

5

Interacções medicamentosas entre a metadona e os anti-retrovirais

SARA OLIVEIRA, LIMA MONTEIRO, TORRES FREIXO, ÂNGELA VENÂNCIO*

Artigo recebido em 17/08/10; versão final aceite em 16/10/10.

RESUMO

A metadona constitui, desde 1965, uma alternativa incontornável no tratamento da dependência de opiáceos.

Entre os utilizadores de drogas injectáveis (UDI), os indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) constituem uma população particularmente vulnerável. Apesar de o tratamento com anti-retrovirais em UDI ser possível e eficaz, vários factores podem afectar negativamente o tratamento, nomeadamente a fraca adesão à terapia, as potenciais interacções medicamentosas entre anti-retrovirais, substituto opiáceo e drogas ilícitas, os efeitos adversos e o acesso limitado e frequentemente atrasado ao tratamento anti-retroviral. Em contrapartida, o tratamento da dependência de opiáceos tem sido associado a uma diminuição dos comportamentos de risco relacionados com o VIH.

As interacções medicamentosas entre a metadona e os anti-retrovirais podem potenciar os efeitos tóxicos dos fármacos, diminuir a eficácia dos anti-retrovirais ou desencadear sintomas de privação opiácea, com consequente recaída no consumo de substâncias ilícitas e abandono da terapêutica.

Dada a actualidade do tema, os autores propuseram-se fazer uma revisão da literatura no que respeita às interacções medicamentosas entre a metadona e os anti-retrovirais e à sua abordagem na prática clínica.

Palavras-chave: Metadona; Interacções Medicamentosas; Anti-retrovirais; VIH.

RÉSUMÉ

La méthadone est, depuis 1965, une alternative incontournable dans le traitement de la dépendance aux opiacés.

Parmi les utilisateurs de drogues injectables (UDI), les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) constituent une population vulnérable. Malgré le fait qu'un traitement par antirétroviraux s'avère possible et efficace envers les UDI, plusieurs facteurs peuvent affecter le traitement. Ces facteurs sont: une mauvaise observance thérapeutique; des interactions médicamenteuses potentielles entre les antirétroviraux, la méthadone et les drogues illicites; les effets indésirables et l'accès limité et souvent tardif au traitement antirétroviral.

Les interactions médicamenteuses peuvent potentialiser les effets toxiques et réduire l'efficacité des médicaments antirétroviraux ou déclencher des symptômes de sevrage aux opiacés, entraînant une rechute de la consommation et l'arrêt du traitement.

Cet article a pour but de présenter l'essentiel de la littérature concernant les interactions médicamenteuses entre la méthadone et les médicaments antirétroviraux.

Mots-clé: Méthadone; Interactions Médicamenteuses; Médicaments Antirétroviraux; VIH.

ABSTRACT

Since 1965, methadone is a cornerstone in the therapy of opiate and opioid addiction.

Among injecting drug users (IDU), individuals infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV) constitute a vulnerable population.

Despite the use of highly active antiretroviral treatment (HAART) in IDUs is possible and effective, several factors may adversely affect the treatment, including poor adherence to therapy, potential drug interactions between antiretroviral, methadone and illicit drugs, adverse effects and limited and often delayed access to antiretroviral treatment.

Drug interactions may potentiate the toxic effects of drugs, reduce the effectiveness of HAART or trigger symptoms of opiate withdrawal, with subsequent relapse in opiate use and lower adherence to care and treatment regimens.

The aim of this article is to present a literature's review about drug interactions between methadone and antiretroviral drugs.

Key Words: Methadone; Drug Interactions; Antiretroviral Drugs; HIV.

RESUMEN

La metadona constituye, desde 1965, una alternativa inevitable en el tratamiento de la dependencia de opiáceos.

