

Revisiting methadone: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical indication*

Revisitando a metadona: farmacocinética, farmacodinâmica e uso clínico

José Osvaldo Barbosa Neto¹, Marília Arrais Garcia², João Batista Santos Garcia³

*Recebido da Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil.

DOI 10.5935/1806-0013.20150012

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Methadone is a synthetic long-duration opioid with pharmacological properties qualitatively similar to morphine for its action on μ -opioid receptor. It is primarily used to treat cancer pain refractory to morphine. This study aimed at presenting a review of this drug with focus on pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects, in addition to its clinical indication.

CONTENTS: Articles available in Medline, Scielo, Cochrane library and Pubmed platforms until July 2014 were reviewed using the following descriptors: Methadone; Acute Pain; Chronic Pain; Cancer Pain; and Opioids.

CONCLUSION: Its pharmacological properties make methadone a unique opioid analgesic, since it is less susceptible to tolerance, prevents hyperalgesia, is less conducive to abusive consumption and has a possible better action on neuropathic pain. However, risks of accidental death due to overdose, of arrhythmias and of pharmacological interactions should not be overlooked. In addition, there is lack of conclusive clinical trials comparing methadone to other analgesics with regard to risks and benefits.

Keywords: Methadone, Opioids, Pain.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Metadona é um opioide sintético de longa duração com propriedades farmacológicas qualitativamente semelhantes às da morfina por ação sobre o receptor μ -opioide. É utilizada principalmente no tratamento

de dor oncológica refratária à morfina. O objetivo deste estudo foi apresentar uma revisão desse fármaco com foco nos aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, além de seu uso clínico.

CONTEÚDO: Foi realizada uma revisão dos artigos disponíveis nas plataformas Medline, Scielo, biblioteca Cochrane e Pubmed até julho de 2014, por meio dos seguintes descritores: Metadona; Dor Aguda; Dor Crônica; Dor Oncológica; e Opioides.

CONCLUSÃO: As suas propriedades farmacológicas fazem da metadona um analgésico opioide singular, uma vez que é menos suscetível a tolerância, previne hiperalgesia, é menos propícia a consumo abusivo, e tem uma possível melhor ação sobre dor neuropática. Todavia, os riscos de morte acidental por overdose, de surgimento de arritmia cardíaca, e de interação farmacológica não devem ser menosprezados. Além disso, faltam estudos clínicos conclusivos comparando metadona a outros analgésicos quanto a seus riscos e benefícios.

Descritores: Dor, Metadona, Opioides.

INTRODUÇÃO

A metadona é um opioide sintético de longa duração utilizado principalmente no tratamento de dor oncológica refratária a morfina¹. O objetivo deste estudo foi apresentar uma revisão histórica desse fármaco, assim como apresentar aspectos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, além de seu uso clínico.

CONTEÚDO

Foi realizada uma revisão dos artigos disponíveis nas plataformas Medline, Scielo, biblioteca Cochrane e Pubmed até Julho de 2014, através dos seguintes descritores: Metadona; Dor Aguda; Dor Crônica; Dor Oncológica e Opioides.

Histórico

A metadona foi sintetizada 1938 por Max Bockmuhl e Gustav Ehrhart, supostamente por ordem do então Líder (*Führer*) da Alemanha - Adolf Hitler, como substituta para morfina, cujos estoques vinham em vertiginosa queda desde o início da II Guerra Mundial. Na ocasião ela recebeu o nome comercial de Dolophine, em referência ao primeiro nome de Hitler². Porém, essa informação é controversa, uma vez que a palavra Dolophine tem sua origem no Latim, onde *Dolor* significa dor e *Fin*, fim³. Esse opioide foi utilizado pelos soldados alemães durante o período da guerra para controle de dor, mas com pouca aceitação devido aos seus efeitos adversos.

1. Universidade Federal do Maranhão, Serviço de Anestesiologia Clínica, São Luís, MA, Brasil.

2. Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

3. Universidade Federal do Maranhão, Serviço de Dor e Cuidados Paliativos do Hospital Universitário, Hospital de Câncer do Maranhão, São Luís, MA, Brasil.

Apresentado em 03 de novembro de 2014.

Aceito para publicação em 09 de fevereiro de 2015.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

José Osvaldo Barbosa Neto
Rua Parnaíba, Nº2. Apto 1303 - Ponta do Farol
65075-839 São Luís, MA, Brasil.

O nome metadona deriva de fragmentos do seu nome químico (6-dimetilamina-4,4-difenil-3heptanona)⁴, e é aceito atualmente como designação para sua mistura racêmica.

Apesar de seu surgimento recente, o estigma de ter sido extensamente utilizado na desintoxicação de usuários de heroína tem limitado a aceitação desse fármaco na terapia antálgica². No entanto, o reconhecimento de suas características farmacológicas especiais, aliado a seu baixo custo, tem proporcionado crescimento do seu uso no tratamento de dor crônica, especialmente na dor oncológica e neuropática⁵.

Farmacocinética

A metadona é um fármaco básico, lipossolúvel com pKa de 9,2, que é administrado como uma mistura racêmica de dois enantiômeros: R-metadona e S-metadona⁶. Quando administrada por via oral tem absorção rápida e quase completa. Pode ser detectada no plasma após 30 minutos de dose oral, e o tempo para atingir o pico de concentração plasmática é de 2,5h para solução oral e 3h para comprimido. A biodisponibilidade é alta, variando de 67 a 95%⁷. Absorção desse fármaco pela mucosa oral também é possível⁷.

