

# Relato de caso: dependência a opióides

## *Case report: addiction to opioid*

Maurílio Arthur de Oliveira Martins,<sup>1</sup> Paulo Francisco Mascarenhas Bender,<sup>2</sup> Antônio José Fonseca de Paula,<sup>3</sup> Rudy Eduardo Uchôa de Azevedo<sup>4</sup> e Ana Valéria Paranhos Miceli<sup>5</sup>

### Resumo

Os autores documentam o caso de um homem de 53 anos, submetido à desarticulação inter-escápulo-torácica direita (técnica de Berger) por neoplasia epitelial maligna em 1993. O paciente desenvolveu quadro de dependência física a opióides, decorrente da tentativa frustrada de tratar a dor do membro fantasma. Após melhor investigação revelou-se que as queixas eram devido à sensação do membro fantasma e dor do coto de amputação, uma vez que o tratamento e o prognóstico são diferentes. Discutem-se as características clínicas da dependência a opióides, a síndrome de abstinência e o uso de metadona nesta situação clínica.

**Palavras-chave:** dependência de opiáceos; analgésicos opióides; metadona; uso terapêutico; dor; terapia; neoplasias; membro fantasma; cotos de amputação; síndrome de abstinência a substâncias.

### Abstract

The Authors report the case of a 53 year-old man submitted to right interscapulo-thoracic disarticulation - Berger technique - due to malignant cutaneous neoplasm, in 1993. The patient became addicted to opioids, used in a frustrated attempt to treat phantom limb pain. After further investigation, it was found that complains were due to phantom limb sensation and amputation stump pain, and treatment and prognosis for these are different than for phantom limb pain. The medical features of opioid addiction and withdrawal syndrome are addressed, as well as the use of methadone in the present medical situation.

**Key words:** opioid dependence; opioid analgesics; methadone; therapeutic use; pain; therapy; neoplasms; phantom limb; amputation stumps; substance withdrawal syndrome.

<sup>1</sup>Médico anestesiologista; chefe do Serviço de Terapia Analgésica Oncológica, Instituto Nacional de Câncer. *Enviar correspondência para M.A.O.M* Hospital de Câncer I, Instituto Nacional de Câncer, Praça Cruz Vermelha 23; 20230-130 Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

<sup>2</sup>Médico anestesiologista; estagiário em Terapia Analgésica Oncológica, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

<sup>3</sup>Médico clínico geral; pós-graduando em Terapia Analgésica Oncológica, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

<sup>4</sup>Médico anestesiologista; Medicina Paliativa Oncológica; pós-graduando em Terapia Analgésica Oncológica, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

<sup>5</sup>Psicóloga, Serviço Multidisciplinar, Clínica da Dor, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

## RELATO DO CASO

AP, 53 anos, 65 kg, masculino, leucodérmico, casado, trocador de ônibus aposentado, natural e residente de Duque de Caxias (RJ), foi admitido em 15/10/1992 no Hospital de Oncologia, que pertencia ao INAMPS e posteriormente foi incorporado ao Instituto Nacional de Câncer (INCA), com história de lesão verrucosa na pele da região infraclavicular do tórax à direita, tendo submetido-se a exérese da mesma dois anos antes, com diagnóstico histopatológico de "adenocarcinoma apócrino", porém com sinais de recidiva local da doença. A lesão era fixa, endurecida, aderida a planos profundos, com áreas de ulcerações e necrose, proporcionando-lhe quadro de dor local importante, com irradiação para membro superior direito e sinais de comprometimento do plexo braquial homolateral. Já fazia uso de medicação analgésica opiácea (morfina - 30mg de 8/8h) há dois anos. No INCA foi submetido a nova biópsia da lesão, com confirmação histopatológica de adenocarcinoma de glândulas apócrinas, sendo então indicado tratamento radioterápico no local e posterior programação cirúrgica.