Entre los utilizadores de drogas inyectables (UDI), los sujetos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituyen una población particularmente vulnerable. A pesar de que su utilización de anti-retrovirales en UDI fuera posible y eficaz, varios factores podrían afectar negativamente el tratamiento, por ejemplo la flaca adhesión a la terapéutica, las potenciales interacciones medicamentosas entre anti-retrovirales, sustituto opiáceo y drogas ilícitas, los efectos adversos y el acceso limitado y frecuentemente atrasado a los agentes anti-retrovirales. Por otro lado, el tratamiento de la dependencia de opiáceos está asociado a una disminución de los comportamientos de riesgo relacionados con el VIH.

Las interacciones medicamentosas entre la metadona y los anti-retrovirales pueden potenciar los efectos tóxicos de los fármacos, disminuir la eficacia de los anti-retrovirales o causar síntomas de privación opiácea, con una consecuente recaída en el consumo de sustancias ilícitas y abandono de la terapéutica.

Puesto la actualidad del tema, los autores se propusieron hacer una revisión de la literatura en lo que respecta a las interacciones medicamentosas entre la metadona y los anti-retrovirales y su abordaje en la práctica clínica.

Palabras Clave: Metadona; Interacciones Medicamentosas; Anti-Retrovirales; VIH.

1 – INTRODUÇÃO

A metadona, agonista opióide sintético, constitui desde 1965 uma alternativa incontornável no tratamento da dependência de opiáceos. As características farmacológicas que permitem o seu uso como tratamento de substituição na dependência de heroína são a extensa biodisponibilidade oral, o tempo de eliminação longo que possibilita uma toma única diária, a ausência de alterações comportamentais associadas e a existência de um antagonista específico que pode ser usado em caso de overdose. Quando administrada oralmente em doses adequadas, uma dose única de metadona tem efeito durante 24 a 36 horas sem provocar euforia ou sedação. Por outro lado, a variabilidade inter-individual na absorção e metabolismo deste agonista não permite a antecipação da relação entre dose, concentração sanguínea e efeito clínico (Ferrari *et al.*, 2004; Vocci *et al.*, 2005).

Em 2008, o número de utilizadores de drogas injetáveis (UDI) a nível mundial era estimado em 15,9 milhões, calculando-se que uma em cada dez infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) tenha ocorrido entre UDI. Por outro lado, o tratamento da dependência de drogas tem conduzido a uma diminuição dos comportamentos de risco associados ao VIH (Weber *et al.*, 2009; Wong *et al.*, 2003). Aliadas à toxicod dependência e à infecção por VIH, surgem comorbilidades médicas que influenciam a esperança de vida destes doentes. De salientar a infecção pelo vírus da hepatite C (VHC), que pode provocar doença hepática grave e alterar o metabolismo da metadona, uma vez que, apesar de não ser hepatotóxica, esta é metabolizada quase exclusivamente no fígado (Stine *et al.*, 1997). Apesar de o tratamento com anti-retrovirais em UDI ser possível e eficaz, este pode ser comprometido pelas interações medicamentosas entre a metadona e os anti-retrovirais.

2 – FARMACOCINÉTICA DA METADONA

Apresenta uma boa absorção pelo tracto gastrointestinal, encontrando-se detectável no plasma cerca de 30 minutos após uma toma oral e a biodisponibilidade varia entre 41-79% a 85-95%. O tempo necessário para ser

atingida a concentração plasmática máxima varia entre uma a seis horas e o *clearance* corporal varia entre 0,96 a 6,1 ml/min./kg. A via principal de eliminação da metadona e seus metabolitos é a renal, 15 a 60% durante as primeiras 24 horas. A eliminação pelas fezes corresponde a 20 a 40% (Ferrari *et al.*, 2004).

3 – METABOLISMO DA METADONA

O citocromo (CYP) 450, através de degradação enzimática, e a glicoproteína P (P-gp), através de transporte activo, desempenham um papel fulcral na eliminação de um grande número de drogas do nosso organismo (Bruce *et al.*, 2006).

