionamento social, educativo e nas condições toxicológicas, quando comparado com MET.	N/D	moderada

ANEXO G - CARACTERIZAÇÃO PORMENORIZADA DOS ESTUDOS COM DESINTOXICAÇÃO ULTRARRÁPIDA

Estudo	Desenho	Estudos (n)	Doentes (n)	Patologia	Idade	Intervenção	Duração tratamento	Outcomes	Resultados / Conclusões	Efeitos Adversos	Qualidade Evidência (GRADE)
Gowing 2010	RS com MA	ECA 8 EPC 1	1109	DO (CID-10)	33-36 a	a) sedação profunda e administração de antagonista opióico (NALO, NALTRE, NALM) b) sedação leve e administração de antagonista opióico (NALO, NALTRE, NALM) c) MET em doses de redução gradual d) agonistas adrenérgicos e) BUP f) Medicação sintomática g) PCB	0,5-22 h	a) abstinência opióica b) tratamento de manutenção com NALTRE, comparado com clonidina c) tratamento de manutenção com NALTRE, comparado com BUP d) retenção em tratamento de manutenção com NALTRE, comparado com MET em redução gradual e) retenção em tratamento de manutenção com NALTRE, comparado com CLONI f) retenção em tratamento de manutenção com NALTRE, comparado com BUP h) participantes com efeitos adversos Em cada item: - intensidade e duração da síndrome de abstinência - duração do tratamento; - natureza e incidência de efeitos adversos; - conclusão de tratamento;	1. O tratamento de abstinência induzido por antagonistas opióicos é mais intenso mas menos prolongado que o tratamento de abstinência com doses progressivamente menores de MET. 2. É possível atingir doses de NALTRE suficientes para bloquear os efeitos de opióides mais rapidamente com tratamento de abstinência por antagonistas opióicos do que com tratamento de abstinência por CLONI ou medicação sintomática. 3. O nível de sedação não afeta a intensidade e duração da síndrome de abstinência. Contudo, a duração da anestesia pode influenciar a gravidade dos sintomas. 4. O risco de efeitos adversos é significativamente superior com sedação profunda do que com a sedação leve e, provavelmente, com outros tipos de tratamento de abstinência. 5. Quando comparada com a sedação leve, a sedação profunda não apresenta benefícios adicionais em termos de controlo sintomatológico da síndrome de abstinência ou da taxa de adesão ao tratamento de manutenção de NALTRE. 6. Dado que os efeitos adversos são potencialmente fatais, não se recomenda a aplicação de tratamento de abstinência induzido por sedação profunda ou anestesia. 7. O elevado custo das abordagens anestésicas, tanto em termos financeiros como do ponto de vista da utilização de recursos, indica que esta forma de tratamento não deve ser eleita.	NALO - desidratação por dejeções volumosas CLONI - sedação - hipotensão Técnica Anestésica - pneumonia de aspiração (n=3) - depressão respiratória (n=6) - convulsões - edema pulmonar pósex tubação (n=1) - episódios misto e ideação suicida 5 ds pós-recobro (n=1) - cetoacidose diabética 2 ds pós-recobro (n=1) - taquicárdia (n=6) - febre (n=7) - trombose da veia subclávia (n=1) - prolongamento do segmento QT	Por <i>outcome</i> avaliado: a) baixa b) moderada c) moderada d) baixa e) moderada f) moderada h) moderada

