

Metadona

A metadona é um fármaco lipossolúvel básico. É rápida e quase completamente absorvida por via oral, mas o pico de concentração varia de 1 a 5 horas, dependendo dos doentes, mas não da dose [1-3]. A biodisponibilidade após administração oral é de 70 a 80% após uma dose de 10 a 60 mg, mas há grandes variações individuais (35% a 100%) [2]. O efeito analgésico inicia-se dentro de 30 a 60 minutos e dura 4 a 6 horas [1], mas com o uso repetido a analgesia dura 8 a 12 horas e por vezes mais.

A metadona liga-se fortemente às proteínas plasmáticas – cerca de 86% - sobretudo à α_1 -glicoproteína ácida [3]. A metadona distribui-se largamente pelos tecidos e, com o seu uso contínuo, os seus níveis nos tecidos excedem os níveis plasmáticos. O principal meio de eliminação da metadona é a inactivação. Menos de 10% da metadona oral é extraída na primeira passagem pelo fígado. O metabolito principal da metadona o 2-etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP) é inactivo. O fármaco é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450, primariamente pela CYP3A4 e em menor extensão pelo CYP2D6, mas também por outros. Os inibidores da CYP3A4 como o cetoconazol e a eritromicina retardam a metabolização e consequentemente aumentam o risco de toxicidade, enquanto que os indutores da CYP3A4 como a rifampicina, a carbamazepina, a fenitoína, o fenobarbital, a amilobarbitona (não o valproato de sódio), a dexametasona, e a espironolactona têm o efeito contrário. Num grupo de doentes oncológicos a depuração da metadona variou por um factor de quase 100, devendo-se, em parte, essa variação às interacções com outros fármacos [3]. A metadona e os seus metabolitos são eliminados na urina e nas fezes.

A idade parece não influenciar a depuração da metadona. Na insuficiência renal também não é necessário ajustar as doses, porque há uma compensação pelo aumento da excreção nas fezes. Contudo, nos doentes com insuficiência renal terminal, recomenda-se uma diminuição de 50% na dose. Como a metadona se liga extensamente às proteínas plasmáticas e tem um grande volume

de distribuição, menos de 1% da dose diária é removida pela diálise peritoneal ou pela hemodiálise [2]. Nos doentes com cirrose grave ou outra doença hepática estável não é necessário reduzir a dose. Os doentes com hepatite C parece necessitarem de doses significativamente mais altas do que os não infectados, possivelmente devido à indução das enzimas CYP [2].

Conversão de morfina em metadona

Como se viu a farmacocinética da metadona é muito complexa e a variabilidade individual muito grande. Por isso a conversão de outros opióides em metadona também é complexa. Existem vários protocolos para a conversão de morfina em metadona e para outros fármacos é frequente recomendar-se a conversão da dose para morfina e depois para metadona. A ideia que preside a todos os protocolos é a prudência em primeiro lugar e depois o controlo efectivo da dor.

O protocolo usado no Serviço de Cuidados Paliativos do IPOFG – Porto é apresentado nos quadros 1 e 2.

Quadro 1. Morfina oral para metadona oral

Dia 1

- Reduzir a dose diária de morfina em 1/3;
- Iniciar metadona com 10% da dose retirada, até ao máximo de 30 mg, dividida em 2 a 3 doses cada 8 a 12 horas, dependendo da divisibilidade da dose;
- Permitir doses de resgate de metadona de 1/3 da dose de metadona fixa, com intervalo mínimo de 3 horas. Se for necessária uma dose de resgate antes de passarem 3 horas, administrar a dose de resgate de morfina que se estava a usar.
- Manter as doses no dia 2.

Exemplo 1. Dose de morfina de 600 mg por dia

- Passar para 400 mg por dia (redução de 200 mg - 1/3 de 600 mg);
- Administrar 10 mg de metadona de 12/12 horas (10% de 200 – dose retirada de morfina);
- Permitir doses de resgate de 5 mg (aproximadamente 1/3 de 20).

Exemplo 2. Dose de morfina de 1200 mg por dia

- 1/3 da dose de morfina é 400 mg
- Neste caso, apesar de 10% ser 40, administram-se apenas 30 mg de metadona por dia – dose limite convencional.

Dia 3

- Reduzir a dose diária de morfina em mais 1/3 da dose inicial;
- Aumentar a dose de metadona inicial com 10% da dose retirada, até ao aumento máximo de 30 mg por dia;
- Se as doses de resgate anteriores tiverem sido eficazes, mantêm-se. Caso contrário, a dose passa a ser 1/3 da dose diária actual. Se for necessária uma dose de resgate antes de passarem 3 horas, administrar a dose de resgate de morfina que se estava a usar.
- Manter as doses no dia 4.

Exemplo 1. Dose inicial de morfina de 600 mg por dia

- Passar para 200 mg por dia (redução de 200 mg - 1/3 de 600 mg);
- Administrar 20 mg de metadona por dia com intervalos de 12/ 12 horas (40 mg/d - 10% de 400 – dose retirada de morfina);
- Permitir doses de resgate de 5 mg a 10 mg.

Exemplo 2. Dose de morfina de 1200 mg por dia

- Retirar mais 400 mg de morfina;
- Neste caso, apesar de 10% ser 40, administram-se apenas 30 mg de metadona de 12/12 horas.

Dia 5

- Suspende a morfina;
- Aumentar a dose de metadona inicial com 10% da dose retirada, até ao aumento máximo de 30 mg por dia. Se a dose de morfina for superior a 600 mg/dia ou equivalente, suspende-se a morfina, mas não se aumenta a dose de metadona.
- Se as doses de resgate anteriores tiverem sido eficazes, mantêm-se. Caso contrário, a dose passa a ser 1/3 da dose diária actual. Se for necessária uma dose de resgate antes de passarem 3 horas, administrar a dose de resgate de morfina que se estava a usar.

Ajustamentos subsequentes

- Se forem necessárias mais de 2 doses de resgate por dia, em média, aumentar a dose de metadona de 33% a 50% com intervalo mínimo de 4 dias.
- Se houver sedação excessiva, reduzir a dose de 33% a 50%.
- Se na altura de administrar uma dose de metadona a frequência respiratória for ≤ 10 /minuto, suspende essa dose e reinicia na altura da dose subsequente, se tiver havido recuperação, com uma dose inferior em 33% a 50%.

Quadro 2. Morfina subcutânea ou intravenosa para metadona oral

- Multiplicar por 2 a dose de morfina e proceder como para a via oral.

Exemplo 1. Dose de morfina de 300 mg por dia (equivalente a 600 mg oral)

- Passar para 200 mg (equivalente a 400 mg oral) por dia (redução de 100 mg - 1/3 de 300 mg, equivalente a 200 mg de morfina oral);
- Administrar 10 mg de metadona de 12/12 horas (10% de 200 – dose equivalente retirada de morfina);
- Permitir doses de resgate de 5 mg (aproximadamente 1/3 de 20).

Referências

1. Brown R, Kraus C, Fleming M, Reddy S. Methadone: applied pharmacology and use as adjunctive treatment in chronic pain. Postgrad Med 2004;80:654-659.
2. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone. Clin Pharmacokinet 2002;41:1153-1193.
3. Garrido MJ, Trocóniz IF. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. J Pharmacol Toxicol 1999;42:61-66.