

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM ANESTESIOLOGIA
CENTRO DE ENSINO E TREINAMENTO HUCAM/UFES

RODRIGO FERREIRA MONTEIRO

**USO CLÍNICO DA METADONA NO CONTROLE ÁLGICO
PÓS-OPERATÓRIO: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Vitória – ES
2021

RODRIGO FERREIRA MONTEIRO

**Uso clínico da metadona no controle algico pós-operatório: uma
revisão narrativa**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Residência Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo e Centro de Ensino e Treinamento do HUCAM/UFES para obtenção do Título de Especialista em Anestesiologia

Prof. Dra. Sigmar Aurea Cabral Pereira

Orientadora

Pedro Francisco Brandão

Coorientador

Vitória – ES
2021

RODRIGO FERREIRA MONTEIRO

**Uso clínico da metadona no controle algico pós-operatório: uma
revisão narrativa**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Residência Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo e Centro de Ensino e Treinamento do HUCAM/UFES para obtenção do Título de Especialista em Anestesiologia.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Erick Freitas Curi

Prof. Dr. Antônio Roberto Carraretto

Prof. Dra. Sigmar Aurea Cabral Pereira

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus professores e preceptores por todos os conhecimentos teóricos e práticos transmitidos, especialmente à minha orientadora Dra. Sigmar Aurea Cabral Pereira e ao coorientador Pedro Francisco Brandão. À equipe de enfermagem e demais funcionários da Universidade Federal do Espírito Santo e Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes pelo auxílio e pelas experiências compartilhadas. Aos pacientes pela confiança depositada em minhas mãos. Aos colegas de residência pelo apoio. À minha esposa, família e amigos pela compreensão e incentivo. Ao meu filho por ser minha motivação maior. E, principalmente a DEUS, por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades e finalizar mais essa etapa da minha vida profissional.

RESUMO

Introdução: A dor aguda pós-operatória é um evento importante e comum, que se relaciona ao aumento da morbimortalidade e custos hospitalares, além de se relacionar a possíveis consequências, como cronificação da dor e prejuízo às funções afetivas e laborais. O objetivo desse trabalho é revisar a literatura a fim de compreender o uso clínico da metadona no controle algico no pós-operatório.

Métodos: Revisão bibliográfica de onze artigos publicados e indexados no *PubMed* nos últimos cinco anos nos idiomas inglês, português e espanhol. Os descritores utilizados (DeCS/MeSH – Descritores em Ciências da Saúde) foram “metadona”, “dor pós-operatória” e “dor aguda”.

Discussão: A estratégia mais frequentemente utilizada pelos médicos baseia-se no uso de opioides com *clearance* elevado e meia-vida curta, como a morfina, o que resulta em flutuações dos níveis séricos, com valores que oscilam entre analgesia inadequada a sedação profunda e depressão respiratória. Uma das alternativas é utilizar fármacos com meia-vida prolongada e *clearance* baixo, como a metadona.

Conclusão: Os artigos revisados demonstram segurança e eficácia no uso de metadona em comparação aos outros opioides comumente utilizados como estratégia de prevenção e tratamento da dor aguda pós-operatória.

Descritores: “metadona”; “dor pós-operatória”; “dor aguda”

ABSTRACT

Introduction: *Acute postoperative pain is an important and common event, which is related to increased morbidity and mortality and hospital costs, in addition to being related to possible consequences, such as chronic pain and impairment of affective and work functions. The aim of this paper is to review the literature in order to understand the clinical use of methadone in postoperative pain control.*

Methods: *It was performed a bibliographic review of eleven articles published and indexed in PubMed in the last five years in English, Portuguese and Spanish. According to MeSH (Medical Subject Headings) database, the selected headings were “methadone”, “pain, postoperative” and “acute pain”.*

Discussion: *The strategy most frequently used by physicians is based on the use of opioids with high clearance and short half-life, such as morphine, which results in fluctuations in serum levels, with values ranging from inadequate analgesia to deep sedation and respiratory depression. One alternative for this issue is to use drugs with a prolonged half-life and low clearance, such as methadone.*

Conclusion: *The reviewed articles demonstrate safety and efficacy in the use of methadone compared to other opioids commonly used as a strategy for the prevention and treatment of acute postoperative pain.*

