

O Uso de Opióides no Tratamento da Dor Crônica Não Oncológica: O Papel da Metadona*

Opioids for Treating Non Malignant Chronic Pain: The Role of Methadone

Sady Ribeiro¹, André Prato Schmidt², Sérgio Renato Guimarães Schmidt, TSA³

RESUMO

Ribeiro S, Schmidt AP, Schmidt SRG - O Uso de Opióides no Tratamento da Dor Crônica Não Oncológica: O Papel da Metadona

Justificativa e Objetivos - O uso de opióides em dor oncológica já é bastante difundido e comprovado por diversos ensaios clínicos bem controlados. Entretanto, há uma grande controvérsia em relação ao uso em longo prazo de opióides em dor crônica de origem não oncológica, que tem se intensificado de forma importante nos últimos anos. Neste estudo, objetivamos avaliar criticamente as informações disponíveis na literatura a respeito do uso de opióides para tratamento de dor crônica não oncológica e o papel da metadona como opção terapêutica.

Conteúdo - Os estudos disponíveis ainda são limitados, mas demonstram que determinadas subpopulações de pacientes portadores de dor crônica podem alcançar analgesia importante, com pouca tolerância e baixo potencial para adição, principalmente aqueles refratários aos esquemas terapêuticos convencionais. Morfina é o opióide padrão, mas outras alternativas podem ser utilizadas como oxycodona, hidromorfona ou fentanil. Metadona é um opióide sintético, inicialmente utilizado para prevenir síndrome de abstinência em paciente dependentes, que também constitui uma importante opção no tratamento da dor crônica não oncológica, principalmente dor neuropática.

Conclusões - Apesar do conhecimento crescente sobre o uso de opióides em dor crônica não oncológica, novos estudos melhor controlados ainda são necessários para uma discussão mais científica a respeito do assunto. A metadona administrada por via oral apresenta uma boa relação custo-benefício, representando uma alternativa efetiva para um melhor controle da dor em alguns pacientes.

UNITERMOS - ANALGÉSICOS, Opióides: metadona; DOR, Crônica

SUMMARY

Ribeiro S, Schmidt AP, Schmidt SRG - Opioids for Treating Non Malignant Chronic Pain: The Role of Methadone

Background and Objectives - The use of opioids for cancer pain has already well established by several well-controlled clinical trials. However, there is a major controversy about long-term use of opioids in non-malignant chronic pain, which has been significantly intensified in the last few years. This study aimed at evaluating available data on the use of opioids for treating non-malignant chronic pain and the role of methadone as a therapeutic alternative.

Contents - There are few available studies, but they show that some subpopulations of chronic pain patients may achieve sustained analgesia with minor tolerance and low addiction potential, mainly those refractory to conventional therapy. Morphine is the standard opioid, but other alternatives may be used such as oxycodone, hydromorphone or fentanyl. Methadone is a synthetic opioid, initially used to prevent withdrawal syndrome in addicted patients, which may be an important alternative for treating non-malignant chronic pain, especially neuropathic pain.

Conclusions - Although the growing knowledge on the use of opioids for treating non-malignant chronic pain, new better controlled studies are still needed to allow a more scientific discussion about this subject. Oral methadone is cost-effective and an effective alternative for a better pain control in certain patients.

KEY WORDS - ANALGESICS, Opioids: methadone; PAIN, Chronic

INTRODUÇÃO

A capacidade de perceber a dor pode ser um mecanismo de sobrevivência, como também causar um sofrimento insuportável, com conseqüências desastrosas para o paciente. Dor aguda, com sua função biológica, alerta para a presença de uma lesão tecidual real ou potencial. Em determinadas situações, sua intensidade e duração não mantêm uma relação de proporcionalidade com o estímulo agressor^{1,2}.

Dor crônica, resultante da persistência de estímulos nociceptivos ou disfunções do sistema nervoso, não é uma versão prolongada de dor aguda^{1,2}. Dor crônica perde a função biológica e caracteriza-se pela sua natureza multidimensional, em que além dos fenômenos neurofisiológicos, os aspectos psicológicos, cognitivos, comportamentais, sociais, familiares e vocacionais também modulam a experiência dolorosa¹⁻³.

Neurofisiologicamente, dor crônica apresenta-se como uma hiperexcitabilidade dos neurônios no corno dorsal da medula espinal. Estes neurônios diminuem o limiar de ativação, ampliam seus campos receptivos e se despolarizam espon-

* Recebido do (Received from) Serviço de Dor e Cuidados Paliativos do Hospital Nossa Senhora da Conceição e Centro de Alívio da Dor do Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, RS

1. Especialista em Dor pela American Pain Board of Medicine, Department of Neurobiology - University of Texas - Houston - Texas - USA

2. Doutorando da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre

3. Anestesiologista; Membro Fundador do Serviço de Dor e Cuidados Paliativos do Hospital Nossa Senhora da Conceição e Centro de Alívio da Dor do Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre

Apresentado (Submitted) em 27 de novembro de 2001

Aceito (Accepted) para publicação em 25 de fevereiro de 2002

Correspondência para (Mail to):

Dr. Sérgio Renato Guimarães Schmidt

Av Walter Só Jobim 480/101 - Jardim Lindóia

91050-230 Porto Alegre, RS

E-mail: aschmidt@ufrgs.br / apschmidtus@yahoo.com

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2002

taneamente. Clinicamente, esta hiperexcitabilidade central se manifesta como hiperalgesia, alodinia e hiperpatia².