Com a radioterapia a lesão sofreu pequena diminuição, sendo então indicado o tratamento cirúrgico radical. O quadro algico persistia. Em 02/03/1993 foi submetido a desarticulação escápulo-cleido-umeral direita, com ressecção dos três arcos costais superiores. Já no pós-operatório imediato, houve referência de sensação do membro fantasma. No acompanhamento ambulatorial, inicialmente trimestral e posteriormente semestral, não apresentava sinais de recidiva local ou a distância mas queixava-se de dor no coto de amputação do membro superior direito, com áreas de hipersensibilidade e sensação do membro fantasma, mantendo uso de morfina - 10mg de 6/6h, prescrito pelo médico assistente e pelo serviço de emergência. Em fevereiro de 1995, iniciou acompanhamento psiquiátrico, quando foi diagnosticada a dependência à morfina, sendo proposta a redução gradativa da droga, sem sucesso. Em janeiro de 1997 houve uma tentativa frustrada de colocação de prótese, mas o paciente não se adaptou, devido à dor no coto de amputação. Apresentou várias passagens pela emergência, com intuito de aquisição da droga. Na tentativa de interromper o uso de morfina por conta própria, apresentou vários episódios de crise de abstinência, cessados pela reintrodução da droga. Em 16/04/2002, durante consulta no Serviço de Psicologia, evidenciou-se a dificuldade do paciente em compreender a trajetória de sua história de doença, tratamento e dor, assim como em aceitar sua nova imagem corporal, posto que sequer olhava-se no espelho, fazendo-se necessário um

acompanhamento multidisciplinar na clínica de dor. Por ocasião da consulta apresentava o seguinte quadro:

Dor no coto de amputação (escala visual analgésica - EVA: 5/10), com áreas de hipersensibilidade, alodínea, fasciculações localizadas e sensação do membro fantasma, descrito como menor em relação ao esquerdo, inclusive os dedos, contraído e postado junto ao tronco. Relacionava a piora do quadro algico com a mudança climática. O paciente era cooperativo, demonstrando interesse em interromper o uso da morfina. Apresentava labilidade emocional e dizia-se dependente da droga (nesta ocasião estava em uso regular de morfina - 30mg de 6/6h). No coto de amputação, observou-se a presença de vários neuromas.

Foi proposta infiltração dos neuromas com bupivacaína (35mg) e clonidina (150µg), por três sessões com intervalos semanais, prescrito imipramina (50mg/dia), metadona (5mg de 8/8h) e suspensa a morfina. Além disso, o paciente iniciou acompanhamento fisioterápico com intuito de preparar o coto para receber a prótese, prosseguiu com o suporte psicológico e participação ativa da família. O paciente evoluiu com melhora significativa da dor do coto de amputação, referindo EVA:02, bem como quadro de náuseas e vômitos, provavelmente relacionados à metadona. Foi associado haloperidol (1mg/dia) e diminuída a dose de metadona (5mg 12/12h e posteriormente 2,5mg 12/12h), com melhora do quadro da emese. Atualmente o paciente encontra-se bem adaptado ao esquema proposto, aguardando a colocação da prótese.

## DISCUSSÃO

A sensação da presença do membro fantasma é descrita por quase todos os doentes submetidos a amputação,<sup>1-3</sup> podendo iniciar-se imediatamente após a cirurgia.<sup>4,5</sup> Sensações de pontada, dormência, queimor e câibra, dentre outras, são freqüentemente descritas na extremidade do membro fantasma.<sup>6</sup> A forma e disposição do membro descrito variam de acordo com o doente.<sup>7</sup> Em 17% das crianças com agenesia de membros foi observado o fenômeno fantasma.<sup>8</sup> Nos pacientes submetidos a amputação, 70% a 85% desenvolvem dor do membro fantasma e 5% a 10% permanecem com dor do coto de amputação.<sup>9,10</sup> O exame clínico do coto de amputação tem revelado alteração de sensibilidade em pelo menos 50% dos casos.<sup>11</sup>