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 ($t_{1/2}$ =2-4h), hidromorfona ($t_{1/2}$ =2-3 horas) ou fentanil ($t_{1/2}$ =4 horas)⁸ (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação entre as propriedades farmacocinéticas de metadona e morfina⁸

Parâmetros	Metadona	Morfina
Biodisponibilidade	80%	35%
Ligação plasmática	60-90%	35%
Meia-vida de eliminação	30 h	3-4 h
Metabólitos ativos	Não	Sim
Influência por disfunção renal	+	+++
Influência por disfunção hepática	+++	+

+ Levemente / +++ Muito

O tempo para início da analgesia após administração de um único *bolus* intravenoso é de aproximadamente 10 a 20 minutos e a duração é de 4 a 8h, que é inferior ao tempo de eliminação e aumenta o risco de acúmulo após doses repetidas⁸.

É uma substância lipofílica que se distribui extensamente pelos tecidos, tais como cérebro, intestino, rim, fígado, músculos e pulmões. Essa característica justifica o grande volume de distribuição desse opioide descrito por estudo em humanos⁹. E, dado o fato que a distribuição para os tecidos é superior à capacidade de ligação às proteínas plasmáticas, o seu volume de distribuição aparente durante o estado de equilíbrio é muito superior ao próprio volume plasmático. Esse volume varia entre os diferentes estudos dependendo do perfil de pacientes incluso¹⁰.

Liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (chegando a 86%) e, sendo uma substância básica, sua ligação ocorre predominantemente à α -glicoproteína ácida. Como se trata de uma proteína plasmática que aumenta em reações de fase aguda, essa variabilidade pode determinar a variação da concentração plasmática do fármaco, espe-

cialmente em pacientes oncológicos¹¹.

Do ponto de vista clínico, essas propriedades farmacocinéticas fazem com que ocorra acúmulo de metadona nos tecidos após administração de repetidas doses, aumentando o risco de sobredose. E quando o analgésico é finalmente interrompido, uma pequena concentração plasmática é mantida devido à redistribuição gradual da metadona para o intravascular. Ainda, essa provavelmente é a razão pela qual esse opioide tem menor propensão a promover síndrome de abstinência.

Seu metabolismo é hepático e sua excreção é renal. Como resultado do seu pH básico (pKa=9,2) e propriedades lipofílicas, mudanças no pH urinário podem alterar sua eliminação. Quando o pH urinário é superior a 6, a eliminação renal responde por apenas 4% do total do fármaco excretado, enquanto que em pH inferior a 6, 30% da dose total é eliminada pelos rins¹².

Quanto à eliminação hepática, a metadona tem baixa razão de excreção, o que implica em alta biodisponibilidade após administração por via oral, além de trazer consequências relevantes no que concerne à variabilidade interindividual, uma vez que a eliminação dessa substância depende tanto da fração livre do fármaco quanto da atividade enzimática intrínseca do fígado⁷. O metabolismo hepático da metadona é operado por vários citocromos P450 que a degradam até seus metabólitos inativos (2-etil-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina e 2-etil-5-metil-3,3-difenil-pirrolina)¹³.

Dados de experimentos *in vitro* sugeriam que CYP3A4 seria a isoforma de maior responsabilidade na metabolização de metadona em humanos¹⁴. No entanto, dados recentes sugerem que a CYP2B6 seria a isoforma primordial no metabolismo e excreção da metadona *in vivo*¹⁵.

Além da metadona, o citocromo CYP2B6 também é responsável pelo metabolismo de outros fármacos, tais como: bupropiona, efavirenz e clopidogrel, o que implica risco na interação entre esses fármacos^{7,16}. A tabela 2 traz exemplos de interação farmacológica com metadona.

Uma grande variabilidade de resposta tem sido observada entre indivíduos expostos a metadona, a que pode ser atribuída ao polimorfismo genético na codificação dos citocromos envolvidos no seu metabolismo, além do polimorfismo das proteínas transportadoras e receptores opioides¹⁷.

Tabela 2. Interação farmacológica com metadona⁷

CYP 3A4		CYP 2B6	Inibidores α -glicoproteína
Indução	Inibição	Inibição	
Tiopental	Fluconazol	Clorpromazina	Actiomicina
Carbamazepina	Fluoxetina	Fluoxetina	Doxirrubicina
Glicocorticoide	Fluvoxamina	Fluvoxamina	Vinblastina
Barbitúricos	Nefazodona	Haloperidol	Paroxetina
Fenitoína	Paroxetina	Levopromazina	Sertralina
	Venlafaxina	Moclobediba	
	Macrolídeos	Norfluoxetina	
	Ciprofloxacina	Paroxetina	
	Suco de toranja	Sertralina	

Normalmente, a metadona ou seus metabólitos são excretados pela urina (20 – 50%) e pelas fezes (10-45%). Mas em vigência de disfunção renal há um aumento na excreção fecal tanto dos produtos do metabolismo quanto da própria metadona a ponto de conseguir eliminar todo o fármaco¹⁸. Dessa forma, a metadona pode ser considerada segura na disfunção renal e em pacientes em diálise. Mas alguns autores recomendam redução da dose quando a taxa de filtração glomerular é inferior a 10mL/min¹⁸.

