

Artigo de perspectiva

Autores:

Celeste Gonçalves¹, Natália Loureiro², Marta Pinto dos Santos³, Ana Silva⁴

Afiliação:

1. Assistente Hospitalar Graduada de Anestesiologia, Mestre em Cuidados Paliativos, Coordenadora da Unidade de Medicina Paliativa do Hospital da Senhora da Oliveira, EPE
2. Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna, Mestre em Cuidados Paliativos, Médica na EIHS CP do Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, EPE e na Unidade de Medicina Paliativa do Hospital da Senhora da Oliveira, EPE
3. Assistente na área de Medicina Geral e Familiar, Médica na Unidade de Medicina Paliativa do Hospital da Senhora da Oliveira, EPE.
4. Assistente Hospitalar de Medicina Interna, Médica na Unidade de Medicina Paliativa do Hospital da Senhora da Oliveira, EPE.

ORCID:

Natália Loureiro - 0000-0003-2140-7208

Autor para correspondência:

Natália Loureiro
Rua dos Cutileiros, Creixomil.
4835-044 Guimarães, Portugal
72319@chts.min-saude.pt

Recebido/Received: 2023-09-20

Aceite/Accepted: 2024-04-08

Published/Publicado: 2024-06-26

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Metadona – uma opção na dor oncológica complexa?

Methadone – an option for complex cancer pain?

A metadona é um opióide sintético que pertence estruturalmente à classe das difenilpropilaminas, desenvolvida em 1937 na Alemanha. É um agonista de μ (mu), κ (kapa) e δ (delta) e antagonista do recetor de N-metil D-Aspartato (NMDA). Possui também ação inibitória na recaptção de norpinefrina e serotonina, envolvidos na modulação descendente da dor.¹

A metadona, inicialmente utilizada em centros para tratamento de dependência de opióides, apresenta ação em diversos recetores que afetam a nociceção, permitindo analgesia multimodal. Fato este relevante principalmente na dor crónica, na qual existe uma estimulação persistente dos nociceptores, resultando numa redução do limiar de sensibilidade, e fazendo com que estímulos normalmente não dolorosos resultem em dor (alodínia) e/ou o aparecimento de hiperalgisia (resposta aumentada à dor a partir de um estímulo doloroso).¹

É um fármaco lipofílico, com semi-vida longa (entre 5 e 130 horas, média de 20-35 horas), cujo efeito analgésico geralmente dura de 6 a 8h (período é inferior ao de eliminação, aumentando o risco de acumulação após doses repetidas). É administrada preferencialmente por via oral, mas também retal, intravenosa, intramuscular, subcutânea, nasal, sublingual, subaracnoideia e epidural. O uso subcutâneo é limitado pelos riscos de local toxicidade.²

A absorção oral é rápida e quase completa (biodisponibilidade oral de 80%) com início de ação em cerca de 10 minutos sendo de grande utilidade, por exemplo, no controlo da dor incidental. A conversão da via oral para parentérica requer redução da dose em 50%, baseado na prática clínica e na maior biodisponibilidade oral. A metabolização da metadona ocorre principalmente no fígado e sua excreção é renal, sendo considerada segura na disfunção renal.² Em Portugal, tem autorização de introdução de mercado medicamentos que contenham metadona sob a formulação oral comprimidos (nas doses de 5 mg, 10 mg, 20 mg e 40 mg) e solução oral. Esta última não tem indicação no tratamento da dor crónica segundo o resumo das características do medicamento (RCM), mas sim no tratamento da dependência com o fim de reduzir os sintomas de abstinência. Em alguns casos é necessária uma Autorização de Utilização Excepcional (AUE) que carece de autorização prévia pelo INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.), como no caso da metadona sob solução oral, que não se encontra comercializada em Portugal.³

A reconciliação terapêutica é essencial porque numerosas interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas estão associadas à metadona, seja mediada por recetores opióides, tais como a sedação ou bradipneia, ou efeitos adversos mediados por recetores não opióides, incluindo o prolongamento do intervalo QT.⁴

Apesar de na maioria dos casos, a metadona ser introduzida em contexto de rotação de opióide, é possível e está indicada a administração deste fármaco em doentes opióide *naive* que apresentem dor intensa de acordo com a Associação Europeia de Cuidados Paliativos.⁵

