

## Estudo Sobre o Emprego da Metadona Peridural no Controle da Dor Pós-Operatória<sup>‡</sup>

José Roberto Nocite, EA<sup>¶</sup>, Antônio Andrade Brito Filho<sup>§</sup>, Maria Abadia Pereira Roso<sup>§</sup>  
José Geraldo de Castro<sup>§</sup>

Nocite JR, Filho AAB, Roso MAP, Castro JG – Estudo sobre o emprego da metadona peridural no controle da dor pós-operatória. Rev Bras Anest 32:4: 257-261, 1982.

Em estudo controlado foi investigada a eficácia da administração de 2mg de cloridrato de metadona por via peridural no controle da dor pós-operatória em 24 pacientes submetidos a cirurgias abdominais altas sob anestesia geral com tiopental e enflurano/óxido nitroso.

A avaliação do método através do consumo de analgésico por queixa espontânea de dor no período pós-operatório não mostrou diferença significativa entre o grupo experimental e o grupo controle. A única diferença observada foi relativa ao tempo decorrido entre o término da cirurgia e a necessidade de administração da primeira dose analgésico por queixa espontânea de dor: média de 4,8 horas no grupo da metadona e de 2,0 horas no grupo controle. Conclui-se que a injeção de dose única e baixa de cloridrato de metadona por via peridural ao final de cirurgias abdominais altas não é adequada para o controle da dor nas primeiras vinte e quatro horas do período pós-operatório.

**Unitermos:** ANALGÉSICOS: narcótico, metadona; DOR: pós-operatório; TÉCNICAS ANESTÉSICAS: peridural

**A** IDENTIFICAÇÃO de receptores opiáceos na substância gelatinosa da medula espinhal levantou a possibilidade do tratamento da dor aguda ou crônica por meio de uma verdadeira analgesia espinhal seletiva, obtida pela deposição de doses mínimas de narcóticos nas proximidades da medula.

<sup>‡</sup> Trabalho realizado no Serviço de Anestesia (CET-SBA) da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP

<sup>¶</sup> Chefe do Serviço e Responsável pelo (CET-SBA) da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto. Assistente do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Catanduva, SP

<sup>§</sup> Médico Estagiário do CET-SBA da Santa Casa de Ribeirão Preto, 1980 - 1981.

<sup>§</sup> Médico Estagiário do CET-SBA da Santa Casa de Ribeirão Preto, 1981 - 1982.

Correspondência para José Roberto Nocite  
Caixa Postal 707  
14100 - Ribeirão Preto, SP

Recebido em 04 de janeiro de 1982

Aceito para publicação em 30 de março de 1982

© 1982, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Considerando que o problema da dor pós-operatória não está absolutamente resolvido em vista dos efeitos colaterais indesejáveis - notadamente respiratórios e cardiovasculares - de doses eficazes dos analgésicos comumente utilizados por via sistêmica, diversos autores têm empregado o método de administração de narcótico pela via peridural em pacientes cirúrgicos com a finalidade precípua de controlar a dor pós-operatória<sup>1,2,5,6,12</sup>.

Tendo obtido bons resultados com a administração de 2 - 3 mg de morfina por via peridural ao final do ato cirúrgico no alívio da dor pós-operatória<sup>11</sup>, resolvemos investigar a utilização da metadona, um análogo sintético da morfina, com a mesma finalidade.

### METODOLOGIA

Foram observados 24 pacientes com estado físico 1 ou 2 (classificação da A.S.A), submetidos a cirurgias eletivas do andar superior do abdômen (colecistectomias e gastrectomias), divididos em dois grupos de 12, cujas características gerais estão expressas na Tabela I.