Apesar de terem sido identificadas diversas famílias pertencentes ao sistema enzimático CYP450, o CYP3A4 parece estar envolvido no metabolismo da maioria dos fármacos disponíveis no mercado. A inibição e a indução do CYP450 podem provocar, respectivamente, um aumento ou uma diminuição da concentração sanguínea de outras drogas metabolizadas pela mesma enzima (Faragon *et al.*, 2003). A P-gp é um transportador activo da membrana plasmática com expressão nos hepatócitos e nos enterócitos e parece desempenhar um papel importante na farmacocinética de algumas classes de anti-retrovirais (ARV), nomeadamente dos Inibidores da Protease. Contudo, desconhece-se ainda o papel específico da P-gp nas interações medicamentosas entre ARV e metadona e a sua importância clínica.

A variabilidade inter-individual substancial no que respeita ao metabolismo da metadona está provavelmente associada à variabilidade na actividade e expressão tanto das isoenzimas do CYP450, como da P-gp (Bruce *et al.*, 2006; Kharasch *et al.*, 2009). A principal biotransformação sofrida pelos 2 enantiómeros (R e S) da metadona é a N-demetilação pelo CYP3A4, que existe no fígado e no intestino delgado, afectando tanto o metabolismo hepático como intestinal da metadona. A variação inter-individual na sua expressão tem sido apontada como o principal factor responsável pelas diferenças na biodisponibilidade da metadona, no entanto os mecanismos envolvidos nas interações medicamentosas permanecem pouco conhecidos

(Ferrari *et al.*, 2004). Outras isoenzimas, nomeadamente o CYP2D6 e CYP1A2 têm-se assumido como intervenientes no metabolismo e *clearance* da metadona, contudo, não existe ainda consenso na literatura. Recentemente, surgiram evidências de que o CYP2B6 tem um papel importante no metabolismo da metadona e que é responsável pela metabolização de 8% dos fármacos, entre os quais, os anti-retrovirais Efavirenz, Nevirapina e Ritonavir. (Kharasch *et al.*, 2004; Kharasch *et al.*, 2008; Kharasch *et al.*, 2009).

4 – METABOLISMO DOS ANTI-RETROVIRAIS

Actualmente estão disponíveis no mercado vários Análogos Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Inversa (NRTI) – Zidovudina, Didanosina, Estavudina, Lamivudina, Abacavir, Zalcitabina e Emtricitabina e um Análogo Nucleotídeo – Tenofovir disoproxil fumarato. A Zidovudina e o Abacavir são metabolizados por via hepática, enquanto os restantes NRTI são preferencialmente excretados por via renal. A eficácia dos NRTI está dependente da sua concentração intracelular, em particular, da forma activada do fármaco. Uma vez que os estudos farmacocinéticos não medem habitualmente as concentrações intracelulares, a exposição total ao fármaco, medida como a área sob a curva da concentração plasmática (AUC), é o parâmetro que tende a correlacionar-se melhor com os níveis intracelulares. Interações medicamentosas envolvendo os NRTI são mínimas, dado que estes fármacos não parecem ser indutores ou inibidores das isoenzimas do CYP450 ou da P-gp (Bruce *et al.*, 2006; Faragon *et al.*, 2003).

A eficácia anti-retroviral dos Análogos Não Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Inversa (NNRTI) – Nevirapina, Delavirdina e Efavirenz, está associada à sua concentração plasmática, que por sua vez está em equilíbrio com a concentração intracelular. Os NNRTI são extensamente metabolizados através do CYP450, o que acarreta interações medicamentosas significativas. A Nevirapina é um potente indutor do CYP3A4 e do CYP2B6, diminuindo os níveis dos fármacos metabolizados por estas isoenzimas, e é metabolizada através do CYP3A4, CYP2B6 e, em menor grau, do

CYP2D6. A Delavirdina é um inibidor moderado do CYP3A4 e é metabolizada pelo CYP3A4 e CYP2B6. O Efavirenz pode induzir ou inibir a actividade do CYP3A4 mas, com maior frequência, actua como seu indutor, podendo também induzir o CYP2B6 (Bruce *et al.*, 2006; Faragon *et al.*, 2003; Ferrari *et al.*, 2004). A actividade dos Inibidores da Protease (PI) – Saquinavir, Indinavir, Ritonavir, Nelfinavir e Amprenavir, está associada à sua concentração plasmática. A maioria destes agentes parece ser metabolizada, principalmente, pelo CYP3A4. Os PI inibem o CYP3A4, sendo que o inibidor mais potente é o Ritonavir e o menos potente é o Saquinavir (Bruce *et al.*, 2006; Faragon *et al.*, 2003; Ferrari *et al.*, 2004).