Vários neuromoduladores e transmissores, como a substância P, neurocinina A, peptídeos relacionados ao gene da calcitonina, galanina e aminoácidos excitatórios participam neste fenômeno de hiperexcitabilidade central².

Glutamato e aspartato, dois aminoácidos excitatórios, têm merecido atenção especial nas alterações neurofisiológicas da dor crônica. A liberação destes aminoácidos no corno posterior da medula provocaria, através da interação com receptores NMDA, alterações celulares e moleculares que manteriam esta hiperexcitabilidade celular. O genótipo neuronal pode ter uma influência neste desenvolvimento neurofisiológico^{2,4}.

Clínicas de dor surgiram como uma proposta terapêutica multidisciplinar no tratamento de todos os aspectos da dor crônica, assim como uma tentativa de melhorar a capacidade funcional do paciente com dor⁵. O perfil das modalidades terapêuticas, nestas clínicas, depende dos recursos disponíveis e da experiência e interesse do grupo multidisciplinar, podendo variar de intervenções tecnicamente sofisticadas, como a implantação de um estimulador peridural dorsal, até prática de meditação. Apesar desta diversidade, analgésicos ainda são utilizados em quase todos os pacientes⁵.

Podemos classificar didaticamente os analgésicos em dois grandes grupos: os não-opioides e os opioides⁶.

Anti-inflamatórios não hormonais (AINH), paracetamol e analgésicos adjuvantes constituem o primeiro grupo. Os AINH são os analgésicos mais frequentemente utilizados nos quadros dolorosos, principalmente nas alterações músculo-esqueléticas. A analgesia destes fármacos deve-se à inibição da enzima ciclooxigenase, o que leva a uma redução da síntese das prostaglandinas, sendo mais eficazes em doenças inflamatórias. Infelizmente não proporcionam uma analgesia satisfatória nas dores de intensidade mais intensa e nas dores neuropáticas. Estes medicamentos podem também causar efeitos adversos gastrointestinais, renais e distúrbios na função plaquetária. Os inibidores seletivos da ciclooxigenase II, teoricamente, não apresentariam estas complicações, mas suas potências analgésicas não diferem da dos AINH não seletivos⁷.

O paracetamol parece exercer sua ação analgésica através da inibição da ciclooxigenase no sistema nervoso central. Sua potência analgésica é equivalente a dos AINH. Paracetamol não apresenta as complicações dos AINH, porém pode causar falência hepática, dose dependente, e não deve ser usado em hepatopatas. Apesar destas limitações, AINH e paracetamol, devem ser sempre as primeiras opções na dor crônica, quando não existir um motivo que os contra-indique⁷.

Analgésicos adjuvantes constituem um grupo heterogêneo de medicamentos, cuja ação principal não seria analgesia, mas que em circunstâncias especiais funcionam como analgésicos ou otimizam analgesia de outros fármacos. Os mais frequentemente usados em dor crônica não oncológica são os antidepressivos⁸, os anticonvulsivantes⁹ e a clonidina¹⁰. Recentemente dois antagonistas do receptor NMDA vêm sendo utilizados por via oral em dores crônicas: cetamina¹¹,

um anestésico dissociativo e dextrometorfan (D-levorfanol)¹² um antitussígeno.

Opióide é o termo genérico utilizado para definir toda substância, natural ou sintética, cuja ação analgésica se dá através da interação com os receptores opioides ($M\mu$, Delta e Kappa) e pode ser antagonizada pela naloxona. Morfina, um agonista $M\mu$, é a referência entre os opioides¹³.

Os receptores opioides estão localizados principalmente no sistema nervoso central, embora na presença de inflamação eles possam se expressar no sistema nervoso periférico, o que abre uma nova perspectiva para o uso tópico destes medicamentos. Opióides são universalmente utilizados no tratamento da dor oncológica e dor aguda, embora alguns clínicos ainda resistam ao uso destes analgésicos principalmente pelo temor de uma de suas complicações, a depressão respiratória, e pela falta de conhecimento de alguns aspectos farmacológicos como a tolerância, a dependência física e psicológica¹³.

Depressão respiratória é rara em pacientes com uso crônico de opioides, pois a presença de dor funcionaria como um "ativador" do centro respiratório. Tolerância é definida como a necessidade de aumentar gradativamente a dose medicamentosa para se obter o mesmo efeito analgésico inicial. Também se desenvolve para-efeitos adversos como náusea, sedação, depressão respiratória, disfunção cognitiva, entre outros. Embora um fenômeno freqüente nos modelos experimentais humanos e animais, tolerância não é um problema de significância maior na prática clínica, principalmente na população oncológica¹³. Antagonistas dos receptores NMDA parecem minimizar o aparecimento deste fenômeno e têm sido utilizados em associação com os opioides¹⁴.

Dependência física, um fenômeno que também pode ocorrer com medicamentos não-opioides, caracteriza-se pelo aparecimento da síndrome de abstinência com a interrupção abrupta do opióide ou com a administração de um antagonista. Dependência física não constitui um problema clínico, na medida em que a dose do opióide pode ser gradativamente diminuída. Dependência psicológica seria o uso do opióide no sentido de experimentar o seu efeito euforizante em detrimento do alívio da dor. A prevalência é na realidade menor do que se supõe, principalmente na população com dor oncológica, embora não possamos negar que dependência psicológica ocorre e provavelmente com uma incidência maior na população com dor crônica benigna, principalmente naqueles pacientes com história prévia de fármaco-dependência^{13,15}.