A medicação pré-anestésica constou de diazepam (10 mg) por via muscular uma hora antes da cirurgia. Todos os pacientes foram operados sob anestesia geral com tiopental sodico (4 - 5 mg. kg<sup>-1</sup>, enflurano a 1 - 2%, óxido nitroso/oxigênio na proporção de 1:1, relaxamento muscular com pancurônio, intubação orotraqueal e ventilação controlada mecânica em sistema com absorvedor alcalino, filtro circular. Não foram utilizadas doses suplementares de narcóticos durante a cirurgia. No final desta, os pacientes do grupo I (experimental) eram colocados em decúbito lateral e recebiam injeção de 2 mg de cloridrato de metadona (diluídos para 10 ml de solução salina fisiológica) por via peridural após punção em T<sub>12</sub> - L<sub>1</sub>. Após a injeção de metadona, procedia-se à descurarização com atropina/neostigmina e à extubação traqueal.

Nos pacientes do grupo II (controle), não se administrou metadona ao término da cirurgia e praticou-se descurarização e extubação traqueal como nos do grupo I.

Da sala cirúrgica, todos os pacientes foram encaminhados à Sala de Recuperação Pós-anestésica, onde permaneceram sob vigilância constante durante 24 horas. Foram então observados os seguintes itens:

1 - Necessidade de administração de analgésico nas primeiras vinte e quatro horas do pós-operatório, indicada por queixa espontânea de dor (no local operado) pelo paciente.

2 - Caso positivo, o tempo decorrido entre o término do ato cirúrgico e a administração da primeira dose de analgésico.

3 - Número de doses de analgésico administradas nas primeiras vinte e quatro horas do pós-operatório.

TABELA I - Características Gerais dos Pacientes

	GRUPOS	
	I n = 12	II n = 12
MÉDIA DE IDADE (EXTREMOS)	50,6 (27 - 79)	38,0 (24 - 57)
MÉDIA DE PESO (EXTREMOS)	64,2 (45 - 90)	64,0 (52 - 76)
MASCULINO	6	6
SEXO		
FEMININO	6	6

4 - Consumo total de analgésico durante o período de observação.

5 - Intervalo de tempo decorrido entre a administração da primeira e a da segunda doses de analgésico, se fosse o caso.

6 - Depressão respiratória detectável clinicamente (cianose e queda da frequência respiratória).

7 - Depressão cardiovascular detectável clinicamente (bradicardia e queda da pressão arterial igual ou superior a 20% dos níveis ao final do ato cirúrgico).

8 - Outros efeitos colaterais possivelmente relacionados com a injeção de opiáceos no espaço peridural, como prurido, "rash" cutâneo, disforia e vômito.

9 - Volume da diurese de vinte e quatro horas.

O analgésico administrado, quando necessário, foi Sedalene® (mistura de dipirona, papaverina, adifenina e homatropina) em doses de 30 - 40  $\mu$ l.  $\text{kg}^{-1}$  por via muscular.

A reposição volêmica foi padronizada para todos os casos de acordo com método proposto por Jenkins e Giesecke e adotado como rotina em nosso Serviço<sup>10</sup>. Utilizou-se catéter vesical para colheita de urina e medida da diurese de vinte e quatro horas.

A metadona por nós utilizada foi acondicionada em ampôlas contendo 2 mg da droga sob a forma de cloridrato em 2 ml de solução aquosa contendo benzoato de sódio a 1/1000 (estabilizador da solução e tampão). A densidade da solução é 1,006 e seu pH é 5,475.

Cada paciente foi acompanhado pelo mesmo observador, que preencheu o respectivo protocolo.

Os dados obtidos quanto ao consumo de analgésico e aos intervalos de tempo decorridos entre as administrações foram analisados estatisticamente ao nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

Houve necessidade de administração de analgésico nas primeiras vinte e quatro horas do pós-operatório por queixa espontânea de dor no local operado: a) em 11 dos 12 pacientes que constituíram o grupo I (experimental), correspondendo a 91,6% dos casos; b) em todos os pacientes do grupo II (controle), correspondendo a 100% dos casos.

Na Tabela II, estão expressos o número de doses e o consumo de analgésico nas primeiras vinte e quatro horas do pós-operatório, nos pacientes de ambos os grupos.