5 – INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE A METADONA E OS ANTI-RETROVIRAIS

Apesar de o metabolismo dos NRTI não parecer envolver o CYP450 ou a P-gp, têm sido registadas interações medicamentosas entre a metadona e agentes desta classe (tabela 1).

Vários estudos farmacocinéticos que avaliaram as interações entre a **Zidovudina** e a metadona não registaram alterações nos níveis plasmáticos da última. McCance-Katz *et al.* (2006) registaram que o tratamento breve com metadona originou um aumento da AUC da Zidovudina oral e intravenosa em 41% e 19%, respectivamente. O tratamento crónico provocou um aumento da AUC da Zidovudina oral e intravenosa em 29% e 41%, respectivamente. Os mecanismos envolvidos parecem ser a inibição da glucuronidação da Zidovudina e, em menor grau, a diminuição do seu *clearance* renal. O significado clínico do aumento da AUC da Zidovudina é ainda incerto, pelo que os doentes devem ser vigiados para a existência de sinais ou sintomas de toxicidade, como anemia, fadiga, dor abdominal, mialgias e cefaleias, podendo alguns ser confundidos com sintomas de abstinência opiácea. Estes efeitos laterais são dose-dependentes e pode ser necessária uma diminuição da dose de Zidovudina ou a substituição por outro anti-retroviral (Bruce *et al.*, 2006; Faragon *et al.*, 2003; McCance-Katz *et al.*, 1998). Estudos utilizando a co-formulação de Zidovudina e

Lamivudina (Combivir) e a metadona, não encontraram alterações significativas nos parâmetros farmacocinéticos da metadona (Faragon *et al.*, 2003). Uma vez que a Lamivudina é eliminada inalterada na urina (70% em 24 horas), é pouco provável que a metadona afete o seu metabolismo, no entanto, a interacção entre a metadona e a Lamivudina sozinha não foi estudada (Bruce *et al.*, 2006).

A **Didanosina** e a **Estavudina** estão também sujeitas a interacções com a metadona, o que não seria previsto dado que não sofrem glucuronidação pelo CYP450. Vários estudos registaram uma diminuição da exposição à Didanosina e à Estavudina quando utilizadas em simultâneo com a metadona, sendo o efeito mais proeminente na Didanosina. Rainey *et al.* (2000), não registaram alterações nos níveis de metadona em indivíduos em tratamento concomitante com metadona e com Didanosina ou Estavudina. No entanto, verificou-se uma diminuição de 57% da AUC da Didanosina e de 66% da sua concentração máxima, comparativamente com um grupo controlo que recebeu apenas doses equivalentes de Didanosina e Estavudina. Relativamente à Estavudina, houve um decréscimo de 23% na AUC e de 44% na concentração máxima. As implicações clínicas associadas à redução de 23% na AUC da Estavudina são provavelmente mínimas. No entanto, a redução de 57% na exposição à Didanosina pode resultar em diminuição da eficácia do agente e aumento do risco de desenvolvimento de resistências. Estes efeitos na Didanosina podem reflectir a diminuição da motilidade intestinal induzida pela metadona, que provoca um aumento da exposição da Didanosina à inactivação pelos ácidos gástricos e, conseqüentemente, a diminuição da sua absorção. Em doentes em tratamento com metadona deve optar-se pela formulação de Didanosina em cápsulas duras gastro-resistentes (Faragon *et al.*, 2003).

