

Metadona e Morfina na Indução da Anestesia em Cirurgia Cardíaca. Repercussão na Analgesia Pós-Operatória e Prevalência de Náuseas e Vômitos

Artur Udelsmann, TSA¹, Fernanda Gardini Maciel², Derli Conceição Munhoz Servian³, Eder Reis, TSA⁴, Teresinha Maria de Azevedo, TSA⁴, Marcos De Simone Melo⁵

Resumo: Udelsmann A, Maciel FG, Servian DCM, Reis E, Azevedo TM, Melo MS – Metadona e Morfina na Indução da Anestesia em Cirurgia Cardíaca. Repercussão na Analgesia Pós-Operatória e Prevalência de Náuseas e Vômitos.

Justificativa e objetivos: A dor é fator agravante da morbimortalidade pós-operatória, principalmente nas intervenções de grande porte. Métodos para combatê-la eficazmente esbarram em custo elevado e por isso não são acessíveis em todos os serviços. A opção seria a utilização de um opioide com meia-vida longa como a metadona. O objetivo deste trabalho foi comparar a demanda de analgesia pós-operatória em pacientes que receberam, na indução de anestesia, metadona ou morfina, ou ainda placebo, além da prevalência de náuseas e vômitos no pós-operatório.

Método: 55 pacientes programados para cirurgia cardíaca foram divididos em três grupos que receberam, na indução da anestesia, 20 mg de metadona, ou 20 mg de morfina, ou ainda placebo. Ao término, eram encaminhados à UTI, onde foram avaliados os seguintes fatores: duração da anestesia, tempo até a extubação, tempo até a necessidade do primeiro analgésico, número de doses necessárias em 24 horas, avaliação da analgesia pelo paciente e prevalência de náuseas/vômitos.

Resultados: Não houve diferença na duração da anestesia e no prazo até a extubação. A primeira dose de analgésico naqueles que receberam metadona foi administrada mais tarde que nos outros dois grupos. A necessidade de analgésicos no grupo metadona foi menor, a qualidade da analgesia foi melhor e a prevalência de náuseas e vômitos, também menor.

Conclusões: A metadona na indução da anestesia mostrou-se eficiente para a analgesia em cirurgias de grande porte. Houve menor incidência de náuseas e vômitos, tratando-se, portanto, de uma opção de baixo custo, disponível em nosso meio e que deve ser estimulada.

Unitermos: ANALGÉSICOS, Opioides, metadona, morfina; CIRURGIA, Torácica; COMPLICAÇÕES, Náusea, Vômito; DOR, pós-operatória.

©2011 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

Com frequência, lê-se que a analgesia pós-operatória é inadequada. Injeções intramusculares de opioides com *clearance* elevado e meia-vida relativamente curta, como a morfina, produzem flutuações importantes dos níveis séricos de opioide, com valores oscilando de uma analgesia inadequada a valores tóxicos. A alternativa, nesse caso, seria administrar anal-

gésicos por infusão endovenosa, seja por demanda ou contínua. Ambos os métodos, contudo, exigem aparato custoso. Um método alternativo que promove analgesia contínua sem os problemas associados com as técnicas de infusão seria a utilização de um agente com meia-vida longa e *clearance* baixo: metadona. A metadona é um opioide sintético de latência e duração longas, utilizado há vários anos no tratamento de drogadição¹ e “redescoberto” como analgésico no tratamento das dores crônicas², nas dores cancerosas³ e também para a analgesia pós-operatória tanto em adultos⁴ como em crianças⁵, inclusive em nosso meio⁶. Alívio duradouro foi observado em razão de sua concentração plasmática diminuir muito lentamente, como consequência do metabolismo lento.

A metadona é um agonista dos receptores *mu*, exerce simultaneamente um antagonismo de atividade nos receptores NMDA (N-metil D-aspartato) e inibe a recaptção de catecolaminas⁷. Sua meia-vida é longa, mas se observa uma grande variação individual⁸. Por via parenteral, o início da ação ocorre entre 10 e 20 minutos e dura 4 a 8 horas⁹ ou até 26 horas⁴. Noventa por cento, em média, estão ligados a proteínas plasmáticas, e seu metabolismo é hepático, em metabólitos inativos. Sua potência por via parenteral é equivalente à da morfina⁸, e a meia-vida, de cerca de 22 horas, variando entre 13 e 50 horas, com grande variação individual¹. Em razão de

Recebido do CET Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

1. Professor Livre-Docente e Associado; Professor do Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas (FCM/UNICAMP)

2. ME3; UNICAMP

3. Professora Doutora; Médica do Serviço de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP

4. Médico do Serviço de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP

5. Doutorado em Ciências da Cirurgia da FCM/UNICAMP; Médico do Serviço de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP

Submetido em 27 de fevereiro de 2011.