Existe um acúmulo de evidências que os receptores N-metil-d-aspartato (NMDA) estejam envolvidos na sensibilização central. Antagonistas do receptor NMDA reduzem a excitabilidade dos neurônios sensibilizados

no corno posterior da medula espinhal (CPME) e bloqueiam a resposta neuronal facilitada aos estímulos repetitivos das fibras C.<sup>12</sup> Em estudos com animais, a metadona atua como agonista opióide e antagonista do receptor NMDA.<sup>13</sup> O NMDA é um receptor ionotrópico que parece ser importante no desenvolvimento da sensibilização central, e as substâncias que fazem o seu bloqueio podem ser efetivas no tratamento da dor.<sup>14,15</sup>

A metadona é uma droga desenvolvida há mais de quarenta anos. Atualmente é usada como droga de manutenção no tratamento de dependência a opióide e no tratamento da dor oncológica.<sup>16</sup> Algumas de suas características importantes são a ausência de metabólitos conhecidos, a longa e imprevisível meia vida, excelente absorção oral e retal e o baixo custo, e por tal deve ser cuidadosamente titulada para cada indivíduo, evitando a sobredose. A sua apresentação oral foi efetiva em reduzir a intensidade da dor do membro fantasma em pacientes que haviam utilizado outros agentes analgésicos sem sucesso, sendo iniciada com baixas doses de 2 a 5mg, duas ou três vezes ao dia, dependendo da severidade da dor, peso corporal e do uso prévio de opióides, até controle satisfatório ou o advento de efeitos adversos intoleráveis.<sup>17</sup>

Além dos efeitos no receptor opióide e NMDA, a metadona parece inibir a recaptção de serotonina, que desempenha um papel numa variedade de síndromes dolorosas, e a inibição de sua recaptção pode contribuir para o efeito analgésico na dor do membro fantasma.<sup>18</sup>

O desenvolvimento da dependência com o uso repetido da droga e a expressão da síndrome de abstinência são características peculiares de todos os opióides, representados pela morfina. Apesar de muitos estudos enfatizarem que vários neurotransmissores e receptores estejam envolvidos no mecanismo de dependência a opióides, a evidência definitiva deste ainda não foi bem compreendida. A hiperatividade dos neurônios noradrenérgicos situados dentro do locus ceruleus tem um papel crítico nas respostas fisiológicas e comportamentais que compõem a síndrome de abstinência.<sup>19</sup> Tem havido muito interesse em enfocar o suposto envolvimento do glutamato no locus ceruleus, como um membro da família dos aminoácidos neurotransmissores excitatórios, no desenvolvimento da dependência a opióides.<sup>20</sup> Os opióides devem ser descontinuados quando não forem mais necessários para controle algico, sem sujeitar os pacientes à abstinência. Clinicamente, a dose deve ser diminuída de 10% a 20% a cada dia até ser descontinuada, sem sinais ou sintomas de abstinência.<sup>21</sup>

A síndrome de abstinência de opióides varia em

termos de gravidade e duração, dependendo da substância envolvida, dose e tempo de uso. Os sintomas surgem em média de 15 a 20 h após última dose, com pico em dois a três dias e remissão em 10 a 14 dias.<sup>22</sup> As sensações de desejo da droga, ansiedade, agitação, irritabilidade, sudorese, rinorréia e bocejos aparecem precocemente, seguidas de midríase, coriza, piloereção, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, cólicas abdominais, dor óssea, mialgias, tremores, distúrbio do sono e, muito raramente, convulsões ou colapso circulatório. Existe uma forma protraída caracterizada por sintomas mais brandos.<sup>23</sup> A síndrome pode ser debelada por uma modesta dose de opióide agonista. A clonidina, um alfa-2-agonista de ação central mais específica no locus ceruleus, diminui a transmissão das vias simpáticas no sistema nervoso central. Assim é uma droga efetiva na supressão dos sinais de abstinência nos casos de dependência física a opióides.<sup>24</sup>

É imperioso em pacientes amputados a diferenciação entre dor e sensação do membro fantasma e dor do coto de amputação. O uso de opióides pode ser indicado na presença de dor do coto fantasma, porém o uso inadvertido e crônico destes fármacos, em situações não bem caracterizadas, leva à dependência física, adição e quadros de abstinência. A sensação do membro fantasma requer abordagem multidisciplinar. A dor do membro fantasma, quando presente, requer além da abordagem multiprofissional, atuação farmacológica criteriosa, que freqüentemente não proporcionam resultados satisfatórios, não havendo sequer acordo entre os autores quanto ao melhor tratamento.<sup>25</sup>