O **Abacavir** é metabolizado pela desidrogenase alcoólica e por glucuronidação e apesar de terem sido observadas alterações nos parâmetros farmacocinéticos da metadona e do Abacavir (aumento de 23% no *clearance* da metadona e redução de 34% na exposição ao Abacavir), estas interacções não parecem ter

importância significativa e o ajuste na dose não tende a ser necessário (Bruce *et al.*, 2006; Faragon *et al.*, 2003).

O **Tenofovir** não é substracto nem modifica a actividade do CYP450 e é eliminado por via renal. A co-administração com metadona é bem tolerada, não tendo sido registadas alterações nos parâmetros farmacocinéticos de ambos ou identificados sintomas de abstinência opiácea (Smith *et al.*, 2004).

Relativamente aos NNRTI, a **Nevirapina** e o **Efavirenz** podem precipitar sintomas de abstinência opiácea em doentes em tratamento com metadona, exigindo a sua substituição por outro anti-retroviral ou o aumento de cerca de 20% na dose de manutenção da metadona. Foram documentadas reduções na AUC da metadona de 46 e 51% devido à indução do CYP450, 1 e 3 semanas após a introdução da Nevirapina, respectivamente. A administração concomitante de metadona e Efavirenz originou uma diminuição de 50 a 57% na AUC da metadona (Bruce *et al.*, 2006; Faragon *et al.*, 2003).

A **Delavirdina** inibe o CYP3A4, tendo sido documentadas elevações de 19% na AUC da metadona e 10% na concentração máxima, sem repercussões clínicas. Noutro estudo, os parâmetros farmacocinéticos da Delavirdina ou do seu metabolito N-delavirdina não foram alterados pela metadona, contudo, os efeitos do anti-retroviral sobre esta não foram estudados (Bruce *et al.*, 2006; Faragon *et al.*, 2003).

No que respeita aos PI, o **Ritonavir** está associado a numerosas interacções medicamentosas, dado ter afinidade para várias enzimas do CYP450 e inibir a P-gp (Kharasch *et al.*, 2008). No AIDS Clinical Trial Group, a administração concomitante de **Saquinavir** – Ritonavir (400/400mg), em doentes em tratamento com metadona, originou uma diminuição de 32% na AUC desta, sem repercussão clínica. Num outro estudo, a mesma associação nas doses 1600/100mg, não provocou alterações significativas nas concentrações de metadona (Bruce *et al.*, 2006; Faragon *et al.*, 2003). Kharasch *et al.* (2008) verificaram que os tratamentos breve e prolongado com Ritonavir provocaram a indução do *clearance* de metadona sistémico e oral em, respectivamente, 1,5 e 2 vezes. Tal foi atribuído

ao aumento do *clearance* renal e da N-demetilização, extracção e *clearance* hepáticos da metadona, apesar da inibição significativa (70 – 95%) da actividade hepática e do fenómeno de primeira passagem no fígado do CYP3A4/5. A associação **Lopinavir – Ritonavir** parece induzir a metabolização da metadona e reduzir os seus níveis, no entanto, as implicações clínicas desta interacção são incertas. Foram documentadas diminuições na AUC e na concentração máxima da metadona de 36 e 44%, respectivamente, após a administração de Lopinavir – Ritonavir, sem sintomas de abstinência opiácea. Outro estudo registou uma diminuição de 26% na AUC da metadona e de 28% nas suas concentrações máxima e mínima, após a administração concomitante de Lopinavir – Ritonavir, com 27% dos doentes a reportarem sintomas de abstinência opiácea. Quando foi administrado apenas Ritonavir, não houve alteração da AUC da metadona, o que sugere que os sintomas de abstinência fossem atribuídos ao Lopinavir. É também de salientar que os efeitos laterais da associação Lopinavir – Ritonavir, como diarreia, náusea ou cefaleias, podem ser confundidos com sintomas de abstinência, considerando-se conveniente a monitorização cautelosa dos doentes e a avaliação da necessidade de aumento de dose de metadona (Bruce *et al.*, 2006; Faragon *et al.*, 2003). O **Indinavir** inibe o CYP450, pelo que seria de prever um aumento dos níveis de metadona quando co-administrada. No entanto, foram documentados um aumento da concentração mínima e uma diminuição da concentração máxima do Indinavir, sem alteração dos parâmetros farmacocinéticos da metadona. Dado que estes doentes têm uma resposta virológica adequada, não são habitualmente necessários ajustes de dose de qualquer um dos fármacos (Bruce *et al.*, 2006; Faragon *et al.*, 2003).