A metadona está presente no leite materno, mas em concentrações que teoricamente são inofensivas ao lactente, e ainda é capaz de cruzar a barreira placentária, mas, por essa via, pode induzir síndrome de abstinência no recém-nascido^{19,20}.

Farmacodinâmica

A metadona é um agonista opioide que age através da ligação aos receptores opioides μ , κ e δ (MOR, KOR e DOR, respectivamente). A ativação do MOR é a principal desencadeadora das suas propriedades farmacodinâmicas, tais como analgesia, depressão respiratória, dependência e tolerância⁷.

Tolerância é definida como redução na potência analgésica do agonista opioide após exposição prévia a tratamento com o mesmo opioide. Tolerância cruzada é um fenômeno que resulta da diminuição da resposta a um agonista opioide após exposição prévia a um opioide diferente²¹. Foi demonstrado em estudo experimental que a metadona é um opioide menos sensível ao fenômeno de tolerância, uma vez que sua ED₅₀ não alterou após exposição prévia a morfina²¹. A terapia opioide crônica também pode produzir hiperalgesia induzida por opioides (HIO) que sensibiliza o paciente, ou desencadeia um quadro de dor aguda^{21,22}.

Foi demonstrado que exposição crônica aos opioides, predominantemente à metadona, reduz a extensão de doença coronariana comparado a pacientes não expostos²³. Esse achado foi confirmado em estudo experimental onde a exposição à morfina (agonista MOR) reduziu a área de infarto do miocárdio quando administrada antes de quadro de isquemia e reperfusão^{24,25}. A metadona produz esse efeito na redução de isquemia do miocárdio através da ativação do MOR, e é dependente da duração da lesão isquêmica²⁶.

Farmacodinâmica dos isômeros

A R-Metadona tem afinidade pelos receptores MOR e DOR 10 vezes superior ao seu isômero S, e sua atividade analgésica chega a ser 50 vezes maior. A S-Metadona é aparentemente inativa como opioide, e assim como a R-Metadona ela é um antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (rNMDA) que é o responsável pela HIO e tem participação no fenômeno de tolerância²⁷.

Silverman²⁸ resumiu os mecanismos responsáveis pelo surgimento da hiperalgesia: ativação do rNMDA; inibição do sistema transportador de glutamato (aumenta a quantidade de glutamato disponível para ativar o receptor); participação da proteína quinase C intracelular regulada por cálcio como elo entre os mecanismos celulares da HIO; administração crônica de morfina (induz neurotoxicidade via apoptose no corno dorsal da medula).

Além da ação sobre os rNMDA, a S-Metadona promove forte inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina no sistema nervoso central²⁹. E devido à combinação dessas propriedades, a metadona aparece como ferramenta para ajudar no manuseio da dor crônica

neuropática, tolerância e HIO em função de suas propriedades farmacodinâmicas³⁰⁻³².

Farmacogenética

Polimorfismo dos genes que codificam os receptores opioides e as enzimas envolvidas no metabolismo da metadona contribui para grande variabilidade na sua farmacologia entre os indivíduos³³.

Em um estudo conduzido com voluntários sadios demonstrou-se que a mutação do 118A4G no gene OPRM1 que codifica o MOR é associada à redução no efeito de dose única de levometadona avaliado por pupilometria. Entretanto, os dados sobre a relação entre variabilidade genética e o efeito farmacológico da metadona não são consistentes, e há incongruência nos resultados encontrados. Nesse mesmo estudo não foi encontrada associação entre efeito da metadona e polimorfismo dos genes que codificam a glicoproteína-P, citocromo P3A, 2B6, 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 e 2D6^{33,34}.

Vias de administração

A metadona, assim como os demais opioides, é administrada preferencialmente por via oral, mas outras vias são possíveis, tais como: via retal, venosa, muscular, subcutânea, nasal, sublingual, espinhal e peridural.

A via retal é utilizada na prática clínica através de micronemas ou supositórios^{35,36}. A biodisponibilidade após administração retal é em média 76%, que é muito semelhante à obtida por via oral (86%), tem início de ação mais rápido, tempo para pico plasmático é de 1,4h e duração de 10h³⁷.

Pode ser administrada por via venosa utilizando bomba de analgesia controlada pelo paciente (PCA – Patient Controlled Analgesia), infusão contínua e/ou *bolus* intermitente^{38,39}. O início da analgesia após *bolus* venoso é de 10-20 minutos e sua duração de ação é de 4-8h³⁹.

A via subcutânea é utilizada como substituto da via oral, mas redução de 50% da dose é recomendada⁴⁰. A administração subcutânea é limitada por reação inflamatória local que requer rotação do local da injeção⁴¹. Embora não haja consenso entre os autores sobre a recomendação dessa rota, estudos mostram experiências positivas desse uso⁴⁰. Para evitar a reação inflamatória, é recomendada rotação do local de injeção, adição de hialuronidase e diluição em 16mL de solução fisiológica a 0,9%⁴⁰⁻⁴².

A metadona pode ser utilizada por via subaracnoidea, embora seja rapidamente distribuída para o plasma. No entanto, poucos estudos foram conduzidos para avaliar essa via⁴³. A via peridural pode ser utilizada para controle de dor crônica e pós-operatória⁴⁴.

