



ESTADO DE SANTA CATARINA  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE  
SUPERINTENDÊNCIA DE PLANEJAMENTO EM SAÚDE  
DIRETORIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA  
COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA - CFT/DIAF/SES

## **Protocolo de Medicamento para dor pós operatória**

**Metadona 10mg/ml, solução injetável.**

### **1. Introdução**

A metadona é um ótimo analgésico opióide, além de ter uma ação analgésica mais prolongada, o que evita a oscilação na concentração sérica, ao que denominamos de picos e vales, também tem uma ação mista pois agem tanto em receptores opióides ( $\mu$  e  $\delta$ ) como também em receptores NMDA, o que confere um perfil diferenciado pois reduz e reverte a tolerância a outros opióides como exemplo a morfina que é a mais frequentemente utilizada. Além do mais, este fármaco pode ser utilizado tanto em dose única como em manutenção através de analgesia controlada pelo paciente (com bombas de PCA), ou mesmo associado a outros opióides como fentanil ou morfina. A vantagem na associação de opióides está no fato que essa terapia dual tem comprovados benefícios por potencializar a ação dos mesmos, reduzindo a dose e conseqüentemente os efeitos colaterais. Uma outra vantagem deste fármaco está no fato de que pacientes com internação prolongada em uso de opióide tem o que denominamos de tolerância ou resistência a opióides, a metadona associada a técnicas multimodais tem comprovado benefício em restaurar a resposta aos opióides em particular por apresentar uma meia vida longa e ação em receptores NMDA.

Por essas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, também tem um excelente perfil para utilização no intra-operatório num paciente complexo com a tolerância descrita acima, assim como no paciente hígido em cirurgias menos complexas, com as vantagens de reduzir a incidência de hiperalgesia aguda, fenômeno este bastante difundido caracterizado por uma tolerância aguda após uso de opióides de curta duração no transoperatório. O significado deste efeito é a redução da necessidade de analgésicos no pós-operatório, conseqüentemente dos efeitos colaterais como náuseas e vômitos, íleo adinâmico, depressão respiratória.

Um outro benefício é na anestesia (controle dor aguda pós-operatória) em pacientes em tratamento para dor crônica, normalmente quando em tratamento com opióides é o fármaco de eleição para utilizar na analgesia pós-operatória.

### **2. Diagnóstico através de avaliação clínica e exames complementares**

Dor é uma experiência sensorial ou emocional desagradável que ocorre em diferentes graus de intensidade – do desconforto leve à agonia –, podendo resultar da estimulação do nervo em decorrência de lesão, doença ou distúrbio emocional. Dor crônica é avaliada clinicamente como dor com duração maior que três meses ou que é mantida após a resolução da causa inicial.

### **3. Critérios de elegibilidade**

Controle de dor aguda pós-operatória.



ESTADO DE SANTA CATARINA  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE  
SUPERINTENDÊNCIA DE PLANEJAMENTO EM SAÚDE  
DIRETORIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA  
COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA - CFT/DIAF/SES

## Protocolo de Medicamento para dor pós operatória

### 4. Critérios de exclusão quando aplicável

Contra indicações absolutas : abdome agudo, diarréia mediada por toxinas, colites pseudomembranosas, depressão respiratória.

Contra indicações relativas: Asma aguda, doença inflamatória intestinal, insuficiência respiratória.

Cuidados e precauções: depressão respiratória, intoxicação por ingestão acidental, interação com álcool, interações com outros opióides e outras drogas lícitas e ilícitas.

Risco de Intervalo QT prolongado e arritmias, incluindo Torsades de Pointes quando em altas doses ou intoxicações.

### 5. Alternativas Terapêuticas padronizadas na SES/SC

Fentanil, morfina, alfentanil, sufentanil e cetamina.

### 6. Tratamento

#### 6.1. Escalonamento

#### 6.2. Dose Recomendada

##### 6.2.1. Adulto

Efeito analgésico: 2,5 a 10 mg, inicialmente cada 3 ou 4 horas, enquanto necessário. Manutenção: individualizar dose.

##### 6.2.2. Pediatria

Para analgesia deve ser utilizado conforme peso, em média de 0,1-0,2 mg/kg a cada 4 ou 6 horas. Podendo variar conforme indicação médica.

##### 6.2.3. Neonatologia

Nos casos de abuso de morfina, heroína, está indicado o uso de metadona para controle dor pós-operatória. A metadona é utilizada por algumas instituições, mas devido à longa vida média (16-25 horas) nos recém-nascidos torna a eficácia deste medicamento de difícil avaliação no período neonatal (os efeitos após uma superdosagem inadvertida são prolongados e pronunciados). Após a interrupção, há uma lenta queda de concentração plasmática devido à longa vida-média da metadona

##### 6.2.4. Ajuste de Dose quando necessário

Em pacientes com insuficiência renal recomenda-se iniciar o tratamento com doses mais baixas e intervalos menores.

### 7. Monitorização laboratorial

Não aplicável.

### 8. Tempo de tratamento estimado

Guiado conforme clínica.