Hendrix *et al.* (2004) registaram um aumento do tempo necessário para ser atingida a concentração plasmática máxima da metadona e uma redução de 13% e de 40% na AUC dos enantiómeros R e S, respectivamente, no tratamento com **Amprenavir**. Não se registaram sintomas de abstinência opiácea, pelo que a co-administração não parece exigir ajuste na dose da metadona.

Foram ainda documentadas diminuições de 30% na AUC do Amprenavir, 27% na concentração máxima e 25% na concentração mínima.

O **Atazanavir** é um inibidor moderadamente potente do CYP3A4, o que faria prever potenciais interacções medicamentosas quando administrado conjuntamente com metadona. Contudo, Friedland *et al.* (2005) não registaram interacções farmacocinéticas clinicamente significativas, pelo que não parece ser necessário o ajuste de dose quando co-administrados.

Dados recolhidos de vários estudos documentaram a diminuição da concentração plasmática da metadona em cerca de 40%, quando administrada com o **Nelfinavir**, sem, no entanto, surgirem sintomas de abstinência opiácea ou haver necessidade de ajuste de dose do agonista. Foi ainda documentada uma diminuição de 48% na AUC do metabolito activo M8 do Nelfinavir, quando co-administrado com metadona (Bruce *et al.*, 2006; Faragon *et al.*, 2003). Kharasch *et al.* (2009) registaram uma diminuição da actividade do CYP3A4, tanto a nível intestinal como hepático, associada ao Nelfinavir, sem evidência de indução do CYP3A. O Nelfinavir induziu o *clearance* de metadona ao aumentar o *clearance* renal e o metabolismo, extracção e *clearance* hepáticos. A indução ocorreu apesar da inibição em 50% da actividade hepática do CYP3A e da inibição superior a 75% da actividade do CYP3A no fenómeno de primeira passagem no fígado, o que levou os autores a questionarem o papel, até agora tido como preponderante, do CYP3A4 no metabolismo e *clearance* da metadona. Os autores documentaram ainda um aumento da actividade gastrointestinal da P-gp atribuído ao Nelfinavir.

TABELA 1 – Interações medicamentosas entre a metadona e os anti-retrovirais¹.

Fármaco	Efeito dos ARV na metadona	Efeito da metadona nos ARV
Análogos Nucleosídeos/Nucleotídeos		
Abacavir (ABC)	Aumento de 23% no <i>clearance</i> de metadona	Diminuição de 34% na C_{max} do ABC
Didanosina (ddl), comprimidos	Sem efeito	Diminuição da AUC da ddl em 57%
Ddl, cápsulas gastro-resistentes	Sem efeito	Sem alteração significativa na AUC da ddl
Lamivudina (3TC)	Desconhecido	Sem alterações significativas na associação Zidovudina-Lamivudina
Estavudina (d4T)	Sem efeito	Diminuição de 23% na AUC da d4T
Tenofovir (TDF)	Sem efeito	Sem alterações significativas no TDF
Zalcitabina (ddC)	Desconhecido	Desconhecido
Zidovudina (ZDV)	Sem efeito	Aumento de 41% na AUC da ZDV
Análogos Não-Nucleosídeos		
Delavirdina (DLV)	Aumento da AUC da metadona em 19%	Sem efeito na DLV ou N-DLV
Efavirenz (EFV)	Diminuição dos níveis de metadona em 57%	Desconhecido
Nevirapina (NVP)	Diminuição dos níveis de metadona em 51%	Desconhecido
Inibidores da Protease		
Amprenavir (APV)	Diminuição de 13% na AUC do enantiómero R	Diminuição da AUC em 30%, C_{max} em 27% e C_{min} em 25% do APV
Indinavir (IDV)	Sem efeito	Alterações pouco significativas na AUC; aumento da C_{min} em 50-100%; diminuição da C_{max} do IDV em 16-36%.
Lopinavir-ritonavir (LPV/r)	Diminuição da AUC da metadona em 36%	Desconhecido
Nelfinavir (NFV)	Diminuição da AUC da metadona em 40%	Diminuição da AUC do metabolito (M8) do NFV em 48%
Ritonavir (RTV)	Diminuição da AUC da metadona em 36%	Desconhecido
Saquinavir (SQV)	Desconhecido	Desconhecido. Potencial redução na C_{min} do SQV quando co-administrado com RTV.