Por fim, esse opioide também pode ser administrado por via intranasal e sublingual⁴⁵. Em um estudo piloto, alívio significativo de dor incidental foi obtido após 5 minutos da administração de metadona sublingual⁴⁶.

Usos clínicos

A metadona é indicada para o tratamento de dor moderada a intensa que não pode ser controlada totalmente por analgésicos simples.

Perioperatório

Mais de 40% dos pacientes submetidos a cirurgia relatam dor não controlada, ou dor moderada a intensa, apesar de receber tratamen-

to. Dor aguda pós-operatória é um fator de risco para o desenvolvimento de dor crônica⁴⁷⁻⁴⁹.

A tendência no cuidado anestésico nas últimas décadas é de utilizar opioides de curta duração e meia-vida de eliminação (fentanil, alfentanil, sulfentanil e remifentanil), mas a transição do período intraoperatório para o pós-operatório, particularmente em cirurgias muito dolorosas, pode ser um desafio. À medida que o efeito dos fármacos utilizados na anestesia se dissipa, o paciente pode experimentar dor intensa⁵⁰. Nesse momento, o uso de opioides de longa duração está indicado. A metadona se apresenta como uma alternativa efetiva aos opioides convencionais para controle de dor pós-operatória^{38,44,51-55}.

Dor oncológica

Dor é um sintoma com grande prevalência entre pacientes portadores de câncer, com tal extensão que, dependendo da extensão da doença e do tipo de tumor, de 30 a 70% dos pacientes têm dor desde o início da doença⁵⁶. No entanto, a recomendação publicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para utilização do conceito de graus no tratamento da dor no paciente com câncer permitiu que até 90% de alívio fosse obtido⁵⁶.

A dor incidental é responsável por descontrole de dor em 40 – 80% dos pacientes portadores de algum tipo de câncer, e é definida como um aumento transitório da dor (referido como intenso ou excruciante) a partir de um quadro basal de dor moderada ou inferior⁵⁶⁻⁵⁸. Considera-se que em um episódio a dor incidental atinge seu pico em torno de 3 minutos⁵⁹ e dura em média 30 minutos, e a metadona é um opioide viável para esse cenário. Como a metadona por via oral tem início de ação em torno de 10 minutos (tempo inferior ao da morfina, por exemplo, que é em torno de 30 minutos), ela poderia abortar ou amenizar o quadro doloroso em um intervalo de tempo adequado, ou seja, antes de sua resolução espontânea^{56,58,59}.

O uso de metadona em dor oncológica foi avaliado em revisão da Cochrane (2008)⁶⁰ que concluiu que seu efeito foi similar à morfina. O autor conclui ainda que houve uma taxa maior de não aderência à metadona devido os efeitos adversos.

Em uma revisão recente que avaliou o uso de metadona por via oral comparada com outros opioides por via oral ou transdérmica, o autor conclui que metadona pode ser usada como primeira linha para terapia opioide, é de baixo custo e existe a propensão para sedação e acúmulo. O autor ainda afirma que a dose inicial deve ser calculada a partir de uma dose de morfina convertida a partir de uma relação de 4:1⁶¹.

Apesar da falta de ensaios clínicos adequados, rotação opioide para metadona é recomendada quando outro opioide falha⁶². No entanto, a titulação desse fármaco pode ser um desafio pelas seguintes razões: por não existir razão de conversão confiável para/de metadona; pelo aumento da potência da metadona em pacientes expostos a doses moderadas a altas de outro opioide; e pela grande variabilidade da farmacocinética da metadona, e do potencial para interação com outros fármacos⁶³.

Vários métodos de rotação para metadona já foram publicados, mas duas estratégias são mais frequentemente utilizadas. Em uma delas, o aumento progressivo de dose equianalgésica de metadona é feito concomitantemente à redução do opioide anterior^{64,65}. Outra estratégia envolve interromper completamente o

opioide em uso, e a dose é completamente substituída por dose equianalgésica⁶⁶.

O fenômeno da tolerância cruzada incompleta deve ser levado em consideração quando a rotação de opioide for feita para metadona, pois uma potência maior que a antecipada é esperada. Por esse motivo, reduz-se a dose da metadona em 50-90% da dose total calculada a partir do opioide anterior⁶⁷. Conversão de metadona para morfina adotada pela Academia Americana de Hospice e Cuidado Paliativo (Tabela 3).

Tabela 3. Tabela de conversão de morfina para metadona⁶⁶

24h dose total de morfina por via oral	Razão de conversão (morfina oral: metadona oral)
<30mg	2:1 (2mg de morfina para 1mg metadona)
31-99mg	4:1
100-299mg	8:1
300-499mg	12:1
500-999mg	15:1
1000-1200mg	20:1
>1200mg	Considerar consulta com especialista

Em revisão sistemática que estudou o uso de opioides em pacientes com dor oncológica moderada a intensa com disfunção renal os autores concluíram que metadona, fentanil e alfentanil são os opioides que trazem menos risco quando usados apropriadamente⁶⁸.

No tratamento da dor oncológica, a combinação de dois opioides fortes é uma estratégia que vem sendo investigada. O racional é que a associação de dois opioides diferentes promoveria uma ação sinérgica na analgesia, permitindo o uso de doses menores de cada um, além de limitar o desenvolvimento de tolerância aos opioides, e diminuir os efeitos adversos⁶. Todavia, o estudo nessa área ainda é incipiente, e os dados obtidos em sua maioria são de modelos experimentais.