Aprovado para publicação em 4 de abril de 2011.

Correspondência para:

Dr. Artur Udelsmann

Av. Prof. Atilio Martins, 213

13083830 – Campinas, SP, Brasil

E-mail: audelsmann@yahoo.com.br

sua longa duração de ação, tornou-se uma droga interessante no tratamento da dor pós-operatória, principalmente nas cirurgias de grande porte com tempo de recuperação prolongado, como as cirurgias cardíacas. Em adultos, a dose preconizada é de 20 mg na indução da anestesia^{4,9,10}, enquanto em crianças^{5,7} é de 0,2 a 0,3 mg.kg⁻¹. Embora já utilizada em outros países, só recentemente está disponível para uso parenteral em nosso meio. O objetivo deste trabalho foi avaliar, nas primeiras 24 horas do pós-operatório de cirurgias cardíacas, a analgesia proporcionada por uma mesma dose de metadona e morfina administradas no início da anestesia, assim como a incidência de náuseas e vômitos, comparando esses métodos com a não administração de analgésico na indução da anestesia, que é a prática habitual em nossa instituição.

MÉTODOS

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido, participaram deste estudo 55 pacientes de ambos os sexos, com idade de 14 a 80 anos, ASA III ou IV, e que se submeteram a uma cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. O tamanho da amostra se baseou em estudo-piloto prévio. Foram excluídos pacientes em uso de drogas ilícitas, antidepressivos, aqueles com patologias psiquiátricas associadas, com antecedentes alérgicos a alguma das drogas e aqueles que tiveram de permanecer intubados no pós-operatório por mais de 24 horas. Os pacientes foram alocados de modo aleatório e duplo-cego em três grupos: ME (metadona), MO (morfina) e CTL (controle). Na sala de cirurgia, todos foram monitorados com pressão arterial invasiva, cardioscopia, oximetria de pulso, capnografia e pressão venosa central. A indução anestésica foi realizada com sufentanil 0,1 µg.kg⁻¹, midazolam 0,1 mg.kg⁻¹ e pancurônio 0,1 mg.kg⁻¹.

Logo após a indução e sem o conhecimento do médico anestesista e do próprio paciente, foram administrados, alea-

toriamente, por via venosa, 20 mg de morfina (MO), ou 20 mg de metadona (ME), ou 2 mL, volume equivalente, de solução fisiológica (CTL), conforme o grupo. A anestesia foi mantida com 0,01 µg.kg⁻¹.min de sufentanil, 0,5% de isoflurano e repetição de 0,03 mg.kg⁻¹ de pancurônio sempre que clinicamente necessário. Ao término, o paciente era encaminhado, intubado, à UTI, onde se realizava o pós-operatório. Nessa unidade, os profissionais não sabiam em qual grupo o paciente estava incluído e, segundo critérios da equipe médica e de enfermagem dessa unidade, após a extubação, sempre que necessário, eram administrados 0,03 mg.kg⁻¹ de morfina por via endovenosa. Ao término desse período, solicitava-se ao paciente que avaliasse a qualidade da analgesia através da escala numérica visual.

Foram registrados a duração da anestesia, o tempo até a extubação, o tempo até a administração da primeira dose de analgésico, o número de doses de analgésico necessárias nesse período e a prevalência de náusea e vômitos. A análise estatística foi realizada com o programa computacional *SPSS for Windows* versão 13.0. Realizou-se uma análise descritiva das variáveis quantitativas e qualitativas; para verificação de associação entre variáveis qualitativas, recorreu-se ao teste de Fischer ou ao qui-quadrado. A comparação de variáveis quantitativas entre grupos foi realizada através do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e pelo teste de Tukey. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Os grupos foram homogêneos quanto aos dados antropométricos, ao estado físico ASA e à distribuição por sexo (Tabela I).

Não houve diferença no tempo (T) da anestesia e até a extubação nos três grupos. A primeira dose de analgésico no grupo ME foi necessária após maior tempo ($p = 0,0261$) (Tabela II).

Tabela I – Dados Antropométricos, Estado Físico ASA e Distribuição por Sexo

Grupo	nº	Idade	IMC	ASA III / IV	Sexo M / F
ME	18	57,89 ± 14,6	27,4 ± 3,9	9 / 9	11 / 7
MO	19	56,63 ± 13,9	25,67 ± 3,2	9 / 10	11 / 8
CTL	18	56,83 ± 10,6	27,4 ± 5,8	7 / 11	8 / 10

ME: Metadona; MO: Morfina; CTL: Controle.