Keywords: *“methadone”; “pain, postoperative”; “acute pain”*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	12
3. MÉTODOS	13
4. RESULTADOS	14
5. DISCUSSÃO	15
5.1 Revisão bibliográfica	15
5.2 Eventos adversos	16
5.3 Uso clínico	18
6. CONCLUSÃO	21
7. REFERÊNCIAS	22

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - *Relação entre a dose de metadona e a duração do efeito (adaptada da referência número 3) – página 17.*

Figura 2 - *Diferença no uso de morfina pós-operatória para pacientes que receberam metadona ou fentanil. A: consumo de morfina na SRPA; B: consumo de morfina no pós-operatório; C: administração intraoperatória de fentanil; D: tempo de permanência no hospital (adaptada da referência número 8) – página 18.*

Figura 3 - *Frequência da dor pós-operatória em pacientes randomizados para receber metadona ou fentanil no período intraoperatório (adaptada da referência número 10) – página 20.*

LISTA DE ABREVIações

DeCS/MeSH – Descritores em Ciências da Saúde.

SRPA – Sala de recuperação pós-anestésica.

UTI – Unidade de Terapia Intensiva.

1. INTRODUÇÃO

A dor aguda pós-operatória é um evento importante que se relaciona ao aumento da morbimortalidade e custos hospitalares. Estima-se que a maioria dos pacientes submetidos a qualquer tipo de intervenção cirúrgica experimente dor pós-operatória moderada a intensa¹.

Diversos estabelecimentos assistenciais de saúde não possuem um protocolo padronizado, o que culmina em uma abordagem inadequada da dor, levando a consequências deletérias – sobretudo nos primeiros dias de pós-operatório – como retardo na deambulação, maior morbidade cardiovascular, aumento do risco de eventos tromboembólicos, alterações respiratórias e redução da eliminação de secreções de vias aéreas, o que pode causar atelectasias e pneumonia.

O impacto socioeconômico da dor é igualmente importante: estima-se que indivíduos com dor crônica de intensidade moderada a intensa perdem, em média, oito dias de trabalho a cada seis meses².

2. OBJETIVOS

O objetivo dessa revisão é abordar o uso da metadona no período perioperatório como estratégia para prevenção da dor pós-operatória e, com isso, propor uma atualização sobre os aspectos relacionados à sua utilização.

3. MÉTODOS

A base de dados utilizada para a revisão foi o *PubMed* e os descritores utilizados (DeCS/MeSH) foram “*methadone*”, “*pain, postoperative*” e “*acute pain*” para pesquisa de artigos publicados e indexados no período de janeiro de 2016 a janeiro de 2021 – nos idiomas inglês, português e espanhol. Os estudos selecionados foram aqueles que avaliavam o uso de metadona como estratégia para analgesia pós-operatória em humanos.

4. RESULTADOS

Foram encontradas dezesseis publicações, dentre as quais, dez foram selecionadas de acordo com a relevância com o tema estudado, conforme o objetivo da revisão. Entre esses dez artigos publicados, encontram-se sete ensaios clínicos, uma metanálise e duas revisões de literatura.

5. DISCUSSÃO

A dor é extremamente subjetiva e difícil de ser mensurada, apesar do uso de escalas já validadas para sua aferição. Dentre as opções para o manejo pós-operatório da dor, estão os analgésicos opioides. A estratégia mais frequentemente utilizada pelos médicos baseia-se no uso de opioides com *clearance* elevado e meia-vida curta, como a morfina. Esta abordagem resulta em flutuações dos níveis séricos, com valores que oscilam entre analgesia inadequada a sedação profunda e depressão respiratória. Uma alternativa seria administrar fármacos de forma contínua ou sob demanda. No entanto, ambos os métodos exigem equipamentos dedicados, como bombas de infusão contínua e dispositivos de analgesia controlada pelo paciente. Outra opção consiste em utilizar fármacos com meia-vida prolongada e *clearance* baixo, como a metadona³.