C_{max} – Concentração máxima; C_{min} – Concentração mínima; AUC – Área sob a curva da concentração plasmática

6 – CONCLUSÃO

Apesar de um grande número de interações medicamentosas entre a metadona e os agentes anti-retrovirais estar já documentado, a sua importância clínica é, em alguns casos, pouco significativa, noutras é ainda desconhecida. No entanto, num número considerável de casos, estas interações podem potenciar os efeitos tóxicos dos fármacos, diminuir a eficácia dos ARV (promovendo o desenvolvimento de estirpes de VIH resistentes, devido às concentrações plasmáticas subterapêuticas do agente) ou desencadear sintomas de privação, com conseqüente recaída no

consumo de opiáceos e abandono do tratamento. Assim, é importante apurar todos os fármacos e potenciais drogas de abuso, incluindo o álcool, que o doente usa, de modo a prevenir, identificar e actuar rapidamente face a interações medicamentosas. Por outro lado, a adesão é uma questão chave para prevenir a falha da terapêutica anti-retroviral, particularmente nos primeiros meses de tratamento. Wong *et al.* (2003) demonstraram que a adesão ao tratamento de substituição opiácea com metadona está associada a uma maior probabilidade de uso dos agentes anti-retrovirais e, entre os utilizadores de ARV,

está associada a uma maior adesão. A eficácia dos ARV foi comprovada em doentes infectados com VIH e com consumo passado ou actual de drogas, pelo que o início do tratamento não deve ser adiado (Lert *et al.*, 2007). De salientar que a possibilidade da toma única diária dos ARV em estabelecimentos de saúde onde efectuem a toma da metadona permite a criação de laços entre os utentes e os técnicos de saúde, constituindo também uma oportunidade de tratamento para as infecções por VIH e por VHC (Loughlin *et al.*, 2004).

CONTACTOS:

SARA CRISTINA MONTEIRO GONÇALVES DE OLIVEIRA

Interna Formação Específica de Psiquiatria
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho.
Rua Conceição Fernandes 4434-502 Vila Nova de Gaia.
967382533. saramgo@gmail.com

JOSÉ ANTÓNIO LIMA MONTEIRO

Médico Psiquiatra
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho.

ÂNGELA MARINA CHAVES VENÂNCIO ALVES

Médica Psiquiatra
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho.

JOSÉ CARLOS SILVA TORRES FREIXO

Médico Psiquiatra
IDT – DRN – CRI de Braga / ET de Braga
Rua Conselheiro Januário, 152 4700 Braga
253008690

NOTA:

* Os co-autores declaram que participaram, pessoal e activamente, na elaboração e revisão do texto e consideram-se responsáveis pela totalidade do conteúdo do artigo.

1 – Adaptado de Faragon, J. J., Piliero, P. J. (2003). "Drug interactions associated with HAART: Focus on treatments for addiction and recreational drugs". *AIDS Read*, 13 (9).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bruce, R. D., Altice, F. L., Gourevitch, M. N., Friedland, G. H. (2006). "Pharmacokinetic drug interactions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: Implications and management for clinical practice". *J Acquir Immune Defic Syndr*, 41, 563-572.