Tabela II – Tempo (T) Anestesia, T Extubação, T 1ª Dose Analgésico em Minutos

Grupo	T anestesia	T extubação	T 1ª dose analgésico
ME	285,28 ± 50,13	430,83 ± 304,35	855,17 ± 593,39 *
MO	286,05 ± 57,6	358,95 ± 179,15	625,53 ± 525,23
CTL	303,11 ± 70,12	341,67 ± 144,41	507,56 ± 413,04

ME: Metadona; MO: Morfina; CTL: Controle.

Tabela III – Número de Pacientes que Necessitaram de Analgésicos e Número de Doses

Grupo	nº	Necessitaram de analgésicos	Nº de doses	ENV
ME	18	10 *	0,89 ± 1,02	0,5 ± 0,71 *
MO	19	14	1,32 ± 1,05	1,84 ± 1,38
CTL	18	17	2,39 ± 0,85*	2,83 ± 2,18

ME: Metadona; MO: Morfina; CTL: Controle.

Tabela IV – Incidência de Náuseas e/ou Vômitos (NVPO)

Grupo	nº	Pacientes com NVPO
ME	18	1 *
MO	19	6
CTL	18	9

ME: Metadona; MO: Morfina; CTL: Controle.

O número de pacientes que necessitaram de analgésicos foi significativamente inferior no grupo ME ($p = 0,025$); o número de doses de analgésicos utilizado nas 24 horas em CTL foi significativamente maior que nos outros dois grupos ($p < 0,001$); a qualidade da analgesia apreciada pelo paciente após 24 horas através da Escala Numérica Visual (ENV) foi significativamente melhor no grupo ME ($p < 0,01$) (Tabela III).

No grupo ME, a incidência de náusea e/ou vômitos foi significativamente menor que nos outros dois grupos ($p = 0,013$) (Tabela IV).

DISCUSSÃO

Este estudo revelou o interesse de se utilizar metadona na analgesia pós-operatória de cirurgias cardíacas. Seu emprego na indução da anestesia permitiu uma analgesia mais prolongada, de maneira que a primeira dose de analgésico nos pacientes que receberam metadona só foi administrada quase 4 horas depois daquela do grupo com morfina e 6 horas após a do grupo controle. Não houve, mesmo assim, prolongamento do tempo necessário até a extubação.

Nas primeiras 24 horas do pós-operatório, o número de pacientes que necessitaram de analgesia foi significativamente menor com metadona, assim como a apreciação da qualidade da analgesia pelo próprio paciente se traduziu, nesse grupo, por um resultado de ENV também significativamente inferior ao dos demais grupos. Já o número de doses de analgésicos necessárias foi maior no grupo que não recebeu nem metadona nem morfina na indução da anestesia; nesse aspecto, embora os que receberam metadona tenham tido menos analgésicos administrados do que os que receberam morfina, essa diferença não foi significativa, demandando tamanho amostral superior para sua comprovação.

A menor necessidade de opioides no pós-operatório naqueles que receberam metadona talvez justifique a incidência inferior de náuseas e vômitos nesse grupo, o que é bastante interessante em intervenções com potencial alérgico maior, como nas esternotomias.

Nossos resultados se opõem aos de Gottschalk e col.¹¹, que observaram menor consumo de opioides no pós-operatório somente após 48 horas da administração de metadona. Esse autor sugere que a principal vantagem da metadona, na realidade, seria sua capacidade de atenuar a tolerância aos opioides anteriormente administrados e hiperalgesia por sua ação antagonista nos receptores NMDA, já que, embora os mecanismos de desenvolvimento de tolerância ainda não estejam bem esclarecidos, parecem envolver sua ativação¹².

Por fim, a metadona é metabolizada pelas enzimas tipo I do citocromo P450 e os produtos são inativos e eliminados por urina e fezes¹³; ela não se acumula em pacientes com insuficiência renal, não havendo necessidade de adaptação de doses, mas, ao mesmo tempo, é relativamente pouco eliminada em hemodiálise^{2,14}. Seus mais importantes efeitos adversos são a possibilidade de aumento do intervalo Q-T no eletrocardiograma, que pode levar a arritmias ventriculares tipo *Torsades de Pointes*^{8,13,14} em caso de altas doses e eritema e endurecimento dérmico quando utilizada por via subcutânea^{13,15}.

Este trabalho relembra o interesse de uma droga pouco conhecida dos médicos anesthesiologistas, disponível há muitos anos, pois sintetizada na Alemanha em 1937, eficaz e pouco utilizada até hoje para a analgesia pós-operatória, embora seja uma alternativa interessante e de baixíssimo custo, comparativamente aos demais métodos utilizados em cirurgias de grande porte.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Toombs JD, Kral LA – Methadone treatment for pain states. *Am Fam Physician*, 2005;71:1353-1358.
2. Fishman SM, Wilsey B, Mahajan G, Molina P – Methadone reincarnated: novel clinical applications with related concerns. *Pain Med*, 2002;3:339-348.
3. Bruera E, Sweeney C – Methadone use in cancer patients with pain: a review. *J Palliat Med*, 2002;5:127-138.
4. Gourlay GK, Wilson PR, Glynn CJ – Methadone produces prolonged postoperative analgesia. *Br Med J*, 1982;284:630-631.