5.1. Revisão bibliográfica

A metadona é um opioide sintético de duração longa, de 24 a 36 horas, o que fornece concentrações sanguíneas estáveis após uma única dose. O isômero *R*(-) da metadona tem atividade μ -agonista, enquanto seu isômero *S*(+) é quase inativo nesse receptor. Porém, esse isômero tem atividade antagonista nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). O receptor NMDA foi relacionado no desenvolvimento de tolerância a opioides, assim como a hiperalgesia e a dor crônica pós-operatória. Consequentemente, existe um sinergismo entre os isômeros *R*(-) e *S*(+) da metadona na produção dos efeitos clínicos. Em adultos, quando se utilizam baixas doses (5 a 10mg), a metadona se comporta como um opioide de curta duração, com duração analgésica entre 3 a 4 horas e o seu efeito clínico encerra-se devido à redistribuição. No entanto, quando doses superiores a 20 mg são administradas, a meia-vida de eliminação longa aproxima-se do efeito clínico³. Suas propriedades farmacológicas fazem da metadona um analgésico opioide único para uso em anestesia, pois além da longa duração, atua modulando a propagação de estímulos de dor e vias descendentes analgésicas. Por conseguinte, há evidências de que o uso de metadona durante a anestesia pode reduzir significativamente o consumo de opioides no pós-operatório e resultar em maior satisfação do paciente em relação a dor¹.

A metadona é depurada pelo citocromo P450 em 2-etil-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina inativa. Uma pequena porção do fármaco inalterada é excretada pela via urinária. Medicamentos como fenobarbital, fenitoína, fluoxetina e sertralina podem induzir ou inibir o citocromo, levando à potenciais influências nas concentrações plasmáticas³.

A dose necessária para analgesia prolongada não está claramente definida. Em cirurgias laparoscópicas, doses que variam de 0,1 a 0,15 mg.kg⁻¹ fornecem analgesia suficiente sem efeitos colaterais³. Entretanto, Carvalho et al.⁴ sugere que doses mais baixas estão relacionadas a benefícios mais modestos. Considera-se, portanto, que cirurgias mais dolorosas (esternotomia ou coluna vertebral, por exemplo) podem exigir doses maiores de metadona (acima de 0,3 mg.kg⁻¹).

Existem variações na literatura quanto ao cálculo da dose baseada no peso corporal real ou ideal. A dosagem com base no peso corporal ideal minimiza a variabilidade entre pacientes, enquanto a dosagem baseada no peso real pode resultar em altas concentrações de metadona sanguínea em pacientes obesos. Por isso, sugere-se utilizar uma dose padrão na indução (10 a 20 mg), conforme o grau esperado de dor pós-operatória, e titular essa dose conforme o peso corporal ideal, com o objetivo de evitar a administração de sobredoses em pacientes obesos⁵.

Em pacientes de alto risco (idosos, portadores de doenças cardiovasculares, obesos mórbidos – com ou sem apneia do sono) o uso da metadona não está definido pela literatura – com exceção do cenário de cirurgias cardíacas⁴.

5.2. Efeitos colaterais

A maior preocupação relacionada da metadona no perioperatório, baseia-se no potencial de depressão respiratória. No entanto, em estudos randomizados, não se observaram quaisquer diferenças nas incidências de depressão respiratória ou de hipoxemia quando pacientes que recebiam metadona eram comparados com aqueles tratados com outros opioides, seja na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA), nas enfermarias cirúrgicas ou nas unidades de terapia intensiva (UTI)⁶.