Disfunção cognitiva seria um outro motivo de preocupação com o uso de opioides por um período prolongado. A literatura disponível é conflitante, com alguns trabalhos demonstrando esta disfunção e outros negando. Aparentemente, esta disfunção acontece quando a dose do opióide é aumentada, mas é de duração transitória^{13,16,17}.

O uso de opioides na dor crônica benigna é assunto de muitos debates e controvérsias^{13,18-21}. As publicações sobre o assunto, na maioria dos casos, são escassas e insipientes, não nos permitindo conclusões definitivas. Certamente existe uma parcela de pacientes que pode se beneficiar com o

uso dos opióides, mas os parâmetros para seu uso ainda são frágeis. O conceito de que dor neuropática não responde aos opióides tem também sido desafiado^{16,22}. Ainda são necessários novos estudos melhor controlados, com maior seguimento e tamanho amostral que avaliem adequadamente o uso de opióides em dor crônica não oncológica.

Apesar destas controvérsias, opióides, principalmente os chamados opióides fracos (tramadol ou codeína), têm sido freqüentemente utilizados nas clínicas de dor em todo o mundo. A escolha destes fármacos deve-se primeiramente à falsa crença de que eles causariam menos dependência psicológica do que os chamados opióides fortes e também pelo fato de suas prescrições, em alguns países, não exigirem um receituário especial. Este opióides fracos, geralmente disponíveis numa formulação de liberação rápida, podem, na verdade, ser mais euforizantes do que os opióides fortes que apresentam formulações de liberação lenta (morfina, fentanil, oxicodona) ou daqueles que apresentam um tempo máximo de ação (metadona) (Tabela I). Além disso, os opióides fracos são geralmente compostos em associação com não-opióides (paracetamol, ibuprofeno etc), o que limita a dose devido aos efeitos adversos destes não-opióides¹³.

Tabela I - Opióides Fortes Mais Utilizados em Dor Crônica

	Dose (oral)	Intervalo	T1/2β (min)
Morfina	10 a 15 mg	4/4 h	134
Metadona	5 a 10 mg	8/8h	1380
Hidromorfona	2 a 4 mg	4/4h	15
Oxicodona	7,5 a 10 mg	4/4h	150
Fentanil (transdérmico)	50 µg.h ⁻¹	72/72h	186
Levorfanol	2 mg	8/8h	660

Enquanto aguardamos respostas e critérios substanciais, avaliados por estudos de melhor qualidade, a experiência em clínicas de dor apresenta algumas recomendações, que embora não dogmáticas, podem ajudar o clínico nesta tarefa de prescrever opióides para dor crônica de origem não oncológica (Quadro I).

O PAPEL DA METADONA NA DOR CRÔNICA DE ORIGEM NÃO ONCOLÓGICA

A metadona é um opióide sintético, introduzido no mercado nos anos 60, que se popularizou na prevenção de síndrome de abstinência produzida pela interrupção abrupta da administração contínua de opióides²². Os principais pacientes eram fármaco-dependentes ao uso de opióides, o que a estigmatizou, criando uma certa resistência ao seu uso como analgésico. Metadona é disponível na forma racêmica L-metadona, composta por 2 enantiômeros: R-metadona e S-Metadona²²⁻²⁵. É um agonista dos receptores opióides μ, Δ e κ. A metadona também é um antagonista do receptor NMDA e parece bloquear a recaptção de serotonina e noradrenalina^{22,23,26,27}.

Quadro I - Opióide na Dor Crônica Não Oncológica: Orientações Práticas

1. Devem ser considerados após a ineficácia de outras alternativas como AINH
2. História de abuso de drogas ilícitas, transtorno psiquiátrico, ou falta de apoio social ou familiar devem ser considerados como contra-indicações relativas
3. A prescrição do analgésico deve estar sob a responsabilidade de um único profissional e o acompanhamento deve ser mensal. No início da terapia, visitas semanais são aconselháveis
4. Pacientes devem fornecer consentimento informado antes de iniciada a terapia
5. As drogas devem ser administradas em intervalos fixos e com prescrição de doses adicionais para períodos de agudização da dor e antes de dormir
6. Escalonamento das doses no início do tratamento até atingir analgesia adequada. Se toxicidade for atingida antes de analgesia, realizar rotação para outro opióide;
7. A quantidade de medicamentos prescrita deve ser referente ao período até a próxima avaliação. Salvo algumas exceções, o paciente não deve receber uma outra prescrição antes da data pré-estipulada
8. Drogas com início de ação lento, tempo de analgesia prolongado e administradas em intervalos fixos devem ser as preferidas (Ex: metadona)
9. Prescrever outras drogas adjuvantes e terapias físicas (fisioterapia) ou psicológicas (psicoterapia) quando necessário
10. Médicos devem avaliar conforto (grau de analgesia), efeitos adversos, status funcional e comportamentos aberrantes que possam indicar abuso

A absorção após administração oral de metadona em solução ou comprimidos é rápida e quase completa. O tempo médio de pico plasmático é 2,5 horas para metadona em solução e 3 horas para metadona em comprimidos. A biodisponibilidade oral é alta, variando de 0,67 até 0,95²². É uma droga lipofílica e apresenta uma considerável distribuição tecidual, acumulando-se no espaço extravascular, sendo então liberada lentamente para o plasma, o que contribui para uma prolongada meia-vida que pode chegar a 24 horas. Apesar desta longa meia-vida, o efeito analgésico geralmente dura de 6 a 8 horas. Liga-se a proteínas plasmáticas em uma taxa de 86%. Sua potência analgésica é de até 5 a 10 vezes maior do que a da morfina^{22,25,26}.

