

---

## Metadona

### Introdução

A metadona é um opióide sintético. Foi formulada originalmente em 1938 na Alemanha [1] e introduzida nos anos 60 do século XX e usada para prevenir a síndrome de abstinência nos toxicódependentes [2]. Foi também usada como analgésico, embora menos frequentemente do que outros opióides, como a morfina.

A metadona é um agonista dos receptores  $\mu$  e  $\delta$  [1]. A metadona é também considerada um antagonista competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) [1]. No entanto, recentemente a ocorrência desse bloqueio foi negada com base na improbabilidade de, nas doses correntes, a metadona ter interacção com os receptores NMDA e no facto de a cetamina melhorar significativamente a analgesia da metadona, mais do que a analgesia da morfina [3,4]. Outro mecanismo que pode contribuir para a sua acção analgésica é o seu efeito na modulação descendente da dor na medula espinal através da inibição da recaptção da serotonina e da norepinefrina [5].

### Farmacologia

A metadona é um fármaco lipossolúvel básico que é geralmente administrado por via oral como uma mistura racémica de dois enantiómeros: R (ou levo ou l) -metadona e S (ou dextro ou d) -metadona, mas a R-metadona contribui para a maioria, se não a totalidade, do efeito analgésico. 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 [2,6,7]; pode ser detectado um segundo pico, provavelmente devido a recirculação entero-hepática. 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%) [7]. O efeito analgésico inicia-se dentro de 30 a 60 minutos e dura 4 a 6 horas [6], mas com o uso repetido a analgesia dura 8 a 12 horas e por vezes mais. No entanto, a sua semi-vida é de

cerca de 24 horas, mas pode variar de 8 a 120 horas dependendo da composição individual em tecido adiposo [1].

A metadona liga-se fortemente às proteínas plasmáticas – cerca de 86% - sobretudo à  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida [2]. 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 pela CYP2B6, mas também, embora em menor extensão, pelas CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2C9 [8]. Esta relação complexa com o sistema CYP, envolvendo 6 enzimas diferentes, acompanha-se de um grande potencial de interacções. Os substratos ou inibidores da CYP3A4 podem aumentar a concentração da metadona, prolongando e intensificando os efeitos analgésicos e os efeitos indesejados, como a depressão respiratória, enquanto os indutores reduzem a eficácia analgésica [8] (ver “Opióides”, neste blog). 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 [2]. 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 e, nos indivíduos anúricos, a eliminação da metadona e dos seus metabolitos faz-se exclusivamente pelas fezes [7]. 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 [7]. 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 [7]. Embora o metabolismo da metadona não pareça ser significativamente influenciado pela idade, pela insuficiência renal nem pela insuficiência hepática, a experiência clínica indica que alguns desses doentes tendem a ter uma resposta exagerada à metadona, pelo que se deve ter cuidado com o seu uso nestas situações.

### Principais interações farmacológicas com a metadona

Como foi dito atrás, o metabolismo complexo da metadona em que estão implicadas várias enzimas do citocromo P450 pode ser influenciado por vários fármacos (quadro 1) [6].

**Quadro 1. Fármacos que influenciam o metabolismo da metadona (lista não exaustivo)**

Fármacos que aumentam o efeito da metadona	Fármacos que diminuem o efeito da metadona
Ciprofloxacina	Ácido fusídico
Fluconazol	Rifampicina
Fluoxetina	Efavirenz
Fluvoxamina	Nevirapina
Paroxetina	Abacavir
Sertralina	Amprenavir
	Nelfinavir
	Ritonavir
	Saquinavir