Dor crônica não oncológica

Dor crônica é definida como dor que persiste além do período de cicatrização tecidual, que é em torno de três meses⁷⁰. Quando a dor crônica não é associada a câncer ou cuidado no fim da vida, é geralmente denominada “dor crônica não oncológica”^{71,72}.

Os opioides têm sido usados para o tratamento da dor e estão entre os fármacos mais frequentemente prescritos para esse propósito, e seu uso em pacientes com dor crônica não oncológica vem crescendo nas últimas duas décadas^{73,74}. A sua terapia pode ser considerada para pacientes que se apresentam no mínimo com dor moderada, e que não obtiveram controle da dor com outras classes de analgésicos. No entanto, algumas condições clínicas sabidamente têm menor resposta aos opioides, e são as que têm como agravante o aspecto psicossocial (lombalgia crônica, cefaleia e fibromialgia)⁷⁵⁻⁷⁷.

O resultado de dois estudos mostra que até 50% dos casos em que opioide foi rodiziado para metadona tiveram analgesia satisfatória prolongada⁷⁹. Quando utilizada em pacientes com dor neuropática, metadona reduziu a intensidade da dor em até 43%, aumento de 47% na qualidade de vida e 30% de melhora na qualidade do sono⁷⁹.

Hiperalgia induzida por opioides (HIO)

Terapia crônica com opioides pode paradoxalmente sensibilizar pacientes à dor ou mesmo induzir quadro de dor aguda, um fenômeno conhecido como HIO, conforme já discutido²². Algumas situações clínicas parecem predispor com maior frequência ao surgimento desse fenômeno: infusão intraoperatória de remifentanil⁸⁰; e uso de alta dose de opioide^{22,81,82}. Uma estratégia para diagnóstico e tratamento de HIO está descrita na tabela 4.

Tabela 4. Estratégias para diagnóstico e tratamento de hiperalgia induzida por opioides³

- 1 – Aumentar a dose de opioides e avaliar se há aumento da eficácia (tolerância)
- 2 – Reduzir ou eliminar o opioide e avaliar a HIO
- 3 – Utilizar opioides que tenham propriedades capazes de reduzir a HIO
- 4 – Utilizar antagonistas específicos para receptor NMDA
- 5 – Associar anti-inflamatórios não hormonais.

A metadona tem se mostrado o opioide com maior capacidade de reduzir a hiperalgia induzida por altas doses de opioides através da inibição do receptor NMDA. Essa hipótese foi confirmada em muitos estudos que demonstraram que a rotação para metadona reduziu ou até resolveu a hiperalgia^{27,84,85}. Isso ocorre porque o receptor NMDA e o sistema glutamérgico central têm papel central no desenvolvimento de HIO, assim como na tolerância e sensibilização (Tabela 5).

Tabela 5. Papel do N-metil-D-aspartato na hiperalgia induzida por opioides⁸³

1. Os receptores NMDA se tornam ativados após exposição aos opioides. Quando inibidos, previnem o surgimento de tolerância e HIO
2. O sistema transportador de glutamato é inibido, aumentando a concentração de glutamato disponível para ligação com o rNMDA
3. A proteína cinase C intracelular regulada pelo cálcio é provavelmente uma ligação entre os mecanismos celulares da tolerância e HIO
4. Intercâmbio entre mecanismos neurais de dor e tolerância podem existir.

rNMDA = receptor N-metil-D-aspartato.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos atribuídos à metadona são similares aos descritos para morfina. No entanto, por ser opioide de longa duração e ter meia-vida imprevisível, o uso de metadona demanda uma atenção especial ao risco de acúmulo e intoxicação, principalmente nos primeiros dias de uso ou durante titulação da dose analgésica.

O acúmulo desse opioide pode levar a parada respiratória e eventualmente morte, uma vez que depressão respiratória grave pode ocorrer com doses tão baixas quanto 30mg em indivíduos não tolerantes⁸⁶, e com doses mais elevadas em indivíduos tolerantes. Uma característica da depressão respiratória induzida por metadona é que seu pico ocorre após o pico de analgesia e se mantém por mais tempo, especialmente no início do tratamento^{86,87}.

Cerca de 30% das mortes relacionadas a analgésicos nos Estados Unidos da América no ano de 2009 foram atribuídas à metadona, apesar desse fármaco responder por apenas 2% do consumo de opioides⁸⁸. Não há dúvida de que analgésicos opioides expõem seus

usuários a risco de intoxicação e até mesmo de morte. Portanto, o uso de metadona deve incluir avaliações sistemáticas e medidas para reduzir esse risco, tais como educação do paciente e monitoramento dos sintomas durante o início do tratamento ou titulação de doses⁵.

Efeito sobre o intervalo QT

O prolongamento do intervalo QT é estado pró-arritmico associado com risco aumentado para arritmia ventricular, particularmente Torsade de Pointes (TdP) que é uma taquiarritmia ventricular polimórfica que apresenta variação da polaridade ao longo do traçado basal no eletrocardiograma (ECG). Clinicamente o paciente se apresenta com quadro de palpitação, síncope e até morte súbita^{39,89}. Essa alteração eletrocardiográfica pode ser induzida por fármacos e está relacionado ao bloqueio de canais de potássio (Ether-a-go-go) com consequente inibição de fluxo de potássio durante repolarização do miocárdio, o que provoca aumento no tempo para repolarização, representado no traçado como intervalo QT mais longo³⁹. O risco de TdP é diretamente proporcional à duração do intervalo QT, e é particularmente maior quando esse intervalo supera 500ms, além de doses de metadona superiores a 100mg por dia^{90,92}.