A dose diária inicial de metadona oral por dia não deve exceder 7,5 mg (por exemplo, 2,5 mg via oral 3x dia, uma vez que efeito analgésico é de 6-8 horas), sendo equivalente a uma dose de 40-60mg de morfina oral. A dose não deve ser otimizada antes de 5 a 7 dias e não deve ser aumentada em mais que 5 mg/dia até dose diária de 30-40 mg.⁶

A dose inicial de metadona quando realizada rotação de opióide é de 2 mg - 7,5 mg, o que corresponde a uma dose inferior a 60 mg/dia de morfina oral, de acordo com a conversão segundo o guia da prática clínica oncológica (NCCN - *Clinical Practice Guidelines in Oncology*) publicadas em 2024.⁷

Assim, se por um lado, a rotação de um outro opióide para a metadona possa ser mais problemática (quando em doses mais elevadas, pela grande variabilidade da farmacocinética da metadona, e do potencial de interação com outros fármacos), iniciar a metadona como terapêutica de 1º linha torna-se mais simples pois a dose pode ser titulada cautelosamente afim de evitar efeitos adversos.

Em relação a estratégias de rotação de opióide existem o método que envolve 3 dias “**3-day switch**” (3DS) e o método “**stop and go**” (SAG), onde o opióide é imediatamente substituído pela metadona. Na estratégia 3DS, o opióide atual é substituído gradualmente pela metadona ao longo de três dias, parecendo assim ser o método mais seguro e com melhor tolerância, principalmente em doentes do ambulatório, com prescrição em doses reduzidas e titulação lenta em função das propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas da metadona.⁸

Em Portugal, um estudo observacional retrospectivo realizado entre 2006 e 2008, revelou que a metadona pode ser uma excelente alternativa em casos de dor de difícil controlo ou toxicidade por opióide, sendo benéfica em 94% dos doentes.⁹

Na dor neuropática oncológica severa não controlada, seja por progressão da doença ou tolerância aos opióides, pode utilizar-se um antagonista do recetor NMDA como a metadona também como adjuvante analgésico. O uso de baixa dose de metadona associado a um outro opióide de frequência regular é uma prática comum descrita na literatura, na dose inicial de 5 mg, um máximo de 20 mg por dia.¹⁰

A metadona apresenta inúmeras vantagens como a elevada biodisponibilidade oral, várias formulações, início rápido de ação, segurança na insuficiência renal e custo reduzido, sendo assim uma potencial opção terapêutica particularmente em países de baixo e médio rendimento. Por outro lado, a metadona também apresenta algumas desvantagens, nomeadamente relacionada com uma semi-vida longa e o consequente potencial para acumulação com a administração de doses repetidas (com risco do fenómeno de toxicidade tardia); possí-

veis interações medicamentosas; ocorrência de efeitos colaterais como risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias, sedação e *delirium*; necessidade de vigilância na titulação de dose; dificuldades na conversão de outros opióides.

A metadona pode ser um opióide superior a outros quando utilizado na dor oncológica refratária, pois além da ação no receptor opióide, este fármaco tem efeitos adicionais nos receptores NMDA.

Pesando riscos e benefícios, na prática clínica, a metadona pode ser utilizada de diversas formas, como terapêutica de 1º linha em doentes opióide *naive*; uma opção terapêutica de 2º linha quando realizada rotação de opióide ou em associação em dose baixa com outro opióide de base no sentido de obter um equilíbrio entre analgesia e efeitos adversos. Esta última opção parece ser promissora no sentido de atingir um melhor controlo algico na dor oncológica complexa e com menos efeitos colaterais.

Face ao seu baixo custo, comodidade posológica e elevada eficácia, a metadona seria um fármaco de uso interessante na realidade portuguesa, possibilitando assim uma opção para um tratamento analgésico mais eficaz. No entanto, observa-se alguma dificuldade da sua utilização em doentes fora do âmbito de tratamentos de desintoxicação. Além disso, o fato de estar disponível apenas em formulação oral, em Portugal limita o uso da metadona em uma grande parte de doentes com necessidade de cuidados paliativos e em situação de fim de vida, quando existe concomitante com o avanço e progressão da doença, a perda da via oral, sendo necessário a rotação para outro opióide que possa ser administrado de forma subcutânea, por exemplo. Independentemente de tais barreiras, é necessária uma melhor divulgação da metadona, pois trata-se de um fármaco já licenciado em Portugal tanto para efeitos de desintoxicação como para o tratamento da dor crónica refratária.