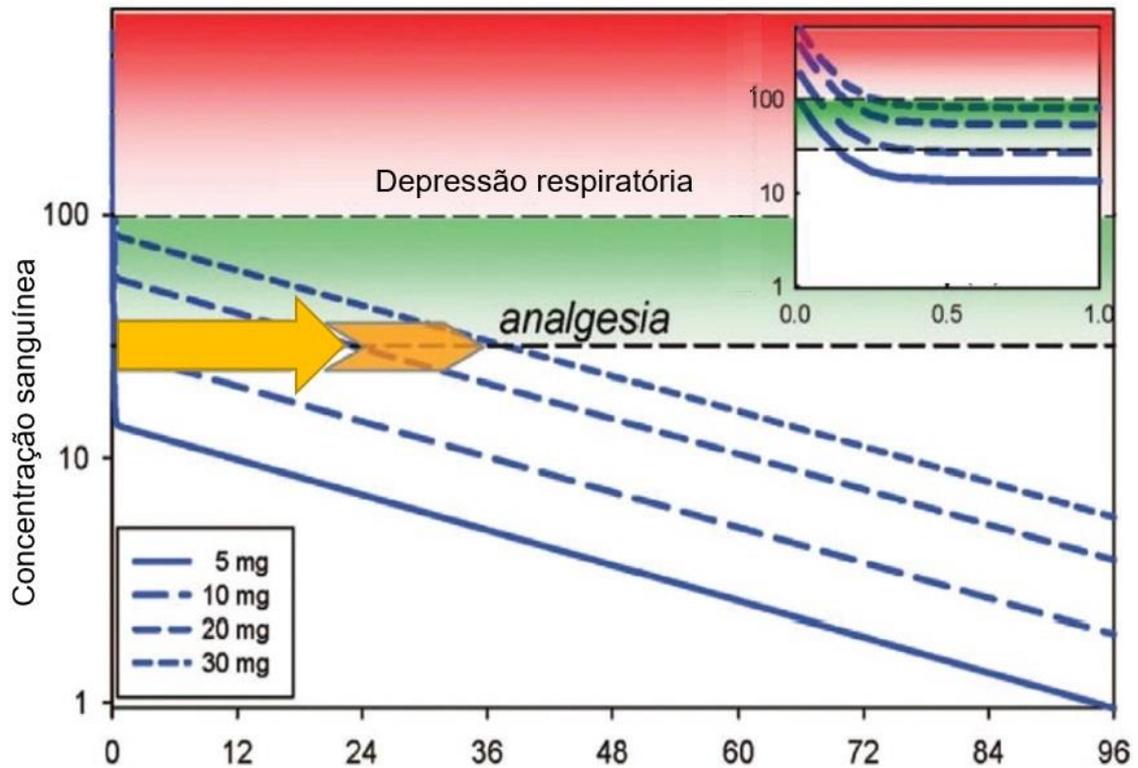


Figura 1 - Relação entre a dose de metadona e a duração do efeito (adaptada da referência #3).

Conforme a figura acima, a depressão respiratória prevista seria inferior a 30 a 45 minutos, devido a rápida redistribuição do fármaco no compartimento plasmático³.

Esse efeito se destaca por ser dose dependente e, teoricamente, poderia atrasar o despertar da anestesia geral, aumentar o tempo de ocupação de sala cirúrgica e, com isso, acarretar no aumento de custos hospitalares⁴. A magnitude desse impacto se relaciona com a duração do ato cirúrgico, sendo que esse prejuízo dificilmente seria percebido em procedimentos com duração superior a uma hora, por exemplo.

Além disso, não se observou aumento da incidência de outros efeitos colaterais como náuseas e vômitos, quando comparado com o uso da morfina durante o período de hospitalização. A terapia prolongada com metadona pode levar a prolongamento QT, *torsade de pointes* e parada cardíaca. Porém, esse efeito não foi observado com o uso do fármaco no contexto perioperatório⁶.

5.3. Uso clínico

A introdução da metadona como alternativa à morfina para tratar dor pós-operatória ocorreu em 1980. Pacientes submetidos à cirurgia ortopédica ou geral recebiam 20 mg de metadona intravenosa, o que proporcionava analgesia segura, eficaz e prolongada. Posteriormente, pacientes submetidos a cirurgias de abdome superior passaram também a receber metadona e requisitaram menos opioides no pós-operatório⁷.

A conversão de uma dose intravenosa de morfina em metadona pode ser difícil devido à ampla variabilidade individual, no que se relaciona às necessidades de morfina no pós-operatório. A despeito disso, é consenso que a metadona reduz o uso de fentanil no pós-operatório, conforme se observa na figura abaixo:

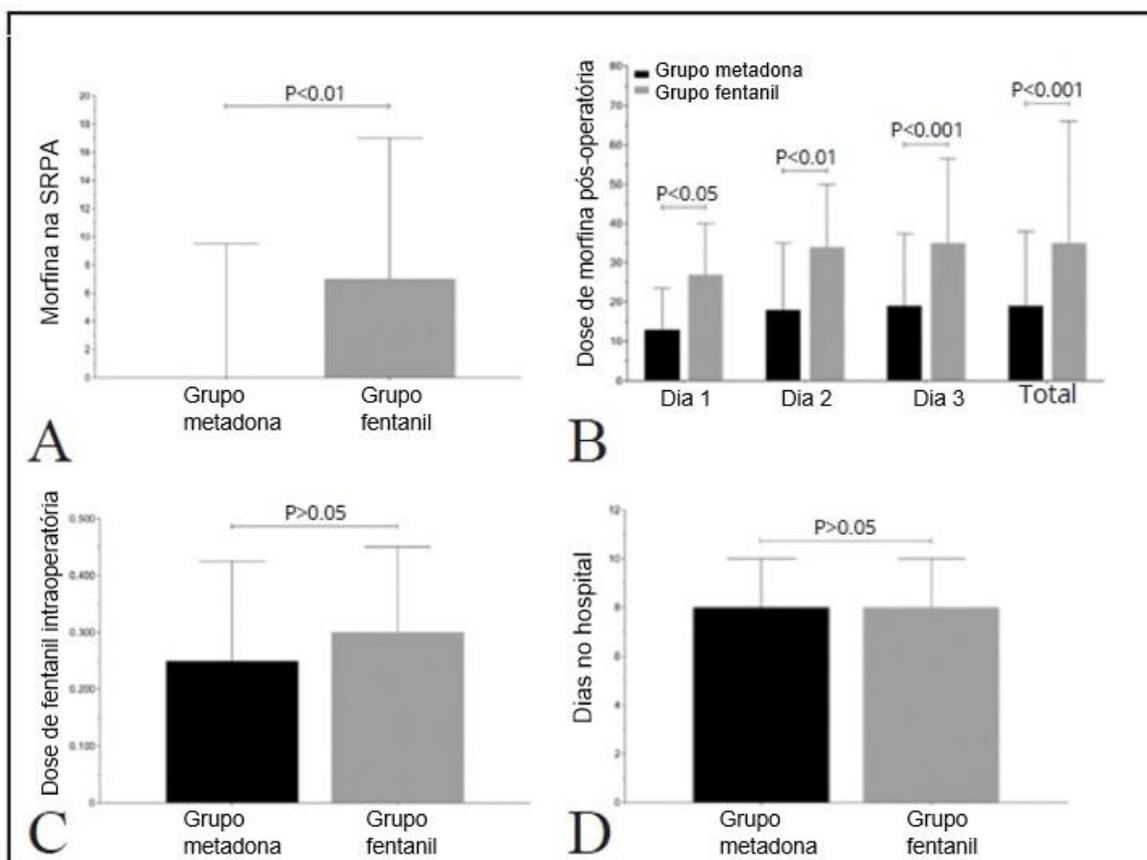


Figura 2 - Diferença no uso de morfina pós-operatória para pacientes que receberam metadona ou fentanil. A: consumo de morfina na SRPA; B: consumo de morfina no pós-operatório; C: administração intraoperatória de fentanil; D: tempo de permanência no hospital (adaptada da referência 8).

Em pacientes ambulatoriais, em regime de hospital-dia, o resultado foi semelhante aos pacientes submetidos a cirurgias de grande porte. O uso de metadona em dose

única (dose média de 9 mg), quando comparado à administração de opioides convencionais de curta duração, diminuiu o consumo de opioides no intra e no pós-operatório, com analgesia mais satisfatória e sem aumento de eventos adversos⁶.

Embora comumente se acredite que os procedimentos laparoscópicos são menos dolorosos do que os seus equivalentes nas técnicas convencionais, estudos revelaram pontuações elevadas nas escalas de classificação numérica da dor, mesmo em técnicas minimamente invasivas, reforçando a necessidade de atentar à dor pós-operatória mesmo em cirurgias menores e/ou ambulatoriais⁶.

Em comparação com o uso de clonidina em cirurgia laparoscópica, o número de pacientes com dor no pós-operatório imediato foi significativamente maior nos grupos clonidina e controle (aproximadamente 50%)³, quando comparados ao grupo que recebeu metadona.

Desfechos favoráveis foram encontrados em um estudo que avaliou o uso de metadona em comparação com a morfina intraoperatória para histerectomia por videolaparoscopia. Apesar de se tratar um contexto cirúrgico específico (mulheres submetidas a histerectomia por videolaparoscopia), o estudo possui validade externa para comparação com outros tipos de cirurgias, que também envolvam dor do tipo visceral⁷.