Apesar do risco de arritmia ventricular ocorrer, não há evidência que suporte a indicação de ECG de rastreamento para pacientes que não apresentam fatores de risco. No entanto, os autores recomendam que pacientes com fatores de risco sejam submetidos ao registro do ECG antes do início do tratamento e durante a titulação da dose^{93,94}. Quando administrada por via venosa, é recomendado que o ECG seja registrado nos seguintes momentos: antes do início da terapia e após 24h de uso; sempre que houver aumento significativo de dose; sempre que houver uma alteração clínica importante (distúrbio hidroeletrólítico, insuficiência cardíaca congestiva, novos fármacos)⁹⁵. O monitoramento dos eletrólitos também é advogado nos pacientes de maior risco³⁹.

CONCLUSÃO

As suas propriedades farmacológicas fazem da metadona um analgésico opioide singular, uma vez que é menos suscetível a tolerância, previne hiperalgia, é menos propícia a consumo abusivo, e tem melhor ação teórica sobre dor neuropática, além da comodidade posológica permitida por seu tempo de ação prolongado. No entanto, o uso de metadona deve ser feito com base no conhecimento de suas propriedades farmacológicas, práticas seguras de prescrição de opioides e um bom julgamento clínico.

REFERÊNCIAS

1. Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment-a review. *Int J Clin Pract.* 2009;63(7):1095-109.
2. Payte JT. A brief history of methadone in the treatment of opioid dependence: a personal perspective. *J Psychoactive Drugs.* 1991;23(2):103-7
3. Shah S, Diwan S. Methadone: does stigma play a role as a barrier to treatment of chronic pain? *Pain Physician.* 2010;13(3):289-93.
4. Fishman SM, Wilsey B, Mahajan G, Molina P. Methadone reincarnated: novel clinical applications with related concerns. *Pain Med.* 2002;3(4):339-48.
5. Trafton JA, Ramani A. Methadone: a new old drug with promises and pitfalls. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13(1):24-30.
6. Nilsson MI, Widerlöf E, Meresaar U, Anggård E. Effect of urinary pH on the disposition of methadone in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;22(4):337-42.
7. Garrido MJ, Trocóniz IF. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 1999;42(2):61-6.