Comparando-se as médias de consumo nos grupos experimental e controle através do teste "t" de Student, verificou-se que a diferença entre elas não é estatisticamente significativa ao nível de  $p < 0,05$  (valor de "t" obtido 0,1835; "t" crítico = 1,7109).

Na Tabela III estão expressas as médias dos intervalos de tempo decorridos entre o término do ato cirúrgico e a administração da primeira dose de analgésico por queixa espontânea de dor, em cada grupo. Comparando-se as médias através do teste "t" de Student, verificou-se que a diferença entre elas é estatisticamente significativa ao nível de  $p < 0,005$  (valor de "t" obtido 2,9473; "t" crítico = 1,7139). Ainda na Tabela III estão expressas as médias dos intervalos de tempo decorridos entre a administração da primeira e a da segunda dose de analgésico, em cada grupo. O mesmo procedimento mostrou que a diferença entre elas não é estatisticamente significativa ao nível de  $p < 0,05$  (valor de "t" obtido 0,3763; "t" crítico = 1,7459).

Não foram observados, em nenhum dos casos: depressão respiratória, depressão cardiovascular, prurido, "rash" cutâneo, disforia. Registraram-se vômitos em dois pacientes do grupo I (16,6%) e em três pacientes do grupo II (25%). O volume de diurese de vinte e quatro horas apresentou os seguintes valores médios: 1650ml no grupo I e 1810ml no grupo II.

Não ocorreu nenhum sinal de irritação tecidual pela metadona nos pacientes que a receberam.

## DISCUSSÃO

Do ponto de vista clínico, a relação entre as doses eficazes de metadona e de morfina é aproximadamente 1/1,5, sendo os efeitos farmacológicos de ambas as drogas idênticos; não obstante, desenvolve-se tolerância mais lentamente, a sedação é menor e a possibilidade de vício é menos pronunciada com a metadona, do que com a morfina<sup>4</sup>. Tendo obtido resultados encorajadores com o uso de 2 - 3 mg de cloridrato de morfina pela via peridural, decidimos utilizar a dose de 2 mg de cloridrato de metadona pela mesma via, para observar em estudo controlado a eficácia do método no alívio da dor pós-operatória.

TABELA II – Número de Doses e Consumo de Sedalene® nas Primeiras Vinte e Quatro Horas do Pós-Operatório

CASO N.º	GRUPO I		GRUPO II	
	N.º DE DOSES	CONSUMO ( $\mu\text{l. kg}^{-1}$ )	N.º DE DOSES	CONSUMO ( $\mu\text{l. kg}^{-1}$ )
1	1	36	2	66
2	0	0	1	30
3	4	114	2	60
4	1	33	2	60
5	3	80	2	66
6	1	22	1	30
7	2	88	2	66
8	1	36	5	190
9	3	120	3	90
10	1	50	2	60
11	3	107	3	96
12	2	62	3	90
	22*	62,3**	28*	75,3**

\* Número total de doses de analgésico/24 horas no grupo

\*\* Média de consumo de analgésico no grupo

TABELA III – Intervalos de Tempo Relativos à Administração da Primeira e da Segunda Doses de Analgésico

		GRUPOS	
		I	II
1.º INTERVALO DE TEMPO (HORAS)*	$\bar{X}$	4,8	2,0
	S	3,0	1,2
2.º INTERVALO DE TEMPO (HORAS)**	$\bar{X}$	7,8	8,5
	S	3,8	3,3

\* Intervalo de tempo entre o final do ato cirúrgico e a administração da primeira dose de analgésico.

\*\* Intervalo de tempo entre a administração da primeira e a da segunda dose de analgésico

X = Média

S = Desvio Padrão

Os resultados obtidos, em contraste com os da morfina, foram desapontadores. Assim, o consumo total de analgésico nas primeiras vinte e quatro horas do pós-operatório não foi significativamente diferente nos pacientes que receberam metadona por via peridural ao final da cirurgia e naqueles que não a receberam. Por outro lado, todos os pacientes do grupo experimental exceto um, necessitaram de uma ou mais doses de analgésico ao longo do período de observação, em contraste com os resultados por nós obtidos com a morfina, utilizando o mesmo método em estudo anterior<sup>1</sup>.