A metabolização ocorre principalmente no fígado através de um processo de N-demetilação e os metabólitos são inativos^{22,28-30}. Metadona e seus metabólitos podem ser eliminados pelas fezes e urina. A excreção renal diminui com o tempo de uso e a metadona pode ser usada em pacientes com doença renal crônica. Metadona não é removida pela hemodiálise. Também está presente no leite materno em concentrações que teoricamente não impedem a amamentação, porém cruza a barreira placentária em concentração que pode causar síndrome de abstinência no recém-nascido de mães que usam metadona^{22,23,25,27,28,31-33}.

A metadona produz menos náusea, constipação e sedação do que a morfina. Seu efeito euforizante e a taxa de dependência psicológica e física são menores do que outros opióides, não possui metabólitos ativos e apresenta baixo custo. Com estas características, o interesse pela metadona como analgésico, principalmente na presença de dor neuropática,

tem sido despertado. Entretanto, a controvérsia a respeito da biodisponibilidade, metabolismo e o tempo imprevisível da meia-vida da droga tem imposto barreiras ao seu uso mais freqüente ²².

A interação entre metadona e outras drogas é mais freqüente do que com morfina e ocorre principalmente pela indução e inibição do sistema citocromo P-450 ³⁴. A zidovudina (AZT) tem seu metabolismo e eliminação reduzidos, e sua dose deve ser reduzida na presença de metadona. Nevirapina e ritonavir diminuem a concentração plasmática da metadona ³⁵. Paroxetina e fluoxetina têm efeito contrário ³⁶. Carbamazepina acelera o metabolismo da metadona, enquanto gabapentina e ácido valpróico não o modificam ³⁷.

A metadona é uma droga com eficácia e segurança comprovadas para tratamento de síndromes dolorosas relacionadas ao câncer ^{38,39}. Também pode ocasionalmente oferecer alívio da dor crônica não oncológica, em pacientes considerados como resistentes a outros opióides, sendo um medicamento eficaz na rotação de opióides ^{40,41}, desde que seja respeitada a sua maior potência em relação à morfina. Com o escalonamento correto da dose, analgesia e efeitos adversos podem ser balanceados adequadamente ⁴⁰. Entretanto, poucos ensaios clínicos são encontrados na literatura, avaliando o tratamento de dor não oncológica com metadona ⁴²⁻⁴⁵. A maior parte destes estudos não dispõe de tamanho amostral, seguimento, critérios de inclusão e exclusão, informações clínicas sobre pacientes, síndromes dolorosas homogêneas, esquemas terapêuticos prévios ou controle adequado, sendo necessários novos estudos com método mais rígido e correto. Pelas razões apresentadas a metadona pode ser uma opção no tratamento da dor crônica. Certamente, o manuseio da droga oferece um certo desafio, ausente em outros opióides. Pacientes no início do tratamento devem ser monitorizados mais freqüentemente. Cuidado especial deve ser dado ao paciente idoso e àqueles que utilizam outras medicações com efeitos sedativos. A resposta do paciente é o que determina a dose a ser utilizada. Pragmaticamente, diríamos que uma dose inicial de 5 mg poderia ser usada de 6 a 8 horas e uma reavaliação da resposta determinará a necessidade de aumentar ou não a dose. Quanto à freqüência de administração, a maioria dos pacientes obtém uma boa analgesia com um esquema de duas a três vezes ao dia (Quadro II) ^{22,26,38,39-48}.

Quadro II - Vantagens do Uso de Metadona no Tratamento de Dor Crônica

1. É 5 a 10 vezes mais potente do que a morfina
2. Não apresenta metabólitos ativos
3. Intervalos cômodos de administração (8/8 h ou 12/12 h)
4. Baixo custo
5. Antagonismo do receptor NMDA (potencial eficácia em dor neuropática)
6. Baixo potencial para abuso
7. Menor incidência de efeitos adversos, com analgesia semelhante aos outros opióides

CONCLUSÕES

Os médicos geralmente rejeitam o uso de opióides para dor crônica não oncológica devido ao medo de dependência, tolerância, efeitos adversos graves e persistentes, e comprometimento da função física e psicossocial.

Um grande número de pacientes portadores de dor crônica não oncológica não obtém um bom controle da dor com os esquemas analgésicos convencionais. Opióides podem ser utilizados em algumas síndromes dolorosas, sendo a metadona uma importante opção. A metadona demonstra uma boa relação custo-benefício, pois apresenta a mesma eficácia de outros opióides, com menor custo e morbidade. A metadona representa uma alternativa efetiva e pode melhorar o controle da dor em alguns pacientes refratários a outros opióides como morfina, principalmente os portadores de dor neuropática. O uso de opióides na dor crônica não oncológica ainda é um assunto polêmico e as decisões implicam em riscos, que devem ser previstos e adequadamente controlados.