8. Payne R, Inturrisi CE. CSF distribution of morphine, methadone and sucrose after intrathecal injection. *Life Sci.* 1985;37(12):1137-44.
9. Gabriësson JL, Johansson P, Bondesson U, Paalzow LK. Analysis of methadone disposition in the pregnant rat by means of a physiological flow model. *J Pharmacokin Biopharm.* 1985;13(4):355-72.
10. Wolff K, Hay AW, Raistrick D, Calvert R. Steady-state pharmacokinetics of methadone in opioid addicts. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;44(2):189-94.
11. Abramson FP. Methadone plasma protein binding: alterations in cancer and displacement from alpha 1-acid glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther.* 1982;32(5):652-8.
12. Anggard E, Gunne LM, Homstrand J, McMahon RE, Sandberg CG, Sullivan HR. Disposition of methadone in methadone maintenance. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;17(3):258-66.
13. Sporkert F, Pragst F. Determination of methadone and its metabolites EDDP and EMDP in human hair by headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2000;746(2):255-64.
14. Iribarne C, Dréano Y, Bardou LG, Ménez JF, Berthou F. Interaction of methadone with substrates of human hepatic cytochrome P450 3A4. *Toxicology.* 1997;117(1):13-23.
15. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, Walker A, Bedynek PS. Methadone pharmacokinetics are independent of cytochrome P4503A (CYP3A) activity and gastrointestinal drug transport: insights from methadone interactions with ritonavir/indinavir. *Anesthesiology.* 2009;110(3):660-72.
16. Swerdlow M. Anticonvulsant drugs and chronic pain. *Clin Neuropharmacol.* 1984;7(1):51-82.
17. Li Y, Kantelip JP, Gerritsen-van Schieeven P, Davani S. Interindividual variability of methadone response: impact of genetic polymorphism. *Mol Diagn Ther.* 2008;12(2):109-24.
18. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28(5):497-504.
19. Wojnar-Horton RE, Kristensen JH, Yapp P, Ilett KF, Duscil LJ, Hackett LP. Methadone distribution and excretion into breast milk of clients in a methadone maintenance programme. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;44(6):543-7.
20. Wang EC. Methadone treatment during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1999;28(6):615-22.
21. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology.* 2006;104(3):570-87.
22. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain.* 2008;24(6):479-96.
23. Marmor M, Penn A, Widmer K, Levin RI, Maslansky R. Coronary artery disease and opioid use. *Am J Cardiol.* 2004;93(10):1295-7.
24. Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (delta)-opioid receptor in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29(8):2187-95.
25. Liang BT, Gross GJ. Direct preconditioning of cardiac myocytes via opioid receptors and KATP channels. *Circ Res.* 1999;84(12):1396-400.
26. 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(5):1395-402.
27. Callahan RJ, Au JD, Paul M, Liu C, Yost CS. Functional inhibition by methadone of N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes: stereospecific and subunit effects. *Anesth Analg.* 2004;98(3):653-9.
28. Silverman SM. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician.* 2009;12(3):679-84.
29. Codd EE, Shank RP, Schupsky JJ, Raffa RB. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274(3):1263-70.
30. Mercadante S, Arcuri E. Hyperalgesia and opioid switching. *Am J Hosp Palliat Care.* 2005;22(4):291-4.
31. Axelrod DJ, Reville B. Using methadone to treat opioid-induced hyperalgesia and refractory pain. *J Opioid Manag.* 2007;3(2):113-4.
32. Davies MP. Methadone. In: Davies M, Glare P, Hardy J, editors. *Opioids in Cancer Pain.* Oxford, New York: Oxford University Press; 2005. 173-98p.
33. Löttsch J, Skarke C, Wieting J, Oertel BG, Schmidt H, Brockmüller J, et al. Modulation of the central nervous effects of levomethadone by genetic polymorphisms potentially affecting its metabolism, distribution, and drug action. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(1):72-89.
34. Eap CB, Broly F, Mino A, Hämmig R, Déglon JJ, Uehlinger C, et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and methadone steady-state concentrations. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21(2):229-34.
35. Ripamonti C, Bianchi M. The use of methadone for cancer pain. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2002;16(3):543-55.
36. Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J, Bruera E. Capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain: clinical and economic considerations. *Cancer Treat Rev.* 1996;22(Suppl A):131-6.
37. Dale O, Sheffels P, Kharasch ED. Bioavailabilities of rectal an oral methadone in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(2):156-62.
38. Neto JO, Machado MD, de Almeida Correa M, Scomarim HA, Posso IP, Ashmawi HA. Methadone patient-controlled analgesia for postoperative pain: a randomized, controlled, double-blind study. *J Anesth.* 2014;28(4):505-10.
39. Shaiova L, Berger A, Blinderman CD, Bruera E, Davis MP, Derby S, et al. Consensus guideline on parenteral methadone use in pain and palliative care. *Palliat Support Care.* 2008;6(2):165-76.
40. Makin MK. Subcutaneous methadone in terminally-ill patients. *J Pain Symptom Manage.* 2000;19(4):237-8.
41. Bruera E, Fainsinger R, Moore M, Thibault R, Spoldi E, Ventafridda V. Local toxicity with subcutaneous methadone. Experience of two centers. *Pain.* 1991;45(2):141-3.
42. Mathew P, Storey P. Subcutaneous methadone in terminally ill patients: manageable local toxicity. *J Pain Symptom Manage.* 1999;18(1):49-52.
43. Hassenbusch SJ, Portenoy RK, Cousins M, Buchser E, Deer TR, Du Pen SL, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2003: an update on the management of pain by intraspinal drug delivery--report of an expert panel. *J Pain Symptom Manage.* 2004;27(6):540-63.
44. Shir Y, Rosen G, Zeldin A, Davidson EM. Methadone is safe for treating hospitalized patients with severe pain. *Can J Anesth.* 2001;48(11):1109-13.
45. Dale O, Hoffer C, Sheffels P, Kharasch ED. Disposition of nasal, intravenous, and oral methadone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(5):536-45.
46. Hagen NA, Fisher K, Stiles C. Sublingual methadone for the management of cancer-related breakthrough pain: a pilot study. *J Palliat Med.* 2007;10(2):331-7.
47. Brennan F, Carr DB, Cousins M. Pain management: a fundamental human right. *Anesth Analg.* 2007;105(1):205-21.
48. Taylor A, Stanbury L. A review of postoperative pain management and the challenges. *Curr Anaesthesia Critical Care* 2009;20(4):188-94.
49. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006;367(9522):1618-25.
50. Bowdle TA, Ready LB, Kharasch ED, Nichols WW, Cox K. Transition to post-operative epidural or patient-controlled intravenous analgesia following total intravenous anaesthesia with remifentanyl and propofol for abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 1997;14(4):374-9.
51. Kharasch ED. Intraoperative methadone: rediscovery, reappraisal, and reinvigoration? *Anesth Analg.* 2011;112(1):13-6.
52. Gotschalk A, Durieux ME, Nemerget EC. Intraoperative methadone improves postoperative pain control in patients undergoing complex spine surgery. *Anesth Analg.* 2011;112(1):218-23.
53. Simoni RE, Cangiani LM, Pereira AM, Abreu MP, Cangiani LH, Zemi G. [Efficacy of intraoperative methadone and clonidine in pain control in the immediate postoperative period after the use of remifentanyl]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2009;59(4):421-30.
54. Udelmann A, Maciel FG, Servian DC, Reis E, de Azevedo TM, Melo Mde S. Methadone and morphine during anesthesia induction for cardiac surgery. Repercussion in postoperative analgesia and prevalence of nausea and vomiting. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011;61(6):695-701.
55. Richlin DM, Reuben SS. Postoperative pain control with methadone following lower abdominal surgery. *J Clin Anesth.* 1991;3(2):112-6.
56. Hagen NA, Biondo P, Stiles C. Assessment and management of breakthrough pain in cancer patients: current approaches and emerging research. *Curr Pain Headache Rep.* 2008;12(4):241-8.
57. Saltzberg D, Foley KM. Management of pain in pancreatic cancer. *Surg Clin North Am.* 1989;69(3):629-49.
58. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain.* 1999;81(1-2):129-34.
59. Fisher K, Stiles C, Hagen NA. Characterization of the early pharmacodynamic profile of oral methadone for cancer-related breakthrough pain: a pilot study. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28(6):619-25.
60. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;17(4):CD003971.
61. Cherny N. Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain? *Palliat Med.* 2011;25(5):488-93.
62. Walker PW, Palla S, Pei BL, Kaur G, Zhang K, Hanohano J, et al. Switching from methadone to a different opioid: what is the equianalgesic dose ratio? *J Palliat Med.* 2008;11(8):1103-8.
63. Weschules DJ, Bain KT. A systematic review of opioid conversion ratios used with methadone for the treatment of pain. *Pain Med.* 2008;9(5):595-612.
64. Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, Bruera ED. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Cancer.* 1998;82(6):1167-73.
65. Ripamonti C, Zecca E, Bruera E. An update on the clinical use of methadone for cancer pain. *Pain.* 1997;70(2-3):109-15.
66. Mercadante S, Casuccio A, Calderone L. Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):3307-12.
67. Fine PG, Portenoy RK. Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(3):418-25.
68. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. Systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med.* 2011;25(5):525-52.
69. Fallon MT, Laird BJ. A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: an EPCRC opioid guideline project. *Palliat Med.* 2011;25(5):597-603.
70. International Association for the Study of Pain. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain Suppl.* 1986;3:S1-S226.