A única diferença interessante nos resultados observados em ambos os grupos, relacionou-se ao intervalo de tempo decorrido entre o término da cirurgia e a necessidade de administração da primeira dose de analgésico por queixa espontânea de dor: este intervalo foi significativamente maior nos pacientes que receberam metadona do que naqueles que não a receberam. Não obstante, a partir deste momento, os pacientes de ambos os grupos comportaram-se de maneira similar quanto à dor pós-operatória, o que redundou em consumo de analgésico semelhante nos dois grupos ao final do período de observação.

Estes resultados parecem guardar relação com algumas propriedades físicoquímicas da droga. A metadona é mais lipossolúvel e apresenta maior poder de combinação com lipoproteínas plasmáticas, em relação à morfina<sup>4</sup>. Estas propriedades levam à ocorrência de níveis plasmáticos mais elevados e por maiores períodos de tempo, de metadona em relação à morfina, quando ambas as drogas são administradas em doses similares por via sistêmica. Considerando-se o efeito dos opiáceos dissolvidos no líquido cerebro-espinal sobre os receptores da substância gelatinosa da medula, entretanto, a lipossolubilidade é uma propriedade indesejável. Pelo contrário, quanto mais hidrossolúvel e menos lipossolúvel for a droga, ela permanecerá por mais tempo dentro do líquido cerebro-espinal em concentração adequada para exercer seu efeito sobre as vias nociceptivas das lâminas 1, 2 e 5 do corno posterior da medula<sup>3,7,8</sup>.

Com efeito, estudando a farmacocinética da morfina e da metadona administradas por via peridural em pacien-

tes com dor por câncer terminal, Mitchell e col<sup>9</sup> observaram eliminação mais rápida a partir do líquido cerebro-espinal para a metadona do que para a morfina. Estes autores atribuem ao maior tempo de permanência da morfina neste líquido, a analgesia prolongada obtida com a droga em diversas observações clínicas. Por outro lado, Wilson e col<sup>13</sup>, estudando experimentalmente os efeitos antinociceptivos da metadona administrada por via intratecal, surpreenderam-se com a baixa eficácia da droga, atribuindo o fato às propriedades físicoquímicas acima referidas ou a uma afinidade relativamente baixa da metadona por receptores opiáceos medulares. Neste estudo, a metadona só apresentou efeito antinociceptivo em doses muito elevadas.

Os resultados das nossas observações são consistentes com os encontrados por Bromage e col<sup>2</sup>, que obtiveram alívio da dor pós-operatória com doses de 5 mg de metadona por via peridural, mas com duração bastante curta quando comparada à obtida com doses similares de morfina.

Duas conclusões são possíveis com relação aos resultados desta investigação: a) a dose administrada de metadona foi excessivamente baixa, tendo em vista as propriedades físicoquímicas, a farmacocinética e a possível menor afinidade deste opiáceo pelos receptores medulares, com relação à morfina; b) a dose de metadona peridural funcionou, promovendo entretanto analgesia pós-operatória de duração extremamente curta, em virtude de sua rápida remoção do líquido cerebro-espinal. Esta última eventualidade explicaria a pequena diferença encontrada com relação ao período de tempo decorrido entre o final da cirurgia e a necessidade de administração da primeira dose de analgésico, nos dois grupos.

De qualquer maneira, os resultados obtidos e os conhecimentos sobre a farmacocinética da droga, não devem encorajar ao emprego de dose única e baixa de metadona por via peridural, para alívio da dor pós-operatória resultante de cirurgias abdominais altas. Neste particular, a metadona comporta-se de maneira diferente com relação à morfina, cujos efeitos antinociceptivos são mais evidentes e duradouros.