### Influência no intervalo QT

A incidência de prolongamento do intervalo QT e de *torsade de pointes* (TdP) é difícil de determinar, mas enquanto o prolongamento do intervalo QT não é raro a TdP é rara. Há valores de referência diferentes que são usados para definir o prolongamento do intervalo QT pelo que não há um valor de separação consistente para definir um intervalo QT normal. No entanto, o risco de TdP está associado com o prolongamento do intervalo QT: mais de 90% dos casos ocorrem quando o intervalo QT excede 500 ms (milissegundos) e raramente ocorre quando o valor é inferior a esse [1]. Há vários factores de risco para o desenvolvimento da arritmia, incluindo factores genéticos, alterações metabólicas e hidroelectrolíticas, fármacos que também prolongam o intervalo QT ou que alteram o metabolismo da metadona. Num estudo publicado em 2006 que reviu todas as publicações existentes até então de TdP associadas a metadona, em todos os

casos (100%) havia pelo menos um factor de risco e em 85% havia pelo menos dois factores de risco para TdP: doses altas (> 59 mg/dia) de metadona em 97,5% com uso concomitante de agentes que aumentam os níveis de metadona ou podem provocar TdP em 55%; outros factores foram infecção por HIV (devido aos fármacos usados no tratamento), hipocalcemia, sexo feminino, cirrose hepática ou insuficiência renal e doença cardíaca [9]. (Ver também “Intervalo QT, a publicar em breve neste blog)

O uso por rotina do ECG para o rastreio do prolongamento do intervalo QT induzido pela metadona é controverso. Enquanto alguns autores são a favor do ECG em todos os doentes antes do início do uso da metadona e após se atingir uma dose estável, outros não estão de acordo com isso e veem essa prática como não necessária e como constituindo mesmo uma barreira ao uso da metadona, sobretudo no tratamento da toxicoddependência [1]. Estes autores recomendam o ECG de rastreio apenas para os doentes com múltiplos factores de risco para TdP e para os que tomam mais de 100 mg de metadona por dia.

Em 2009 foi publicado o resultado de um painel independente que produziu 5 recomendações de segurança a nível cardíaco para a prescrição de metadona: No entanto, não são consideradas directrizes. Essas recomendações são as seguintes [10]:

1. Os médicos devem informar os doentes do risco de arritmia ao prescreverem metadona.
2. Os médicos devem questionar os doentes sobre história de doença cardíaca estrutural, arritmia e síncope.
3. Obter um ECG pré-tratamento para medir o intervalo QT, um ECG dentro de 30 dias e um anualmente. É recomendado um ECG adicional se a metadona exceder 100 mg/dia ou se houver síncope ou convulsões inexplicadas.
4. Se o intervalo QTc (QT corrigido) for >450 ms e <500 ms, discutir o risco potencial com os doentes e monitorizá-los mais frequentemente. Se o QTc for >500 ms, considerar suspender

ou diminuir a dose de metadona; eliminar factores contributivos, como fármacos que promovem a hipocalcemia; ou usar uma terapêutica alternativa.

5. Os médicos devem ter conhecimento das interações entre a metadona e outras drogas que prolonguem o intervalo QT ou retardem a eliminação da metadona.

### **Metadona no tratamento da dor crónica**

A metadona tem sido usada no tratamento da dor oncológica crónica geralmente como opióide de segunda linha. Isto deve-se à maior dificuldade em usar a metadona em comparação com outros opióides, devido ao seu metabolismo variar muito de doente para doente, às interações potenciais com múltiplos fármacos e o risco associado ao alongamento do intervalo QT. Em Portugal a metadona é usada sobretudo no tratamento de manutenção dos toxicodependentes e não está disponível comercialmente, ao contrário de outros opióides, embora esteja disponível em alguns hospitais.

Numa revisão Cochrane recente, verificou-se que os estudos existentes não são de boa qualidade e a sua metodologia é heterogénea [11]. No entanto, sugere-se que a eficácia analgésica da metadona é semelhante à da morfina e não houve desistências dos estudos devido aos efeitos laterais.