71. Chouc R. Clinical Guidelines from the American Pain Society and the American Academy of Pain Medicine on the use of chronic opioid therapy in chronic non-cancer pain? what are the key messages for clinical practice? *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119(7-8):469-77.
72. Moulin DE, Clark AJ, Speechley M, Morley-Forster PK. Chronic pain in Canada--prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia. *Pain Res Manag.* 2002;7(4):179-84.
73. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2002;59(7):1015-21.
74. Lamb L, Pereira JX, Shir Y. Nurse case management program of chronic pain patients treated with methadone. *Pain Manag Nurs.* 2007;8(3):130-8.
75. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, Becker WC, Morales KH, Kosten TR, et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med.* 2007;146(2):116-27.
76. Saper JR, Lake AE 3rd, Hamel RL, Lutz TE, Branca B, Sims DB, et al. Daily scheduled opioids for intractable head pain: long-term observations of a treatment program. *Neurology.* 2004;62(10):1687-94.
77. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA.* 2004;292(19):2388-95.
78. Moulin DE, Palma D, Watling C, Schulz V. Methadone in the management of intractable neuropathic noncancer pain. *Can J Neurol Sci.* 2005;32(3):340-3.
79. Fredheim OM, Kaasa S, Dale O, Klepsta Landro NI, Borchgrevink PC. Opioid switching from oral slow release morphine to oral methadone may improve pain control in chronic non-malignant pain: a nine-month follow-up study. *Palliat Med.* 2006;20(1):35-41.
80. Altier N, Dion D, Boulanger A, Choinière M. Management of chronic neuropathic pain with methadone: a review of 13 cases. *Clin J Pain.* 2005;21(4):364-9.
81. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: Intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology.* 2000;93(2):409-17.
82. Baron MJ, McDonald PW. Significant pain reduction in chronic pain patients after detoxification from high-dose opioids. *J Opioid Manag.* 2006;2(5):277-82.
83. Hay JL, White JM, Bochner F, Somogyi AA, Semple TJ, Rounsefell B. Hyperalgesia in opioid-managed chronic pain and opioid-dependent patients. *J Pain.* 2009;10(3):316-22.
84. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel V, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician.* 2011;14(2):145-61.
85. Sjøgren P, Jensen NH, Jensen TS. Disappearance of morphine induced hyperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid agonists. *Pain.* 1994;59(2):313-6.
86. Ehret GB, Desmeules JA, Broers B. Methadone-associated long QT syndrome: improving pharmacotherapy for dependence on illegal opioids and lessons learned for pharmacology. *Exper Opin Drug Saf.* 2007;6(3):289-303.
87. Modesto-Lowe V, Brooks D, Petry N. Methadone deaths: risk factors in pain and addicted populations. *J Gen Intern Med.* 2010;25(4):305-9.
88. Paulozzi LJ, Ryan GW. Opioid analgesics and rates of fatal drug poisoning in the United States. *Am J Prev Med.* 2006;31(6):506-11.
89. Kuehn BM. Methadone overdose deaths rise with increased prescribing for pain. *JAMA.* 2012;308(8):749-50.
90. Dessertenne F. Ventricular tachycardia with two variable opposing foci. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1966;59(2):263-72.
91. Wilcock A, Beattie JM. Prolonged QT interval and methadone: implications for palliative care. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009;3(4):252-7.
92. Keller GA, Ponte ML, Girolamo G. Other drugs acting on nervous system associated with QT-interval prolongation. *Curr Drug Saf.* 2010;5(1):105-11.
93. Stringer J, Welsh C, Tommasello A. Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(9):825-33.
94. Cruciani RA. Methadone: to ECG or not to ECG... That is still the question. *J Pain Symptom Manage.* 2008;36(5):545-52.
95. Walker G, Wilcock A, Carey AM, Manderson C, Weller R, Crosby V. Prolongation of the QT interval in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage.* 2003;26(3):855-9.