**Nocite J R, Filho A A B, Castro J G – On the use of epidural methadone for postoperative pain relief. Rev Bras Anest 32: 4: 257 - 261, 1982.**

Twenty four patients were randomly assigned to two groups in order to study postoperative pain relief with epidural methadone after upper abdominal surgery. Two milligrams of methadone HCl in 10 ml of normal saline were introduced in the epidural space in patients assigned to experimental group (n = 12) but not in those assigned to control group (n = 12).

Analgesia requirements due to spontaneous complaint of pain were similar in both groups. The only difference noted was a mean time interval between the end of surgery and first spontaneous complaint of pain, longer in the methadone group (4,8 hours) than in the control group (2,0 hours).

It is concluded that epidural methadone in a low and unique dose after upper abdominal surgery is not adequate for pain relief in the first twenty four postoperative hours.

**Key Words: ANALGESICS: narcotic, methadone; ANESTHETIC TECHNIQUES: epidural; PAIN: post-operative.**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson HB, Chraemmer-Jorgensen B, Engqvist A – Influence of epidural morphine on postoperative pain, adrenocortical and hyperglycaemic responses to surgery. A controlled study. Pain Supl 1: S 123, 1981.

2. Bromage PR, Camporesi E, Chestnut D – Epidural narcotics for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 59: 473 - 480, 1980.
3. Calvillo O, Henry JL, Neuman RS – Effects of morphine and naloxone on dorsal horn neurones in the cat. *Can J Physiol Pharmacol* 52: 1207 - 1211, 1974.
4. Collins VJ – Principles of Anesthesiology, 2nd ed, Philadelphia, Lea & Febiger, 1979, 1384 - 1385.
5. Crawford RD, Batra MS, Fox F – Epidural morphine dose response for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 55 Supl 3.ª: 150, 1981.
6. Graham JL, King R, McCaughey W – Postoperative pain relief using epidural morphine. *Anaesth* 35: 158 - 160, 1980.
7. Kitahata LM, Kosaka Y, Taub A – Lamina-specific suppression of dorsal horn unit activity by morphine sulfate. *Anesthesiology* 41: 39 - 40, 1974.
8. Kitahata LM, Collins JG – Spinal action of narcotic analgesics. *Anesthesiology* 54: 153 - 163, 1981.
9. Mitchell M, Inturrisi CE, Grabinski P, Kaiko RF, Foley KM – Epidural opiates: plasma and cerebrospinal fluid (CSF) pharmacokinetics of morphine, and beta-endorphin. *Pain Supl* 1: S 122, 1981.
10. Nocite JR, – Reposição volêmica em anestesia. *Rev Bras Anest* 29: 511 - 524, 1979.
11. Nocite JR, Cagnolati CA, Nunes AMM, Souza LR – Morfina peridural no controle da dor pós-operatória. *Rev Bras Anest* 31: 57 - 64, 1982.
12. Reiz S, Ahlin J, Ahrenfeldt B, Anderson M, Anderson S – Epidural morphine for postoperative pain relief. *Acta Anaesth Scand* 28: 111 - 114, 1981.
13. Wilson PR, Akerman B, Power GA – Antinociceptive effects of heroin and methadone after spinal subarachnoid injection in the rat. *Pain Supl* 1: S 195, 1981.

**AGRADECIMENTO:** Ao Prof. Frederico G Graeff, do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pelo fornecimento do sal e interesse nas observações.

## Resumo de Literatura

### DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA PELO DIAZEPAM UTILIZADO EM PRÉ-MEDICAÇÃO

*Foram observados os efeitos respiratórios da injeção venosa de diazepam em dez pacientes hígidos submetidos a procedimentos cirúrgicos menores. As medidas foram efetuadas antes e sessenta minutos após a injeção de 0,14 mg. kg<sup>-1</sup> de diazepam.*

*O volume ventilatório minuto (VE), a frequência respiratória (f) e o fluxo inspiratório (VT/TI) diminuíram significativamente após o diazepam. Da mesma maneira, registrou-se queda da inclinação da curva de resposta ventilatória ao aumento da PACO<sub>2</sub> após o diazepam.*