ANEXO H - CARACTERIZAÇÃO PORMENORIZADA DOS ESTUDOS EM SUBGRUPOS: VIH+

Estudo	Desenho	Estudos (n)	Doentes (n)	Patologia	Idade	Intervenção	Duração tratamento	Outcomes	Resultados / Conclusões	Efeitos Adversos	Qualidade Evidência (GRADE)
Gowing 2011	RS	ECA 2 EO 32 ET 4	12.400	DO em utilizadores de drogas injetáveis	N/A	a) BUP(2) b) BUP ou MET (3) c) BUP/MET/LAAM(1) d) MET (32)	N/A	Comportamentos de risco: - utilização de material infetado -relações sexuais desprotegidas	1. Tratamento com BUP e MET reduz significativamente os comportamentos associados à utilização de material infetado, mas apresenta menor efeito nos comportamentos de risco sexuais.	N/A	moderada
Umbricht 2003	ECA, duplamente cego	N/A	n total 55: BUP 21 CLONI 16 MET 18	Dependência de heroína em indivíduos VIH+	39.7 a	Tratamento 3º d: - BUP 3.6 + 2.4 + 1.8mg, IM - CLONI 0.8 + 0.4 + 0.3mg, PO - MET 30 + 20 + 10mg, PO Tratamento 4º d: - Cloni N/D mg, TD	4 d	a) Avaliação de dor (VAS, <i>ThePain Faces cards</i>) b) Sintomas abstinência opiácea (OOWS, SOWS)	1. Scores de abstinência diminuíram em todos os grupos de estudo (↓ 5.6 unidades OOWS; ↓ 4.8 unidades SOWS, $p<0.001$). 2. Não houve diferenças estatisticamente significativas na diminuição da intensidade da dor entre os 3 grupos.	N/A	baixa

ANEXO I - CARACTERIZAÇÃO PORMENORIZADA DOS ESTUDOS EM SUBGRUPOS: VHC+

Estudo	Desenho	Estudos (n)	Doentes (n)	Patologia	Idade	Intervenção	Duração tratamento	Outcomes	Resultados / Conclusões	Efeitos Adversos	Qualidade Evidência (GRADE)
Verrando 2005	RN	N/Ap	N/Ap	DO em indivíduos VHC+	N/Ap	N/Ap	N/Ap	N/Ap	<ol style="list-style-type: none"> 1. A MET e a BUP não interferem com o efeito do interferão e da ribavirina durante o tratamento da hepatite C crónica. 2. Pode ser necessário aumentar a dose de MET durante o tratamento com interferão. 	N/Ap	Muito baixa