Devido à ineficácia da terapêutica vigente, talvez a melhor opção de tratamento da dor do membro fantasma esteja na prevenção, o que ainda é pouco explorado, havendo a necessidade de novos estudos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carlen PL, Wall PD, Nadvorna H, Stenback T. Phantom limbs and related phenomena in recent traumatic amputations. *Neurology* 1978;28:211-7.
2. Sherman RA, Sherman CJ, Parker L. Chronic phantom and stump pain among american veterans: results of a survey. *Pain* 1984;18:83-95.
3. Wall PD, Egger MD. Formation of new connections in adults brains after partial deafferentation. *Nature* 1971;232:542-5.
4. Ishijima B, Shimoji K, Shimizu H, Talahashi H, Suzuki I. Lesions of spinal and trigeminal dorsal root entry zone for deafferentation pain: experience of 35 cases. *Appl Neurophysiol* 1988;51:175-87.
5. Steinbach TV, Nadvorna H, Arazi D. A five years follow-

- up study phantom limb pain in post traumatic amputees. *Scand J Rehabil Med* 1982;14:203-7.
6. Weiss AA. The phantom limb. *Ann Intern Med* 1956;44:668-77.
  7. Melzack R. Phantom limb pain: implications for treatment of pathologic pain. *Anesthesiology* 1971;35:409-19.
  8. Abramson AS, Feibel A. The phantom phenomenon: its use and desuse. *Bull N Y Acad Med* 1977;57:97-112.
  9. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Kroner K, Christensen JH, Jensen TS. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain* 1997;72(3):393-405.
  10. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation pain. *Pain* 1985;21:267-78.
  11. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Jensen TS. Effect of pre-operative extradural bupivacaine and morphine on stump sensation in lower limb amputees. *Br J Anaesth* 1998;81:707-12.
  12. Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-Methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991;44:293-9.
  13. Gorman AL, Elliot KJ, Inturrisi CE. The d-and-l isomers of metadone bind to the non-competitive site on the NMDA receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neurosci Lett* 1997;223:5-8.
  - 14.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993;52:259-85.
  15. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists as analgesics. In: Fields HL, Liebiskind JC, editors. *Progress in pain research and management*. Seattle: IASP Press; 1994. p. 173-87.
  16. Ripamonti C, Zecca E, Bruera E. Na update of the clinical use of metadone for cancer pain. *Pain* 1997;70:109-15.
  17. Bergmans L, Snijdelaar DG, Katz J, Crul BJP. Metadone for phantom limb pain. *Md Consult L.L.C.* Available from: <http://www.mdconsult.com>
  18. Giusti P, Buriani A, Cima L, Lipartiti M. Effect of acute and chronic tramadol on [3H]-5-HT uptake in rat cortical synaptosomes. *Br J Pharmacol* 1997;122(2):302-6.
  19. Banning A, Sjogren P, Henriksen H. Pain causes in 200 patients referred to a multidisciplinary cancer pain clinic. *Pain* 1991;45(1):45-81.
  20. Elliot K, Foley KM. Neurologic pain syndromes in patients with cancer. *Crit Care Clin* 1990;6(2):393-420.
  21. Gracely RH. Studies of pain in human subjects. In: Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain*. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000. p. 392-3.
  22. Melzack R, Katz J. Pain measurement in persons in pain. In: Walli PD, Melzack R. *Textbook of pain*. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000. p. 410-8.
  23. Vuorinen E. Pain as an early symptom in cancer. *Clin J Pain* 1993;9(4):272-8.
  24. Gold MS, Pottash AC, Sweeney DR, Kleber HD. Opiate withdrawal using clonidine: a safe, effective, and rapid nonopiate treatment. *JAMA* 1980;243(4):343-6.
  25. Teixeira MJ, Imamura M, Calvimontes RCP. Dor fantasma e no coto de amputação. *Rev Med FMUSP* 1999;78(2 Pt 2):192-6.