5. Berde CB, Beyer JE, Bournaki MC, Levin CR, Sethna NF – Comparison of morphine and methadone for prevention of postoperative pain in 3- to 7- year old children. *J Pediatr*, 1991;119:136-41.
6. Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AMSA, Abreu MP, Cangiani LH, ZemiG – Eficácia do emprego da metadona ou da clonidina no intra-operatório para controle da dor pós-operatória imediata após uso de remifentanil. *Rev Bras Anesthesiol*, 2009;59:421-430.
7. Broadman L – Blocks and other techniques pediatric surgeons can employ to reduce postoperative pain in pediatric patients. *Semin Pediatr Surgery*, 1999;8:30-33.
8. Shaiova L, Berger A, Blinderman CD et al. – Consensus guideline on parenteral methadone use in pain and palliative care. *Palliat Support Care*, 2008;6:165-176.
9. Gourlay GK, Willis RJ, Lamberty J – A double-blind comparison of the efficacy of methadone and morphine in postoperative pain control. *Anesthesiology*, 1986;64:322-327.
10. Richlin DM, Reuben SS – Postoperative pain control with methadone following lower abdominal surgery. *J Clin Anesth*, 1991;3:112-116.
11. Gottschalk A, Durieux ME, Nemergut EC – Intraoperative methadone improves postoperative pain control in patients undergoing complex spinal surgery. *Anesth Analg*, 2011;112:218-223.
12. Jordan B, Devi LA – Molecular mechanisms of opioid receptor signal transduction. *Br J Anaesth*, 1998;81:12-19.
13. Peng PWH, Tumber OS, Gourlay D – Review article: Perioperative pain management of patients on methadone therapy. *Can J Anesth*, 2005;52:513-523.
14. Stringer J, Welsh C, Tomasello A – Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes. *Am J Health-Syst Pharm* 2009;66:825-833.
15. Hum A, Faisinger RL, Bielech M – Subcutaneous methadone - an issue revisited. *J Pain Symptom Manage*, 2007;34:573-575.
16. 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.

Resumen: Udelsmann A, Maciel FG, Servian DCM, Reis E, Azevedo TM, Melo MS – Metadona y Morfina en la Inducción de la Anestesia

en Cirugía Cardíaca. Repercusión en la Analgesia Postoperatoria y Prevalencia de Náuseas y Vómitos.

Justificativa y objetivos: El dolor es un factor agravante de la morbilidad postoperatoria, principalmente en las intervenciones de gran porte. Los métodos para hacerle frente eficazmente se topan con los costes elevados y por eso no son accesibles a todos los servicios. La opción sería la utilización de un opioide con vida media larga como la metadona. El objetivo de este trabajo, fue comparar la demanda de la analgesia postoperatoria en pacientes que recibieron en la inducción de anestesia, metadona o morfina, o incluso placebo, además de la prevalencia de náuseas y vómitos en el postoperatorio.

Método: Cincuenta y cinco pacientes programados para la cirugía cardíaca fueron divididos en tres grupos que recibieron en la inducción de la anestesia, 20 mg de metadona, o 20 mg de morfina, o incluso placebo. Al finalizar, fueron derivados a la UCI, donde se evaluaron los siguientes factores: duración de la anestesia, tiempo hasta la desentubación, tiempo hasta la necesidad del primer analgésico, número de dosis necesarias en 24 horas, evaluación de la analgesia por el paciente y prevalencia de náuseas/vómitos.

Resultados: No hubo ninguna diferencia en la duración de la anestesia y en el plazo hasta la desentubación. La primera dosis de analgésico en aquellas que recibieron metadona fue administrada más tarde que en los otros dos grupos. La necesidad de analgésicos en el grupo metadona fue menor, la calidad de la analgesia fue mejor y la prevalencia de náuseas y vómitos, también fue menor.

Conclusiones: La metadona en la inducción de la anestesia fue eficiente para la analgesia en las cirugías de gran porte. Hubo un menor apareamiento de náuseas y vómitos, tratándose, por tanto, de una opción de bajo coste, disponible en nuestro medio y que debe ser estimulada.

Descriptorios: ANALGÉSICOS, Opioides, metadona, morfina; CIRUGÍA, Torácica; COMPLICACIONES, Náusea, Vómito; DOLOR, postoperatoria.