*Os resultados confirmam que o diazepam pode produzir depressão respiratória quando injetado por via venosa em indivíduos hígidos. Os autores concluem que o diazepam, nas condições clínicas usuais, pode deprimir os centros respiratórios.*

*(Clergue F, Desmonts JM, Duvaldestin P, Delavault E, Saumon G – Depression of respiratory drive by diazepam as premedication. Br J Anaesth 53: 1059 - 1063, 1981).*

**COMENTÁRIO:** *As conclusões do presente trabalho contradizem, aparentemente, observações anteriores que não evidenciaram depressão respiratória induzida pelo diazepam (Soroker et al, 1978; Pearce, 1974): nestas, o parâmetro utilizado para detectar depressão respiratória foi a gasometria de sangue arterial. Parece que o efeito da droga sobre a curva de resposta ventilatória ao CO<sub>2</sub> (como foi pesquisado no presente trabalho) é realmente um índice mais acurado para que se possa emitir conclusões sobre possível depressão respiratória. (Nocite JR).*

### ENDORFINAS NA LESÃO MEDULAR EXPERIMENTAL. EFEITO TERAPÊUTICO DA NALOXONA

*Existem indícios clínicos de que o déficit neurológico conseqüente à lesão medular resulta, em parte, de uma isquemia secundária e potencialmente reversível. A hipotensão arterial contribui para intensificar a isquemia e a lesão. A liberação de endorfinas endógenas pode contribuir para intensificar a hipotensão, o que é antagonizado pela naloxona. Esta é capaz de contribuir para melhorar a recuperação funcional da medula lesada de gatos. A pesquisa atual propõe-se a verificar o papel das endorfinas na fisiopatologia da lesão medular experimental de gatos. Também visa avaliar a influência do tratamento com naloxona sobre os aspectos patológicos da medula em adição aos seus efeitos sobre a pressão arterial e evolução clínica.*

*Os autores estudaram quatro grupos de gatos com lesão experimental da medula. No grupo 1, compararam o efeito da naloxona com o da solução salina sobre a pressão arterial e evolução dos animais, observados durante 24 horas. No grupo 2, fizeram o mesmo estudo mas acompanharam os animais por três semanas. Nestes dois grupos foram verificados os níveis plasmáticos da beta endorfina imunorreativa. No grupo 3, o estudo foi semelhante, mas sem avaliação da pressão arterial. No grupo 4, as variações do fluxo sanguíneo medular foram estudadas após o uso de naloxona.*

*Alguns dos animais do grupo 2 serviram para avaliar anomalias anatomopatológicas da medula.*

*Os resultados mostraram que:*

- 1- A lesão da medula causa redução da pressão arterial e fluxo sanguíneo medular com aumento dos níveis plasmáticos de beta endorfina imunorreativa.*
- 2- Tanto a pressão arterial como o fluxo sanguíneo medular são significativamente melhorados pelo tratamento com naloxona.*
- 3- Os animais tratados com naloxona mostram anormalidades anatomopatológicas medulares menos proeminentes que os controles.*
- 4- Tanto os achados anatomopatológicos como clínicos estão correlacionados com as variações da pressão arterial após o tratamento.*

*O trabalho mostra que as endorfinas devem ter um papel fisiopatológico na lesão medular experimental e que os antagonistas dos hipnoanalgésicos podem melhorar o tratamento do trauma medular no homem.*

*(Foden AI, Jacobs TP, Mougey E, Holaday IW – Endorphins in experimental spinal injury: therapeutic effect of naloxone. Ann Neurol 10 (4): 326 - 332, 1981.*

*COMENTÁRIOS: As endorfinas são o assunto do momento. Parece que seu papel na fisiopatologia animal e humana é muito complexo e somente agora começa a ser esclarecido. O uso de naloxona na terapêutica do trauma de medula é uma tentativa válida uma vez que pouco pode ser feito nesses casos. (Cremonesi E).*