

Metadona no tratamento da dor pós-operatória

Methadone in postoperative pain therapy

Raquel Reis Soares¹, Lilian Tavares Esteves de Carvalho¹, Alice Licinio Tavares²

DOI: 10.5935/2238-3182.20160069

RESUMO

¹ Médica Anestesiologista. Título Superior em Anestesiologia – TSA, Sociedade Brasileira de Anestesiologia – SBA. Biocor Instituto. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Médica-Residente de Anestesiologia. Centro de Estudo e Treinamento – CET, SBA da Santa Casa de Belo Horizonte. Belo Horizonte, MG – Brasil.

A busca pelo analgésico ideal, que garanta controle adequado da dor pós-operatória e que tenha a sua duração longa o bastante para aliviá-la, é uma constante na prática anestésica. A metadona é o opioide com a maior meia-vida de eliminação. Sua eficácia analgésica e baixo custo favorecem o uso em dores agudas, crônicas, neuropáticas, dor do câncer em adultos, crianças e neonatos. Seu uso vem sendo difundido no tratamento da dor pós-operatória, principalmente nas cirurgias de grande porte. Porém, seus efeitos colaterais devem ser lembrados e estudados de forma mais efetiva para que seu uso se torne mais seguro entre tais pacientes.

Palavras-chave: Dor Pós-Operatória; Dor Pós-Operatória/terapia; Analgésicos Opioides; Metadona; Metadona/efeitos adversos.

ABSTRACT

The search for the ideal analgesic, which guarantees adequate control of postoperative pain and has its duration long enough to relieve it, is a constant in anesthetic practice. Methadone is the opioid with the highest elimination half-life. Its analgesic efficacy and low cost favor the use in acute pains, chronic, neuropathic, cancer pain and in adults, children and neonates. Its use has been widespread in the treatment of postoperative pain, especially in large surgeries. However, its side effects should be remembered and studied more effectively so that their use becomes safer among such patients.

Key words: Pain, Postoperative; Pain, Postoperative/therapy; Analgesics, Opioid; Methadone; Methadone/adverse effects.

INTRODUÇÃO

A lesão tecidual inerente ao procedimento cirúrgico comumente resulta em dor aguda pós-operatória, a qual, em alguns casos, pode ser muito intensa e favorecer graves complicações.¹ O alívio adequado da dor é direito fundamental dos pacientes e obrigação dos profissionais da área da saúde.²

Mais de 40% dos pacientes pós-operados relatam controle de dor inadequado, o que aumenta a morbidade, causa sofrimento desnecessário e funciona como gatilho para o desenvolvimento de dor crônica. A analgesia deve ter a mesma duração da dor.³

Opioides venosos, como a morfina, são amplamente utilizados em pacientes submetidos à cirurgia. Promovem boa analgesia e podem ser usados por longos períodos.⁴ Entre os efeitos adversos estão prurido, náuseas, vômitos, depressão respiratória e retenção urinária.⁵

Instituição:
Biocor Instituto
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Raquel Reis Soares
E-mail: raquelr.soares@hotmail.com

O uso intermitente de drogas de curta duração resulta em flutuações da concentração plasmática das drogas e relato de elevados níveis de dor pelos pacientes pós-operados.⁴

A metadona é amplamente utilizada na dor crônica e na dor do câncer. Por ter longa duração, seu uso vem sendo difundido no tratamento da dor pós-operatória, principalmente nas cirurgias de grande porte.⁵

A metadona é um opioide com propriedades que lhe dão uma vantagem singular. Administrada em doses de 0,2 a 0,3 mg/kg, a duração da analgesia varia de 24 a 36h. Assim, sua administração na indução da anestesia pode promover analgesia estável durante a internação na UTI (que corresponde ao momento em que os escores da dor estão mais elevados). Utilizada antes da incisão cirúrgica, reduz a dose pós-operatória de opioide em aproximadamente 50% nas primeiras 48 horas e melhora os escores de dor em aproximadamente 50% dos pacientes cirúrgicos.⁶ Os pacientes relataram satisfação em relação ao controle da dor e menos sofrimento do que o esperado por eles antes do procedimento cirúrgico.⁴ Quando utilizada na dose citada, não tem sido associada à incidência de maiores eventos adversos relacionados a opioides. Em experimento animal a metadona mostrou propriedades cardioprotetoras potentes.⁷ Além disso, a metadona pode reduzir o desenvolvimento de dor crônica pelo controle mais efetivo da dor aguda, agindo como um antagonista nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA).⁸