Faragon, J. J., Piliero, P. J. (2003). "Drug interactions associated with HAART: Focus on treatments for addiction and recreational drugs". *AIDS Read*, 13 (9).

Ferrari, A., Coccia C., Bertolini, A., Stermieri, E. (2004). "Methadone-metabolism, pharmacokinetics and interactions." *Pharmacological Research*, 50, 551-559.

Friedland, G., Andrews, L., Schreiberman, T., *et al.* (2005). "Lack of an effect of atazanavir on steady-state pharmacokinetics of methadone in patients chronically treated for opiate addiction". *AIDS*, 19 (15), 1635-1641.

Hendrix, C. W., Wakeford, J., Wire, M. B., *et al.* (2004). "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers after coadministration with amprenavir in opioid-dependent subjects". *Pharmacotherapy*, 24 (9).

Kharasch, E. D., Bedynek, P. S., Park, S., Whittington, D., Walker, A., Hoffer, C. (2008). "Mechanism of ritonavir changes in methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics: I. Evidence against CYP3A mediation of methadone clearance". *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 84 (4), 497-505.

Kharasch, E. D., Bedynek, P. S., Walker, A., Whittington, D., Hoffer, C. (2008). "Mechanism of ritonavir changes in methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics: II. ritonavir effects on CYP3A and P-glycoprotein activities". *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 84 (4), 506-512.

Kharasch, E. D., Hoffer, C., Whittington, D., Sheffels, P. (2004). "Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and miotic effects of methadone". *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 76 (3), 250-269.

Kharasch, E. D., Mitchell, D., Coles, R., Blanco R. (2008). "Rapid clinical induction of hepatic cytochrome P4502B6 activity by ritonavir". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52 (5), 1663-1669.

Kharasch, E. D., Walker, A., Whittington, D., Hoffer, C., Bedynek, P.S. (2009). "Methadone metabolism and clearance are induced by nelfinavir despite inhibition of cytochrome P4503A (CYP3A) activity". *Drug and alcohol Dependence*, 101, 158-168.

Lert, F., Kazatchkine, M. D. (2007). "Antiretroviral HIV treatment and care for injecting drug users: An evidence-based overview". *International Journal of Drug Policy*, 18, 255-261.

Loughlin, A. M., Schwartz, R., Strathdee, S. A. (2004). "Prevalence and correlates of HCV infection among methadone maintenance attendees: implications for HCV treatment." *International Journal of Drug Policy*, 15, 93-101.

McCance-Katz, E. F., Rainey, P. M., Jatlow, P., Friedland, G. (1998). "Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trials Group 262)". *J Acquir Immune Defic Syndr*, 18, 435-443.

Rainey, P. M., Friedland, G., McCance-Katz, E. F., *et al.* (2000). "Interaction of methadone with didanosine and stavudine". *J Acquir Immune Defic Syndr*, 24, 241-248.

Smith, P. F., Kearney, B. P., Liaw, S., *et al.* (2004). "Effect of tenofovir disoproxil fumarate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of total, R-, and S-methadone". *Pharmacotherapy*, 24 (8).

Stine, S. M., Kosten, T. R. (1997). "Methadone dose in the treatment of opiate dependence". *Medscape Psychiatry & Mental Health eJournal*, 2 (6).

Vocci, F. J., Acri, J., Elkashef, A. (2005). "Medication development for addictive disorders: The state of the science". *Am J Psychiatry*, 162, 1432-1440.

Weber, R., Huber, M., Rickenbach, *et al.* (2009). "Uptake of and virological response to antiretroviral therapy among HIV-infected former and current injecting drug users and persons in an opiate substitution treatment programme: The Swiss HIV Cohort Study". *HIV Medicine*, 10 (7), 407-416.

Wong, K., Lee, S., Lim, W. Low, H. (2003). "Adherence to methadone is associated with a lower level of HIV-related risk behaviors in drug users". *Journal of Substance Abuse Treatment*, 24, 233-239.