Opioids for Treating Non Malignant Chronic Pain: The Role of Methadone

Sady Ribeiro, M.D., André Prato Schmidt, M.D., Sérgio Renato Guimarães Schmidt, TSA, M.D.

INTRODUCTION

The ability to perceive pain may be a survival mechanism, but may also inflict an unbearable suffering with disastrous consequences to the patient. Acute pain, with its biological function, calls the attention to the presence of actual or potential tissue injuries. In certain situations, pain intensity and duration are not proportional to the aggression ^{1,2}.

Chronic pain, resulting from the persistence of noxious stimulations or nervous system dysfunctions, is not a prolonged version of the acute pain ^{1,2}. Chronic pain loses its biological function and is characterized by a multidimensional nature where, in addition to neurophysiological phenomena, cognitive, behavioral, social, family and vocational aspects also modulate pain ¹⁻³.

Neurophysiologically, chronic pain is a spinal cord dorsal horn neurons hyperexcitation. Such neurons decrease activation threshold, enhance their receptive fields and spontaneously depolarize. Clinically, this central hyperexcitability is manifested as hyperalgesia, allodynia and hyperpathia ².

Several neuromodulators and transmitters, such as substance P, neurokinine A, peptides related to calcitonin and galanin, and excitatory aminoacids genes participate in this central hyperexcitability ².

Glutamate and aspartate, two excitatory aminoacids, have deserved special attention in chronic pain neurophysiological changes. The release of such aminoacids in the spinal

cord dorsal horn would trigger, through interactions with NMDA receptors, cell and molecular changes which would maintain such cell hyperexcitability. Neuronal genotype may influence this neurophysiological development^{2,4}.

Pain clinics have appeared as multidisciplinary therapeutic proposals for treating all chronic pain aspects and as an attempt to improve pain patients' functional capacity⁵. Therapeutic modalities of such clinics depend on available resources and experience and on the interest of the multidisciplinary group, and may vary from technically sophisticated interventions, such as the implant of a dorsal epidural stimulator, to the practice of meditation. In spite of this diversity, analgesics are still used in almost all patients⁵. Didactically, analgesics may be classified in two major groups: non-opioids and opioids⁶.

Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), paracetamol and adjuvant analgesics constitute the first group. NSAIDs are the most widely used analgesics for pain relief, especially in musculoskeletal abnormalities. Analgesia is induced by cyclooxygenase inhibition, leading to a decrease in prostaglandin synthesis, and is more effective in inflammatory diseases. Unfortunately, NSAIDs do not promote satisfactory analgesia in more severe and neuropathic pain. These drugs may also cause adverse gastrointestinal and renal effects and changes in platelet function. In theory, selective cyclooxygenase II inhibitors would not present such complications, but their analgesic potency is not different from non-selective NSAIDs⁷.

Paracetamol seems to act by inhibiting cyclooxygenase in the central nervous system. Its analgesic potency is equivalent to that of NSAIDs. Paracetamol does not cause NSAIDs complications, but may lead to dose-dependent liver failure and should not be used in the presence of liver diseases. In spite of those limitations, NSAIDs and paracetamol should always be the first choice for chronic pain, provided there is no reason to counterindicate them⁷.

Adjuvant analgesics are a heterogeneous group of drugs, the major action of which would not be analgesia, but which in special circumstances would act as analgesics or would optimize other analgesics. Most widely used adjuvant analgesics for non-malignant chronic pain are antidepressants⁸, anticonvulsants⁹ and clonidine¹⁰. Two NMDA receptor antagonists have been recently used orally for chronic pain: ketamine¹¹, a dissociative anesthetic, and dextrometorfan (D-levorfanol)¹², an anti-tussive drug.

Opioid is a generic term used to define any natural or synthetic substance, with analgesic action is obtained through the interaction with opioid receptors ($M\mu$, Delta and Kappa) and may be antagonized by naloxone. Morphine, a $M\mu$ agonist, is the gold standard among opioids¹³.

Opioid receptors are primarily located in the central nervous system, although in the presence of inflammation they may be expressed in the peripheral nervous system, opening a new perspective for the topic use of such drugs. Opioids are universally used for treating cancer and acute pain, although some clinicians still resist to the use of such analgesics, especially for fearing one of their complications, the respiratory

depression, and due to the lack of knowledge of some pharmacological aspects such as tolerance, physical and psychological dependence¹³.

Respiratory depression is uncommon in patients under chronic use of opioids because the presence of pain would act as an "activator" of the respiratory center. Tolerance is defined as the need to gradually increase the dose to obtain the same initial analgesic effect. It is also developed for adverse effects, such as nausea, sedation, respiratory depression and cognitive function, among others. Although a frequent phenomenon in human and animal experimental models, tolerance is not a significant problem for the clinical practice, especially among cancer patients¹³. NMDA receptor antagonists seem to minimize this phenomenon and have been used in association with opioids¹⁴. Physical dependence, which may also occur with non-opioids, is characterized by the withdrawal syndrome after abrupt interruption of the opioid or following an antagonist administration. Physical dependence is not a clinical problem since opioid doses may be gradually decreased.