Apesar de ser geralmente utilizada como 2ª linha para o controlo da dor crónica oncológica, pode ser utilizada como opióide de 1ª linha com resultados considerados positivos. Num estudo, a dose inicial foi de 2,5-5 mg/dia com intervalos de 8,12 ou 24 horas: os doentes com mais de 70 anos, com caquexia ou com grande perda de peso iniciaram com 2,5 a 5 mg/dia; os doentes mais novos com síndromes de dor de mau prognóstico, como os com componente neuropático ou dor incidental, iniciaram com 10 a 15 mg/dia; o regime permitia aumento de doses diariamente (inferiores aos intervalos de vários dias geralmente recomendados) com doses de resgate de 2,5 mg até ao máximo de 3 doses por dia [12]. A metadona também foi usada como 1ª linha em países em desenvolvimento, onde o seu baixo custo é uma razão importante para o seu uso [13].

**Quadro 2. 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 400 mg - 2/3 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  $\leq 10$ /minuto, suspende essa dose e reinicia na altura da dose subsequente, se tiver havido recuperação, com uma dose inferior em 33% a 50%.

A metadona tem sido usada adicionada a outros opióides em doentes com dores de difícil controlo [14-16] (ver “Combinação de opióides no controlo da dor”, neste blog).

### **Efeitos indesejáveis da metadona**

Os efeitos indesejáveis da metadona são em geral os dos opióides. Ver, neste blog, “Efeitos indesejáveis dos opióides”, “Opióides e o sistema imunitário” e “Endocrinopatia induzida pelos opióides”.

O edema periférico é um efeito indesejável raro que foi descrito em poucos doentes a fazer tratamento de manutenção e em pelo menos um doente em cuidados paliativos [16]. O edema desenvolveu-se uma semana a seis meses após o início do tratamento, é dependente da dose e desaparece ou reduz-se com a suspensão ou a diminuição da dose. A causa do edema não é clara.

### **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 2 e 3.

#### **Quadro 3. 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. Treece JM, Al Madani M, El Khoury G, Khraisha O, Martin JE, Baumrucker SJ, et al. Comprehensive review on methadone induced QT prolongation and torsades. *J Pharmacol Pharmacother* 2018;9:66-75.
2. Garrido MJ, Trocóniz IF. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *J Pharmacol Toxicol* 1999;42:61-66.
3. Davis MP. Methadone Does Not Block NMDA Receptors. *J Pain Symptom Manage* 2021;62:e7-e8.
4. Kharasch ED, Clark JD. Methadone and ketamine: boosting benefits and still more to learn. *Anesthesiology* 2021;134:676–679.
5. Prommer EE. Methadone for cancer pain. *Palliat Care Res Treat* 2010;4:1-10.
6. 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.
7. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1153-1193.
8. Smith SS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009;84:613-624.
9. Justo D, Gal-Oz A, Paran Y, Goldin Y, Zeltser D. Methadone-associated torsades de pointes (polymorphic ventricular tachycardia) in opioid-dependent patients. *Addiction* 2006;101:1333-1338.
10. Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MC. QTc interval screening in methadone treatment. *Ann Intern Med* 2009; 150: 387–395.
11. Nicholson AB, Watson GR, Derry S, Wiffen PJ. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD003971.



12. Mammana G, Bertolino M, Bruera E, et al. First-line methadone for cancer pain: titration time analysis. *Support Care Cancer* 2021;29:6335–6341.
13. Peirano GP, Mammana GP, Bertolino MS, et al. Methadone as first-line opioid treatment for cancer pain in a developing country palliative care unit. *Support Care Cancer* 2016;24:3551–3556.
14. Wallace E, Ridley J, Bryson J, et al.: Addition of methadone to another opioid in the management of moderate to severe cancer pain: A case series. *J Palliat Med* 2013;16:305–309.
15. Courtemanche F, Dao D, Gagne F, et al.: Methadone as a coanalgesic for palliative care cancer patients. *J Palliat Med* 2016;19:972–978.
16. Fürst P, Lundström S, Klepstad P, Strang P. The use of low-dose methadone as add-on to regular opioid therapy in cancer-related pain at end of life: a national Swedish survey in specialized palliative care. *J Palliat Med* 2020;23:226-232.
17. Dawson C, Paterson F, McFatter F, Buchanan D. Methadone and oedema in the palliative care setting: a case report and review of the literature. *Scott Med J* 2014;59:e11–e13.