Ressalta-se a importância da utilização da metadona como estratégia analgésica em cirurgias de coluna, sobretudo nas que possuem elevado grau algico, como a artrodese, com laminectomia, utilização de enxerto ósseo e instrumentação de múltiplos níveis. Ademais, outros procedimentos merecem atenção especial, mormente aqueles em que o monitoramento neurofisiológico somatossensorial e potenciais evocados motores são necessários. Nesse contexto, utiliza-se frequentemente o remifentanil como estratégia para controle rápido dos parâmetros hemodinâmicos e do fornecimento de analgesia intensiva com rápida recuperação. Todavia, pacientes submetidos a esse tipo de procedimento frequentemente experimentam forte dor pós-operatória, particularmente nos primeiros três dias⁵. Além disso, muitos desses pacientes possuem dor crônica e são usuários crônicos de opioides, o que pode induzir tolerância e ativar sistemas facilitadores de dor.

O uso de metadona associada ao remifentanil foi preferível em comparação ao uso de remifentanil isolado ou remifentanil associado ao sulfato de magnésio como prevenção de dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia de escoliose⁹.

Destaca-se também o uso desse fármaco em cirurgias cardíacas, nas quais a retração esternal, a dor secundária ao uso de fios esternais ou a lesões nervosas durante dissecação da artéria torácica interna, podem frequentemente se relacionar a dor crônica pós-operatória. Nesse cenário, a administração de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ na indução anestésica resultou em significativa redução da necessidade de analgésicos no pós-operatório, melhores escores de dor e maior satisfação do paciente. Nesse caso, também não se percebeu intensificação de efeitos colaterais⁴.

A comparação do uso de metadona ou fentanil para cirurgia cardíaca mostrou não só benefício no pós-operatório imediato, bem como no período tardio (primeiro mês)¹⁰, conforme a figura abaixo:

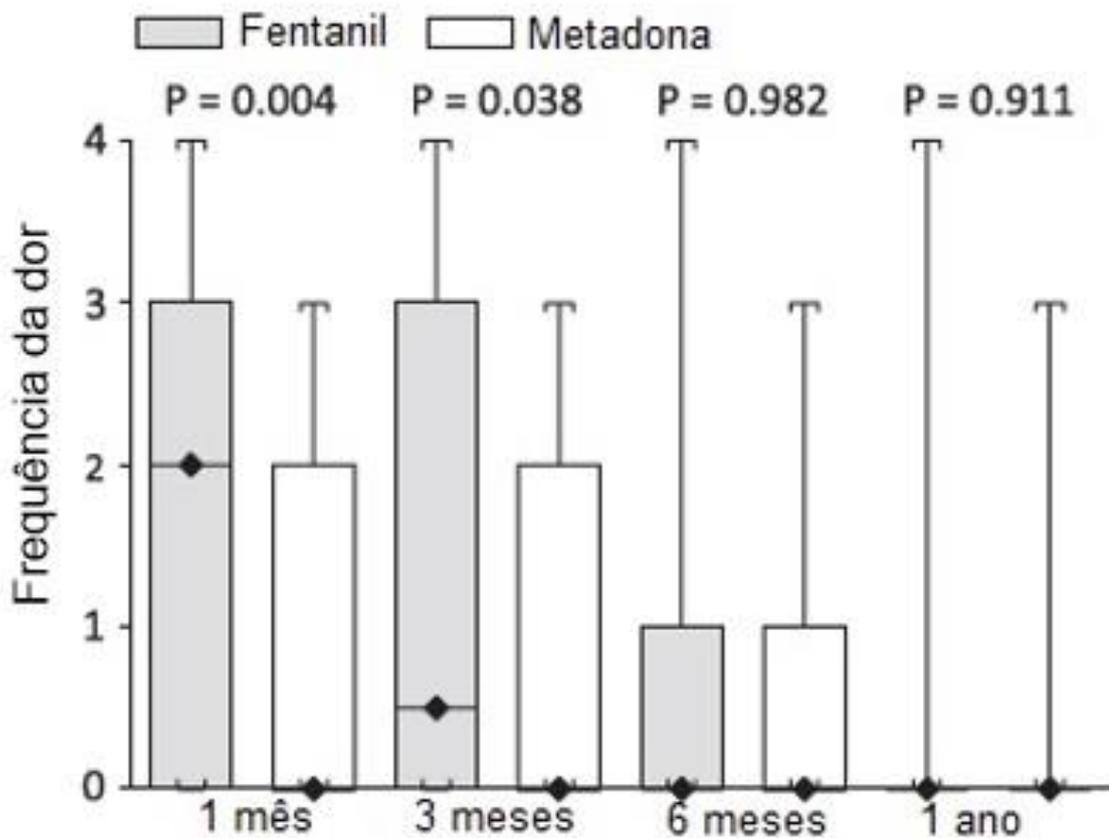


Figura 3 - Frequência da dor pós-operatória em pacientes randomizados para receber metadona ou fentanil no período intraoperatório (adaptada da referência #10).

6. CONCLUSÃO

Apesar de existir apenas uma única metanálise dedicada a estudar esse assunto, publicações recentes demonstram segurança e eficácia no uso de metadona em comparação a outros opioides mais comumente utilizados como estratégia de prevenção e tratamento da dor aguda pós-operatória. Novos estudos de dose-resposta são necessários para definir a massa ideal de metadona no perioperatório, de acordo com os diversos cenários cirúrgicos.

7. REFERÊNCIAS

1. Machado FC, Vieira JE, de Orange FA, Ashmawi HA. Intraoperative Methadone Reduces Pain and Opioid Consumption in Acute Postoperative Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2019 Dec;129(6):1723-1732.
2. Sen S, Arulkumar S, Cornett EM, Gayle JA, Flower RR, Fox CJ, Kaye AD. New Pain Management Options for the Surgical Patient on Methadone and Buprenorphine. *Curr Pain Headache Rep*. 2016 Mar;20(3):16.
3. Murphy GS, Szokol JW. Intraoperative Methadone in Surgical Patients: A Review of Clinical Investigations. *Anesthesiology*. 2019 Sep;131(3):678-692.
4. Carvalho AC, Sebold FJG, Calegari PMG, Oliveira BH, Schuelter-Trevisol F. Comparação da analgesia pós-operatória com uso de metadona versus morfina em cirurgia cardíaca [Comparison of postoperative analgesia with methadone versus morphine in cardiac surgery]. *Rev Bras Anestesiol*. 2018 Mar-Apr;68(2):122-127.
5. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Shear TD, Deshur MA, Vender JS, Benson J, Newmark RL. Clinical Effectiveness and Safety of Intraoperative Methadone in Patients Undergoing Posterior Spinal Fusion Surgery: A Randomized, Double-blinded, Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2017 May;126(5):822-833.
6. Komen H, Brunt LM, Deych E, Blood J, Kharasch ED. Intraoperative Methadone in Same-Day Ambulatory Surgery: A Randomized, Double-Blinded, Dose-Finding Pilot Study. *Anesth Analg*. 2019 Apr;128(4):802-810.
7. Moro ET, Lambert MF, Pereira AL, Artioli T, Graicer G, Bevilacqua J, Bloomstone J. The effect of methadone on postoperative quality of recovery in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A prospective, randomized, double blinded, controlled clinical trial. *J Clin Anesth*. 2019.
8. Bastian K, Buehler PK, Slizyte D, Rüst CA, Toft K, Studer W, Lecheler L, Aguirre J, Siegemund M, Hollinger A. A preoperative single dose of methadone for moderate-to-severely painful surgery reduces postoperative morphine consumption. *Minerva Anesthesiol*. 2019 Oct;85(10):1053-1061

9. Martin DP, Samora WP 3rd, Beebe AC, Klamar J, Gill L, Bhalla T, Veneziano G, Thung A, Tumin D, Barry N, Rice J, Tobias JD. Analgesic effects of methadone and magnesium following posterior spinal fusion for idiopathic scoliosis in adolescents: a randomized controlled trial. *J Anesth.* 2018 Oct;32(5):702-708.
10. Murphy GS, Avram MJ, Greenberg SB, Shear TD, Deshur MA, Dickerson D, Bilimoria S, Benson J, Maher CE, Trenk GJ, Teister KJ, Szokol JW. Postoperative Pain and Analgesic Requirements in the First Year after Intraoperative Methadone for Complex Spine and Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2020 Feb;132(2):330-342.