ANEXO J - CARACTERIZAÇÃO PORMENORIZADA DOS ESTUDOS EM SUBGRUPOS: GRÁVIDAS

Estudo	Desenho	Estudos (n)	Doentes (n)	Patologia	Idade	Intervenção	Duração tratamento	Outcomes	Resultados / Conclusões	Efeitos Adversos	Qualidade Evidência (GRADE)
Jones 2010	ECA duplamente cego	N/A	131	Grávidas dependentes de opiáceos	18-41 a	a) MET, n=73 b) BUP, n=58	10-34 s	<p>Neonatais primários: tratamento para SAN, gradação máxima SAN, quantidade de morfina para tratamento SAN, duração de internamento, perímetro cefálico</p> <p>Neonatais secundários: duração de tratamento, peso e comprimento ao nascer, parto pré-termo, idade ao nascer, APGAR</p> <p>Maternos secundários: distocia, variação ponderal, apresentação fetal, anestesia durante parto, complicações no parto, uso de opiáceos em urianálise, montante ganho por testes negativos, desistência do tratamento, seguimento obstétrico</p>	<p>1. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre BUP e MET na percentagem de R-N que necessitou de tratamento para SAN, na gradação máxima registada de SAN, nem no perímetro cefálico.</p> <p>2. Houve diferenças estatisticamente significativas na quantidade de MORF necessária para tratamento da SAN, na duração de internamento e na duração de tratamento: R-N expostos a BUP necessitaram de 89% menos Morfina, 43% menos tempo de internamento hospitalar e 58% menos tempo de tratamento para SAN que os expostos a MET.</p> <p>3. Não houve diferenças significativas nos <i>outcomes</i> maternos avaliados.</p> <p>4. Os resultados apolam a segurança e utilidade de MET e BUP no tratamento da DO em grávidas, e demonstram uma redução clinicamente significativa na severidade da SAN em R-N expostos a BUP, comparativamente com MET.</p> <p>5. Os benefícios da administração de BUP na redução da severidade da SAN em R-N sugerem que deva ser considerada como tratamento de primeira linha na gravidez, mediante avaliação da <i>compliance</i> com o tratamento.</p>	<p>MET:</p> <ul style="list-style-type: none"> - maternos severos 16% - maternos moderados 93% - neonatais severos 8% - neonatais moderados 47% <p>BUP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - maternos severos 9% - maternos moderados 77% - neonatais severos 2% - neonatais moderados 50% 	moderada
Minozzi 2008	RS com MA	ECA 3	96	Grávidas dependentes de opiáceos	27.3 a	a) MET 40-10mg/dvsBUP 8- 24mg/d, 2 ECA b) MET dose 53.48mg vs MORF oral Lenta 300.43mg, 1 ECA	16.3 s	<p>Maternas Primários: taxa de abandonos, número de mulheres a consumirem heroína no final da intervenção, número de mulheres a consumirem heroína no final do seguimento (após parto)</p> <p>Maternas Secundários: qualquer problema na gravidez, consumo nicotínico, consumo outras substâncias, efeitos adversos (mãe e recém-nascido).</p> <p>R-N peso ao nascer, Apgar, SAN, Mortalidade pre e neo-natal</p>	<p>Grávidas:</p> <p>1. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre BUP e MET na taxa de abandonos RR 1.00 (95% IC 0.41-2.44).</p> <p>2. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre BUP e MET no consumo da substância primária 2.50 (95% IC 0.11-54.87).</p> <p>3. MORF oral mostrou-se superior comparativamente à MET na abstinência do consumo de heroína RR 2.40 (95% IC 1.00-5.77).</p> <p>R-N:</p> <p>1. Num ECA apenas, a BUP foi melhor do que MET no peso ao nascer [-530 g (95% IC -662-397)].</p> <p>2. Não houve diferenças significativas no Apgar entre os ECA comparando BUP vs MET.</p> <p>3. Não houve diferenças significativas no SAN entre os ECA comparando BUP vs MET.</p> <p>4. Não houve diferenças significativas no peso ao nascer e na duração média de SAN nos ECA comparando MET vs MORF oral Lenta.</p>	N/A	baixa

ANEXO J - CARACTERIZAÇÃO PORMENORIZADA DOS ESTUDOS EM SUBGRUPOS: GRÁVIDAS (cont.)

Estudo	Desenho	Estudos (n)	Doentes (n)	Patologia	Idade	Intervenção	Duração tratamento	Outcomes	Resultados / Conclusões	Efeitos Adversos	Qualidade Evidência (GRADE)
Johnson 2003	RS	n total: 15 DC 10 EP 3 EA 2	309 R-N	Grávidas dependentes de opiáceos	N/A	DC: - BUP: 0,8-1,5mg/d SL - BUP: 1-10mg/d sl - BUP: 4mg/d SL - BUP: 4-8mg/d SL - BUP: 0,4-0,8mg/d SL - BUP: 2mg/d SL - BUP: 2 ou 4mg/d SL - BUP: 8mg/d SL - BUP: 16mg/d SL - BUP: N/D EP: - BUP vs MET: N/D - BUP vs MET: N/D - BUP: 8-10 e 6-12mg/d SL <i>Open-label:</i> - BUP: 10mg/d SL - BUP: 8-12mg/d SL	N/A	SAN	1. Elevada variação dosagem de BUP utilizada. 2. Gravidezes com progressão normal e baixa taxa de prematuridade. 3. Ratio BUP plasma:BUP leite materno parece ser 1:1. 4. SAN em 62% R-N. 5. Dos 62% SAN, 48% com necessidade de tratamento. 6. Aparecimento SAN em 12-48 h. 7. Desaparecimento SAN em 120-168h.	N/A	Muito baixa