Psychological dependence would be the use of opioids to experience euphoria, rather than relieve pain. The prevalence, in fact, is lower than it is supposed, especially among cancer patients, although one cannot deny that there is a psychological dependence, probably with an even higher incidence among benign chronic pain patients, especially those with previous history of drug-dependence^{13,15}.

Cognitive dysfunction would be another reason for concern regarding opioids for a prolonged period. Available literature is conflicting with some studies showing this dysfunction and others denying it. Apparently, it happens when the opioid dose is increased, but it is transient in duration^{13,16,17}.

The use of opioids for benign chronic pain is subject of several discussions and controversies^{13,18-21}. Publications on the subject are mostly scarce and poorly performed, not allowing for final conclusions. There are certainly some patients who may benefit from opioids, but the parameters for their use are still fragile. The concept that neuropathic pain does not respond to opioids has also been challenged^{16,22}. Further and better controlled studies with longer follow-up and larger samples are still needed to adequately evaluate opioids in non-malignant chronic pain.

In spite of those controversies, opioids, especially the so-called weak opioids (tramadol or codeine) have been often used by pain clinics worldwide. This choice is primarily due to the false belief that they would cause less psychological dependence as compared to the so-called strong opioids, and also because their prescription in some countries does not require a special form. These weak opioids, in general available in a fast release formulation, may in fact be more euphoriant than strong opioids with slow release formulations (morphine, fentanyl, oxycodone) or than those with a maximum action time (methadone) (Table I). In addition, weak opioids are in general manufactured in association with non-opioids (paracetamol, ibuprofen, etc.), which limits the dose due to the adverse effects of such non-opioids¹³.

Table I - Most Common Strong Opioids for Chronic Pain

	Dose (oral)	Interval	T1/2 β (min)
Morphine	10 to 15 mg	4/4 h	134
Methadone	5 to 10 mg	8/8h	1380
Hydromorphone	2 to 4 mg	4/4h	15
Oxycodone	7.5 to 10 mg	4/4h	150
Fentanyl (subcutaneous)	50 $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$	72/72h	186
Levorfanol	2 mg	8/8h	660

While awaiting for substantial responses and criteria evaluated by better studies, pain clinics have some recommendations which, although not dogmatic, may help the clinician in the task of prescribing opioids for non-malignant chronic pain (Chart I).

Chart I - Opioids for Non-Malignant Chronic Pain: Practical Guidance

1. Should be considered after the inefficacy of other alternatives, such as NSAID
2. History of drug abuse, psychiatric disease or lack of social or family support should be considered relative counterindications.
3. Analgesic prescription should be the responsibility of a single professional with a monthly follow-up. In the beginning of therapy, weekly evaluations are desirable.
4. Patients should give their informed consent before starting therapy.
5. Drugs should be administered in fixed intervals with additional dose prescription for periods of acute pain or before going to sleep.
6. Doses should be gradually increased in the beginning of treatment, until adequate analgesia is achieved. If toxicity is reached before analgesia, change for a different opioid.
7. The amount of prescribed medication is referred to the period until the next evaluation. Unless there are exceptions, patients should not receive a different prescriptions before the pre-established date.
8. Drugs with slow onset, prolonged analgesia and administered in fixed intervals should be preferred (ex: methadone).
9. When needed, prescribe other adjuvant drugs and physical or psychological therapies
10. Physicians should evaluate comfort (level of analgesia), adverse effects, functional status and abnormal behaviors which may indicate abuse

THE ROLE OF METHADONE IN NON-MALIGNANT CHRONIC PAIN

Methadone is a synthetic opioid, introduced in the market in the 60s, and which became popular in preventing the withdrawal syndrome caused by the abrupt interruption of continuous opioids²². Most patients were opioid-dependent, thus stigmatizing methadone and creating a resistance to its use as an analgesic drug. Methadone is available in its racemic form - L-methadone - composed of two enantiomers: R-methadone and S-methadone²²⁻²⁵. It is a μ , Kappa and Delta opioid receptors agonist. Methadone is also an NMDA receptor antagonist and seems to block serotonin and norepinephrine reuptake^{22,23,26,27}.

The absorption of oral methadone in solution or tablets is fast and almost complete. Mean plasma peak is 2.5 hours for methadone in solution and 3 hours for methadone in tablets. It has a high oral bioavailability, varying from 0.67 to 0.95²². It is a lipophilic drug with a considerable tissue distribution, accumulating in the extravascular space and being then slowly released to plasma, thus contributing for a prolonged half-life which may reach 24 hours. In spite of this long half-life, the analgesic effect in general lasts 6 to 8 hours. It is bound to plasma proteins in an 86% ratio. Its analgesic potency is up to 5-10 times stronger than morphine^{22,25,26}.

The drug is primarily metabolized in the liver through an N-demethylation process and metabolites are inactive^{22,28-30}. Methadone and its metabolites are excreted by feces and urine. Renal excretion decreases with time and methadone may be used in patients with chronic renal disease. Methadone is removed by hemodialysis. It is also present in maternal milk in concentrations which, in theory, do not prevent breast-feeding, but crosses blood-brain barrier in concentrations able to cause withdrawal syndrome in neonates of mothers under methadone^{22,23,25,27,28,31-33}.