### 9. Associações possíveis

Devem ser consideradas associações com **outros derivados morfínicos** (analgésicos ou antitussígenos) em que pode ocorrer depressão respiratória por sinergia potencializadora dos efeitos depressores dos morfínicos, em particular nos pacientes idosos. Certos **antidepressivos, anti-histamínicos H1, sedativos, barbitúricos, benzodiazepínicos, outros ansiolíticos que não os benzodiazepínicos, neurolépticos, clonidina e similares**: ocorre



## Protocolo de Medicamento para dor pós operatória

aumento da depressão central. Fluoxetina e outros serotoninérgicos: ocorre aumento das taxas plasmáticas de metadona. **Cimetidina**: há potencialização dos efeitos da metadona por deslocamento dos sítios de fixação proteica. **Rifampicina, fenitoína e outros indutores e inibidores enzimáticos hepáticos**: diminuição dos efeitos da metadona e risco de síndrome de abstinência. **Antirretrovirais**: abacavir, amprenavir, efavirenz, ritonavir + lopinavir: a coadministração destes agentes resulta em aumento do clearance ou diminuição dos níveis plasmáticos de metadona. Estavudina e didanosina: estudos mostram que a metadona diminui a curva AUC e os níveis do antirretroviral. Zidovudina: associação com metadona pode resultar em efeitos tóxicos.

### 10. Procedimento em caso de evolução clínica desfavorável

Utilizar o reversor como Naloxona. 0,1 a 0,2 mg, via intravenosa, cada 2 a 3 minutos até que se obtenha ventilação adequada e estado de vigília sem dor significativa. A dose pode ser repetida, se necessário, com intervalos de 1 a 2 horas. Para crianças 0,005 a 0,01 mg, via intravenosa, cada 2 a 3 minutos até que se obtenha ventilação adequada e estado de vigília sem dor significativa. A dose pode ser repetida, se necessário, com intervalos de 1 a 2 horas.

### Referências

1. Intraoperative methadone improves postoperative pain control in patients undergoing complex spine surgery. Gottschalk A, Durieux ME, Nemergut EC. *Anesth Analg*. 2011 Jan;112(1):218-23. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181d8a095. Epub 2010 Apr 24.
2. PMID: 20418538 [PubMed - indexed for MEDLINE] , Postoperative pain control with methadone following lower abdominal surgery. Richlin DM, Reuben SS. *J Clin Anesth*. 1991 Mar-Apr;3(2):112-6. PMID: 2039637 [PubMed - indexed for MEDLINE]
3. Pelissier T, Laurido C, Kramer V, Hernandez A, Paeile C. Antinociceptive interactions of ketamine with morphine or methadone in mononeuropathic rats. *Eur J Pharmacol* 2003;477:23–8
4. Sandkuhler J. Fear the pain. *Lancet* 2002;360:426
5. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000;93:1123–33
6. Derrode N, Lebrun F, Levron JC, Chauvin M, Debaene B. Influence of preoperative opioid on postoperative pain after major abdominal surgery: sufentanil TCI versus remifentanil
7. TCI. A randomized, controlled study. *Br J Anaesth* 2003;91:842–9
8. Gourlay GK, Wilson PR, Glynn CJ. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during the perioperative period. *Anesthesiology* 1982;57:458–67



## Protocolo de Medicamento para dor pós operatória

9. Hurley RW, Wu CL. Acute postoperative pain. In: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2009:2757–82
10. Dunbar PJ, Chapman CR, Buckley FP, Gavrin JR. Clinical analgesic equivalence for morphine and hydromorphone with prolonged PCA. Pain 1996;68:265–70
11. Jordan B, Devi LA. Molecular mechanisms of opioid receptor signal transduction. Br J Anaesth 1998;81:12–9
12. Trafton JA, Abbadie C, Marek K, Basbaum AI. Postsynaptic signaling via the  $\mu$ -opioid receptor: responses of dorsal horn neurons to exogenous opioids and noxious stimulation. J Neurosci 2000;20:8578–84
13. Gardell LR, Wang R, Burgess SE, Ossipov MH, Vanderah TW, Malan TP Jr, Lai J, Porreca F. Sustained morphine exposure induces a spinal dynorphin-dependent enhancement of excitatory transmitter release from primary afferent fibers. J Neurosci 2002;22:6747–55
14. Borgland SL. Acute opioid receptor desensitization and tolerance: is there a link? Clin Exp Pharmacol Physiol 2001;28:147–54
15. Gottschalk A, Freitag M, Tank S, Burmeister M-A, Kreil S, Kothe R, Hansen-Algenstedt N, Weisner L, Staude H-J, Standl T. Quality of postoperative pain using an intraoperatively placed epidural catheter after major lumbar spinal surgery. Anesthesiology 2004;101:175–80
16. Fishman SM, Wilsey B, Mahajan G, Molina P. Methadone reincarnated: novel clinical applications with related concerns. Pain Med 2002;3:339–48
17. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. Clin J Pain 2002;18:S3–13
18. Ebert B, Thorkildsen C, Andersen S, Christrup LL, Hjeds H. Opioid analgesics as noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. Biochem Pharmacol 1998;56:553–9
19. Pelissier T, Laurido C, Kramer V, Hernandez A, Paeile C. Antinociceptive interactions of ketamine with morphine or methadone in mononeuropathic rats. Eur J Pharmacol 2003;477:23–8
20. Gourlay GK, Wilson PR, Glynn CJ. Methadone produces prolonged postoperative analgesia. Br Med J (Clin Res Ed) 1982;284:630–1
21. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. Clin Pharmacokinet 2002; 41:1153–93
22. Van Elstraete AC, Tirault M, Lebrun T, Sandefo I, Bernard J-C, Polin B, Vally P, Mazoit J-X. The median effective dose of preemptive gabapentin on postoperative morphine consumption after posterior lumbar spinal fusion. Anesth Analg 2008;106:305–8