DISCUSSÃO

Os opioides são agonistas dos receptores mu, que são proteínas transmembrânicas acopladas à proteína G, localizados em áreas envolvidas na mediação da dor. Em situação pré-sináptica, a ligação do opioide pode levar ao bloqueio dos canais de cálcio, reduzindo a liberação de neurotransmissores e diminuindo a sinalização da dor. Na pós-sináptica leva a mais condutância de potássio, o que hiperpolariza o neurônio e o torna menos sensível para transmitir a dor.⁹

A metadona é uma mistura racêmica de R e S-metadona. A R-metadona tem alta afinidade pelos receptores mu opioide e é mais potente que a S-metadona.^{10,11} A metadona age no receptor NMDA. A metadona também inibe a receptação da norepinefrina e serotonina no sistema nervoso central.¹² O uso de metadona em pacientes que desenvolveram

tolerância à morfina demonstrou que a droga consegue alterar a função dos receptores mu, revertendo a tolerância à morfina.¹³

É o opioide com a maior meia-vida de eliminação. Sua eficácia analgésica e baixo custo favorecem o uso em dores agudas, crônicas, neuropáticas, dor do câncer e em adultos, crianças e neonatos. Pode ser administrada por via oral, venosa ou parenteral.¹⁰ Para dor do câncer e neuropática tanto no bloco cirúrgico quanto no pós-operatório tem se tornado boa alternativa à morfina.

Tabela 1 - Com início de ação e meia-vida dos opioides

	Início de ação	T ½ eliminação
Remifentanil	1min	0,5h
Alfentanil	1min	1h
Sufentanil	6min	8h
Fentanil	5min	8-10h
Morfina	5min	2-3h
Metadona	8min	24-36h

Fonte: Lotsch J (2005).¹⁴

O início de ação da metadona é rápido e a sua concentração no sítio efetor no sistema nervoso central aumenta rapidamente com a elevação da sua concentração plasmática (aproximadamente 4 minutos), o que é comparável ao fentanil e sulfentanil e bem mais rápido que a morfina. É um agonista opioide de meia-vida longa, em torno de 24h, e com grande variabilidade entre indivíduos (8-90h), sendo muito superior à dos demais opioides utilizados na terapia da dor, tais como morfina (t1/2 =2-4h), hidromorfona (t1/2 =2-3 horas) ou fentanil (t1/2 =4 horas).¹⁵

Possui metabolismo hepático e excreção renal. A metadona é metabolizada pelas enzimas tipo I do citocromo P450 e os produtos são inativos e eliminados por urina e fezes; ela não se acumula em pacientes com insuficiência renal, não havendo necessidade de adaptação de doses, mas, ao mesmo tempo, é relativamente pouco eliminada em hemodiálises.¹⁵ A metadona possui *clearance* variável e grande suscetibilidade a interações medicamentosas.¹⁶ Já está provado que alguns antirretrovirais reduzem a concentração plasmática de metadona.¹⁷

A duração do efeito da metadona depende da dose administrada. Assim, o efeito clínico de baixas doses terminará por redistribuição da droga e a meia-vida será irrelevante, enquanto o efeito de doses mais altas terminará pela eliminação sistêmica, quando a

meia-vida se torna relevante. Atingindo concentrações maiores, que sejam acima da concentração analgésica mínima e abaixo da dose que cause depressão respiratória, será conseguida analgesia segura e mais longa. Com doses em torno de 20 mg em adultos, a duração da analgesia se aproxima de sua meia-vida.^{8,16} Existe correlação positiva entre o volume de distribuição inicial e o peso corpóreo, entretanto, não existe correlação entre a concentração sanguínea de metadona e a idade do paciente.⁵ Porém, ocorre declínio na eliminação da metadona e aumento no risco da depressão respiratória em idosos.^{5,18}