Methadone causes less nausea, constipation and sedation than morphine. Its euphoriant effect and physical and psychological dependence are lower than other opioids, without active metabolites and at a low cost. With such profile, there is an increasing interest in methadone as an analgesic drug, especially in the presence of neuropathic pain. However, controversies on bioavailability, metabolism and unforeseeable half-life have limited its use²².

The interaction of methadone with other drugs is more frequent as compared to morphine and occurs primarily by induction and inhibition of the P-450 cytochrome system³⁴. Zidovudine's (AZT) metabolism and excretion are decreased and the dose must be decreased in the presence of methadone. Neviparin and ritonavir decrease methadone's plasma concentration³⁵. Paroxetine and fluoxetine have opposite effects³⁶. Carbamazepine accelerates methadone's metabolism, while gabapentine and valproic acid do not modify it³⁷. Methadone is safe and effective for treating cancer-related pain^{38,39}. It may occasionally relieve non-malignant chronic pain in patients resistant to other opioids, being an effective drug in opioid turnover^{40,41}, provided it higher potency as compared to morphine is respected. With the correct dose scaling, analgesia and adverse effects may be adequately balanced⁴⁰. However, there are few clinical studies evaluating the treatment of non-malignant pain with methadone⁴²⁻⁴⁵. Most studies have no sample size, follow-up, inclusion and exclusion criteria, clinical information about patients, homogeneous pain syndromes, previous therapy or adequate controls, and new studies with accurate and strict methods are needed.

For the reasons stated above, methadone might be an option for treating chronic pain. Certainly, drug manipulation is somewhat a challenge, absent in other opioids. Patients starting treatment should be more frequently monitored. Special care should be taken with elderly patients and those under other drugs with sedative effects. Patients' response is

what determines the dose. Pragmatically, one should say that a 5 mg initial dose could be used every 6 to 8 hours and response reassessment would determine the need to increase or not the drug. As to frequency, most patients achieve a good analgesia with two or three doses a day (Chart II)^{22,26,38,39-48}.

Chart II - Advantages of Methadone in Treating Chronic Pain

1. Is 5 to 10 times more potent than morphine
2. It has no active metabolites
3. Comfortable administration intervals (8/8 h or 12/12 h)
4. Low cost
5. NMDA receptor antagonism (potential efficacy in neuropathic pain)
6. Low abuse potential
7. Lower incidence of side-effects, with similar analgesia to other opioids

CONCLUSIONS

Physicians in general reject opioids for non-malignant chronic pain for fearing dependence, tolerance and severe and persistent side-effects, in addition to physical and psychosocial function impairment.

A large number of non-malignant chronic pain patients do not achieve a good pain control with conventional analgesics. Opioids may be used in some painful syndromes and methadone is a major option. Methadone has a good cost-benefit ratio because it is as effective as other opioids at lower cost and morbidity. Methadone is an effective alternative and may improve pain control in some patients refractory to other opioids, such as morphine, especially those with neuropathic pain. The use of opioids in non-malignant chronic pain is still controversial and decisions imply risks which should be accounted for and adequately controlled.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Loeser JD, Melzack R - Pain: an overview. *Lancet*, 1999;353:1607-1609
01. Millan MJ - The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol*, 1999;57:1-164.
03. Carr DB, Goudas LC - Acute pain. *Lancet*, 1999;353:2051-2058.
04. Besson JM - The neurobiology of pain. *Lancet*, 1999;353:1610-1615.
05. Thomsen AB, Sorensen J, Sjogren P et al - Economic evaluation of multidisciplinary pain management in chronic pain patients: a qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage*, 2001;22:688-698.
06. Ashburn MA, Staats PS - Management of chronic pain. *Lancet*, 1999;353:1865-1869.
07. MacPherson RD - The pharmacological basis of contemporary pain management. *Pharmacol Ther*, 2000;88:163-185.
08. Barkin RL, Fawcett J - The management challenges of chronic pain: the role of antidepressants. *Am J Ther*, 2000;7:31-47.
09. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM - Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs*, 2000;60:1029-1052.
10. Guay DR - Adjunctive agents in the management of chronic pain. *Pharmacotherapy*, 2001;21:1070-1081
11. Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA - Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management. Preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. *J Pain Symptom Manage*, 2000;20:358-373.
12. Weinbroum AA, Rudick V, Paret G et al - The role of dextromethorphan in pain control. *Can J Anaesth*, 2000;47:585-596.
13. McQuay H - Opioids in pain management. *Lancet*, 1999;353:2229-2232.
14. Allen RM, Dykstra LA - Role of morphine maintenance dose in the development of tolerance and its attenuation by an NMDA receptor antagonist. *Psychopharmacology*, 2000;148:59-65.
15. Portenoy RK - Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage*, 1996;11:203-217.
16. DelleMijn P - Are opioids effective in relieving neuropathic pain? *Pain*, 1999;80:453-462.
17. Bruera E, Macmillan K - The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. *Pain*, 1989;39:13-16.
18. Dickenson AH - Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep dorsal horn nociceptive neurons following C fiber stimulation. *Neuropharmacology*, 1987;26:1235-1238.
19. Elliot K, Hynansky A - Dextromethorphan attenuates and reverses analgesic tolerance to morphine. *Pain*, 1994;59:361-368.
20. Fisbain DA, Rosomoff HL - Drug abuse, dependence, and addiction in chronic pain patients. *Clin J Pain*, 1992;8:77-85.
21. Haddox JD, Joranson D - The use of opioids for the treatment of chronic pain. *Clin J Pain*, 1997;13:6-8.
22. Garrido MJ, Troconiz IF - Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *J Pharmacol Toxicol*, 1999;42:61-66.
23. Codd E, Shank R - Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995;274:1263-1270.
24. Oxenham D, Farrer K - Methadone: opioid, N-methyl-D-aspartate antagonist or both? *Palliat Med*, 1998;12:302
- 25- Davis MP, Walsh D - Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer*, 2001;9:73-83.
26. Pereira J, Lawlor P, Vigano A et al - Equianalgesic dose ratios for opioids. A critical review and proposals for long-term dosing. *J Pain Symptom Manage*, 2001;22:672-687.
27. Kristensen K, Blemmer T, Angelo HR et al - Stereoselective pharmacokinetics of methadone in chronic pain patients. *Ther Drug Monit*, 1996;18:221-227.
28. Inturrisi CE, Colburn WA, Kaiko RF et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. *Clin Pharmacol Ther*, 1987;41:392-401.
29. Kreek MJ - Long-term methadone maintenance therapy: effects on liver function. *Annals of Internal Medicine*, 1972;77:598-602.
30. Novick DM, Kreek MJ - Methadone disposition in patients with chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther*, 1981;30:353-362.
31. Wojnar-Horton RE, Kristensen JH - Methadone distribution and excretion into breast milk of clients in a methadone maintenance program. *Br J Clin Pharmacol*, 1997;44:543-547.
32. Wang EC - Methadone treatment during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 1999;28:615-622.