Por fim, a complexidade da dor durante o processo oncológico (com componentes nociceptivos e neuropáticos) e o objetivo de manter qualidade de vida faz com que a metadona tenha um papel pertinente, em função da ação analgésica multimodal, sendo um fármaco a considerar como parte integrante do esquema terapêutico quando é necessária uma analgesia eficaz (mas com o mínimo de efeitos adversos), não só na fase curativa, mas também quando estamos perante doentes com prognóstico reservado. Entretanto, deve ser sempre avaliado o grau de interação entre a metadona e o esquema de quimioterapia utilizado, tendo em consideração a relação risco/benefício da coadministração. No caso de fármacos citotóxicos como ribociclib que prolongam o intervalo QT, torna-se necessário a monitorização com vigilância por eletrocardiograma. Por outro lado, quimioterápicos que interfiram com a metabolização da metadona, como por exemplo os inibidores do CYP450 3A4 (como o imatinibe) podem acarretar no aumento da concentração plasmática de metadona, que é metabolizada principalmente pelo CYP450 3A4, 2B6, 2C19 e, em menor extensão, pelo CYP450 2C9 e 2D6. Nesse sentido deve ser considerada a pos-

sibilidade de efeitos farmacológicos iatrogénicos decorrentes, sendo a prescrição avaliada caso a caso, avaliando mais uma vez os riscos e benefícios de forma individual.

Declaração de Contribuição / Contributorship Statement

CG – Idealização, estrutura geral do artigo, revisão bibliográfica.

NL – Revisão do artigo, revisão bibliográfica.

MS – revisão do artigo.

AS – revisão final do artigo.

CG – Idealization, general structure of the article, bibliographic review.

NL – Article review, bibliographic review.

MS – Article review.

As – Final review of the article.

Responsabilidades Éticas / Ethical Disclosures

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver financiamento externo.

Financiamento: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Conflict of interest disclosures: The authors declare no conflicts of interest.

Funding: The authors declare no external funding.

References

- Hanna V, Senderovich H. Methadone in Pain Management: A Systematic Review. *J Pain* 2021;22:233-45. doi: 10.1016/j.jpain.2020.04.004.
- Garrido MJ, Trocóniz IF. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1999;42(2):61-6. doi: 10.1016/s1056-8719(00)00043-5.
- Infomed. Base de dados de medicamentos de uso humano. [Internet]. Consulta em Agosto de 2023. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- Lusetti M, Licata M, Silingardi E, Reggiani BL, Palmiere C. Therapeutic and recreational methadone cardiotoxicity. *J Forensic Leg Med*. 2016;39:80-4. doi: 10.1016/j.jflm.2016.01.016.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13:e58-68. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70040-2.
- Chou R, Cruciani RA, Fiellin DA, Compton P, Farrar JT, Haigney MC, et al. Methadone safety: a clinical practice guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *J Pain*. 2014;15:321-37. doi: 10.1016/j.jpain.2014.01.494.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Adult Cancer Pain, Version 2.2024. [Internet]. Consulta em Fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1413>
- Ding H, Song Y, Xin W, Sun J, Zhong L, Zhou Q, et al. Methadone switching for refractory cancer pain. *BMC Palliat Care*. 2022;21:191. doi: 10.1186/s12904-022-01076-2.
- Barbosa, M, Gonçalves E. Metadona no Tratamento da Dor Crónica por Cancro: Experiência do Serviço de Cuidados Paliativos do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil – Centro Regional do Porto. *DOR*. 2008;16: 16-20.
- Chary S, Abdul-Razzak A, Galloway L. Ultralow-dose adjunctive methadone with slow titration, considering long half-life, for outpatients with cancer-related pain. *Palliat Med Rep*. 2020;1:119-23. doi: 10.1089/pmr.2020.0034.