Em neonatos o *clearance* parece ser semelhante ao de adultos. A dose de

0,2 mg/kg a cada 8h atinge a concentração-alvo de 0,06 mg/L em 36h.¹⁹

O uso de metadona é relacionado ao aumento do intervalo QT e arritmias malignas. A maioria dos casos aparece em pacientes em uso crônico de altas doses de metadona, apesar de alguns casos terem sido relatados com doses habituais para tratamento de dependência química. A metadona é um inibidor do gene hER relacionado à função dos canais de potássio, um mecanismo comum entre as drogas que causam prolongamento do intervalo QT. Esse prolongamento está relacionado ao bloqueio dos canais de potássio, que levam a longo período de repolarização.¹²

A metadona também interage com os canais de sódio do músculo cardíaco, o que pode ser outro mecanismo que favorece a gênese de arritmias. Esse efeito tende a ser dose-dependente, porém relatos de morte súbita foram obtidos com doses de 20 mg/dia. Os fatores de risco são: história de síndrome do QT longo, história de morte súbita na família, outras alterações de ritmo cardíaco, doença cardíaca estrutural, uso de outras drogas que prolongam o intervalo QT.²⁰

Existe registro de a metadona desencadear a arritmia torsades de Pointes (TdP). A repolarização cardíaca anormal, caracterizada pelo prolongamento do intervalo QT, aumenta o risco de TdP. A TdP é uma taquicardia ventricular polimórfica e se associa ao prolongamento no intervalo QT congênito ou adquirido. Distúrbios eletrolíticos como hipocalcemia e hipomagnesemia também favorecem seu aparecimento⁽²²⁾. Em um desses registros, a arritmia evoluiu para fibrilação ventricular quando tratada com amiodarona. A reversão da taquicardia ventricular foi conseguida com o uso de magnésio, potássio e lidocaína.²¹

Muitas condições e drogas administradas no perioperatório prolongam o intervalo QT, favorecendo

o aparecimento dessa arritmia. Entre elas podem-se citar: isoflurano, metadona, zosyn, ketorolac, cefoxitina, unasyn, adrenalina, efedrina e cálcio.²¹

Apesar de tais relatos, o uso da metadona em doses analgésicas clínicas não foi relacionado a prolongamento no intervalo QT em pacientes pediátricos, mesmo diante de fatores de risco, sugerindo que seu uso seja seguro nessa população.²³

Os parâmetros hemodinâmicos não diferiram em estudo que comparou a metadona com o fentanil, exceto pelo fato de a metadona ser relacionada à maior frequência cardíaca e à alta pressão arterial que o fentanil em 10 e 30 minutos após a indução da anestesia. No mesmo estudo, a incidência de efeitos colaterais de opioides, incluindo náusea, vômitos, prurido, hipoventilação (<8 respirações/minuto), hipoxemia (SpO₂<98%) ou nível de sedação não variou entre os grupos.⁵

Estudo feito entre adolescentes não apurou redução dos níveis de dor ou do total de opioides consumidos.²³

CONCLUSÃO

Embora a metadona venha se mostrando analgésico eficaz em uso perioperatório para alcançar melhor analgesia pós-operatória, mais estudos são necessários para aumentar a segurança de seu uso e compreender melhor seus efeitos desejados e indesejados.

Em geral, o tratamento da dor pós-operatória inclui a associação de diferentes modalidades de analgesia, já que nenhum método isolado mostrou eficácia sem efeitos colaterais associados.

REFERÊNCIAS

1. Almeida MCS, Locks GF, Gomes HC, Brunharo GM, Kauling ALC. Analgesia pósoperatória: comparação entre infusão contínua de anestésico local e opioide via cateter peridural e infusão contínua de anestésico local via cateter na ferida operatória. *Rev Bras Anest.* 2011;61(3):298-303.
2. Brennan F, Carr DB, Cousins M. Pain management: a fundamental human right. *Anest Analg.* 2007;105(1):205-21.
3. Kharasch ED. Intraoperative methadone: Rediscovery, reappraisal, and reinvigoration? *Anesth Analg.* 2011;112(1):13-6.
4. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Marymont JH, Shear T, et al. Intraoperative methadone for the prevention of postoperative pain. *Anesthesiology.* 2015;122(5):1112-22.
5. Gourlay GK, Wilson PR, Glynn CJ. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during the perioperative period. *Anesthesiology.* 1982;57(1):458-67.