33. Sullivan HR - Quantitative determination of methadone concentration in human blood, plasma and urine by gas chromatography. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol*, 1972;3:467-478.
34. Schlatter J, Madras J - Drug interactions with methadone. *Presse Med*, 1999;28:1381-1384.
35. McCance-Katz EF, Rainey PM - Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trials Group 262). *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1998;18:435-443.
36. Richelson E - Pharmacokinetic drug interactions of new antidepressants: a review of the effects on the metabolism of other drugs. *Mayo Clin Proc*, 1997;72:835-847.
37. Swerdon M - Anticonvulsant drugs and chronic pain. *Clin Neuropharmacol*, 1984;7:51-87.
38. Portenoy RK, Foley KM - Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. *Pain*, 1986;25:171-86.
39. Manfredi PL, Gonzales GR, Chevillat AL et al - Methadone analgesia in cancer pain patients on chronic methadone maintenance therapy. *J Pain Symptom Manage*, 2001;21:169-174.
40. Gagnon B, Bruera E - Differences in the ratios of morphine to methadone in patients with neuropathic pain versus non-neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*, 1999;18:120-125.
41. Gardner-Nix JS - Oral methadone for managing chronic non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage*, 1996;11:321-328.
42. Jamison RN, Kauffman J, Katz NP - Characteristics of methadone maintenance patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage*, 2000;19:53-62.
43. Hagen NA, Wasylenko E - Methadone: outpatient titration and monitoring strategies in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*, 1999;18:369-375.
44. McQuay H - Opioids in chronic non-malignant pain. *BMJ*, 2001;322:1134-1135.
45. Susman E - Methadone safe and effective for treating cancer pain. *The Lancet Oncology*, 2001;2:329.
46. Verhaak PFM, Kerssens JJ, Dekker J et al - Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. *Pain*, 1998;77:231-239.
47. Fainsinger R, Schoeller T - Methadone in the management of cancer pain: a review. *Pain*, 1993;52:137-147.
48. Levy MH - Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med*, 1996;335:1124-1132.

RESUMEN

Ribeiro S, Schmidt AP, Schmidt SRG - El Uso de Opioides en el Tratamiento del Dolor Crónico no Oncológica: El Papel de la Metadona

Justificativa y Objetivos - El uso de opioides en el dolor oncológico ya es bastante difundido y comprobado por diversos ensayos clínicos bien controlados. Entretanto, hay una grande controversia en relación con el uso en largo plazo de opioides en el dolor crónico de origen no oncológica, que se ha intensificado de forma importante en los últimos años. En este estudio, objetivamos evaluar críticamente las informaciones disponibles en la literatura a respecto del uso de opioides para tratamiento del dolor crónico no oncológico y el papel de la metadona como opción terapéutica.

Contenido - Los estudios disponibles aun son limitados, más demuestran que determinadas subpoblaciones de pacientes portadores de dolor crónico, pueden alcanzar analgesia importante, con poca tolerancia y bajo potencial para adicción, principalmente aquellos refractarios a los esquemas terapéuticos convencionales. Morfina es el opioide patrón, también otras alternativas pueden ser utilizadas como oxicodona, hidromorfona o fentanil. Metadona es un opioide sintético, inicialmente utilizado para prevenir síndrome de abstinencia en paciente dependientes, que también constituye una opción importante en el tratamiento del dolor crónico no oncológico, principalmente dolor neuropático.

Conclusiones - A pesar del creciente conocimiento sobre el uso de opioides en el dolor crónico no oncológico, nuevos estudios mejor controlados aun son necesarios para una discusión más científica a respecto del asunto. La metadona administrada por vía oral presenta una buena relación costo-beneficio, representando una alternativa efectiva para mejor control del dolor en algunos pacientes.