6. Gottschalk A, Dorieeux ME, Nemergut EC. Intraoperative methadone improves postoperative pain control in patients undergoing complex spine surgery. *Anesth Analg*. 2011;112(1):218-23.
7. Gross ER, Hsu AK, Gross GJ. Acute methadone treatment reduces myocardial infarct size via the delta opioid receptor in rats during reperfusion. *Anesth Analg*. 2009;109:1395-402.
8. Mancini I, Losignol DA, Body JJ. Opioid switch to oral methadone in cancer pain. *Curr Opin Oncol*. 2000;12:308-13.
9. Von Roenn JH, Paice JA, Preodora ME. *Current Medicina Diagnóstico e Tratamento da Dor*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Editora Interamericana do Brasil; 2008. 360p.
10. Pert CB, Snyder SH. Properties of opiate-receptor binding in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1973;70(1):2243-7.
11. Wallisch M, Nelson CS, Mulvaney JM, Hernandez HS, Smith SA, Olsen GD. Effects of chronic opioid exposure on guinea pig and human and rat receptor. *Biochem Pharmacol*. 2007;73:1818-28.
12. Barbosa Neto JO, Machado MD, Almeida CM, Scamparim HA, Posso IP, Ashmawi HA. Methadone patient-controlled analgesia for postoperative pain: a randomized, controlled, double-blind study. *J Anesth*. 2014 Aug;28(4):505-10.
13. Posa L, Accarie A, Noble F, Marie N. Methadone reverses analgesic tolerance induced by morphine pretreatment. *Int J Neuropharmacol*. 2016;19(7):1-11.
14. Lotsch J. Pharmacokinetic pharmacodynamic modeling of opioids. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29:S90-103.
15. Udelsman A, Maciel FG, Servian DCM, Reis E, Azevedo TM, Melo MS. Metadona e morfina na indução da anestesia em cirurgia cardíaca: repercussão na analgesia pós-operatória e prevalência de náuseas e vômitos. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011;61(6):698-701.
16. Plummer JL, Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. Estimation of methadone clearance: application in the management of cancer pain. *Pain*. 1988;33(3):313-22.
17. Bruce RD, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. Pharmacokinetic drug interactions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41(5):563-72.
18. Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, Boston R, Carr DB, Strom BL. Side effects of opioids during short-term administration: effects of age, gender and race. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(2):102-12.
19. Ward RM. The pharmacokinetics of methadone and its metabolites in neonates, infants and children. *Paediatr Anaesth*. 2014;24:591-601.
20. Schulze V, Stoetzer C, O'Reilly AO, Eberhardt E, Foadi N, Ahrens J, Wegner F, Lampert A, de la Roche J, Leffler A. The opioid methadone induces a local anaesthetic-like inhibition of the cardiac Na channel, Na(v)1.5. *Br J Pharmacol*. 2014;171(2):427-37.
21. Raipal S, Mundi AS, Reddy PC, Akkus NI. Treatment of methadone induced torsades de pointes with lidocaine. *J La State Med Soc*. 2013;165(6):338-41.
22. Nagele P, Pal S, Brown F, Blood J, Miller JP, Johnston J. Postoperative QT interval prolongation in patients undergoing noncardiac surgery under general anesthesia. *Anesthesiology*. 2012;117(2):321-8.
23. Angheliescu DL, Patel RM, Mahoney DP, Trujillo L, Faughnan LG, Steen BD, Baker JN, Pei D. Methadone prolongs cardiac conduction in young patients with cancer-related pain. *J Opioid Manag*. 2016;12(2):131-8.
24. Sharma A, Tallchief D, Blood J, Kim T, London A, Kharasch ED. Perioperative pharmacokinetics of methadone in adolescents. *Anesthesiology*. 2001;115(6):1153-61.