



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**USO DA COMBINAÇÃO DE CETAMINA E
METADONA NO TRATAMENTO DA DOR
NEUROPÁTICA CAUSADA POR DIFERENTES
ETIOLOGIAS CLÍNICAS**

TESE DE DOUTORADO

Maria Celoni de Mello de Godoy

Santa Maria, RS, Brasil.

2013

**USO DA COMBINAÇÃO DE CETAMINA E METADONA NO
TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA CAUSADA POR
DIFERENTES ETIOLOGIAS CLÍNICAS**

Maria Celoni de Mello de Godoy

Tese apresentada no curso de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Farmacologia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de
Doutor em Farmacologia.

Orientador: Dr. Juliano Ferreira

Santa Maria, RS, Brasil.

2013

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Godoy, Maria Celoni de Mello de
Uso da combinação de cetamina e metadona no tratamento da dor neuropática causada por diferentes etiologias clínicas / Maria Celoni de Mello de Godoy.-2013.
64 p. ; 30cm

Orientador: Juliano Ferreira
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, RS, 2013

1. Analgesia multimodal 2. Dor refratária 3. Receptor NMDA 4. Opióides I. Ferreira, Juliano II. Título.

©2013

Todos os direitos autorais reservados a **Maria Celoni de Mello de Godoy**. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita com autorização por escrita do autor.

Endereço eletrônico: mcelonig@yahoo.com.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**A comissão examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado**

**USO DA COMBINAÇÃO DE CETAMINA E METADONA NO
TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA CAUSADA POR
DIFERENTES ETIOLOGIAS CLÍNICAS**

Elaborada por
Maria Celoni de Mello de Godoy

como requisito parcial para obtenção do grau de
Doutor em Farmacologia

COMISSÃO EXAMINADORA:

Juliano Ferreira, Dr (UFSM)
(Presidente/Orientador)

Michel Fleith Otuki, Dr^a (UEPG)

Marta Maria Medeiros Frescura Duarte, Dr^a (ULBRA)

Roselei Fachinetto, Dr^a (UFSM)

Michele Rechia Fighera, Dr^a (UFSM)

Santa Maria, 27 de abril de 2013.

AGRADECIMENTOS

Mais uma etapa da minha vida vencida.

Muitas pessoas me incentivaram e ajudaram a trilhar este caminho.

Agradeço minha família, meus amigos do Labneuro, pela paciência, ajuda acadêmica e companheirismo.

Ao meu orientador Juliano Ferreira pela orientação, amizade e oportunidade de mostrar meu trabalho profissional na terapia da dor junto ao ambulatório do HUSM, UFSM.

Embora ninguém possa voltar atrás

e fazer um novo começo,

qualquer um pode começar agora

e fazer um novo fim. ”

Chico Xavier

RESUMO

Tese de Doutorado
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Farmacologia
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

USO DA COMBINAÇÃO DE CETAMINA E METADONA NO TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA CAUSADA POR DIFERENTES ETIOLOGIAS CLÍNICAS

AUTORA: Maria Celoni de Mello de Godoy

ORIENTADOR: Juliano Ferreira

LOCAL E DATA DA DEFESA: Santa Maria, 27 de abril de 2013

Metadona e cetamina têm sido usados no tratamento da dor neuropática, mas os benefícios da associação das duas drogas são desconhecidos. Com o objetivo de melhorar a eficácia analgésica e reduzir a ocorrência de efeitos adversos, uma solução oral de metadona mais cetamina foi testada em pacientes que sofrem de dor neuropática de diferentes etiologias e resistentes a outros tipos de tratamento. Todos os pacientes foram tratados no ambulatório da dor do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) entre outubro de 2006 e março de 2008. A dor foi analisada antes e várias vezes depois de iniciar o tratamento, através da escala visual analógica (EVA), bem como alodinia, dor em queimação e/ou em choque. Efeitos adversos, como sonolência, náuseas, vômitos, tontura, alucinação, constipação e dor de cabeça, também foram investigados. A primeira parte desta tese apresenta um relato de caso de 18 pacientes com dor neuropática, submetidos ao tratamento com a solução oral de metadona mais cetamina durante seis meses. Exceto para um paciente que descontinuou o tratamento devido a efeitos adversos intoleráveis, todos os pacientes relataram alívio da dor e de baixa prevalência de efeitos adversos ao longo do tratamento. A segunda parte desta tese apresenta um estudo duplo-cego randomizado, realizado com 37 pacientes apresentando dor neuropática de diferentes etiologias. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em três grupos de tratamento: grupo metadona (n = 13), grupo cetamina (n = 11) e grupo metadona mais cetamina (n = 13). Todos os pacientes receberam o tratamento designado por via oral, durante 3 meses. O tratamento com metadona, cetamina ou metadona mais cetamina, gradualmente (melhor efeito em 30 do que em 7 dias) e em grande parte (inibição de cerca de 70% no final do tratamento) reduziu o nível de dor neuropática sem apresentar diferença significativa entre os grupos. A dor em queimação ou em choque apresentada pelos pacientes foi igualmente reduzida em todos os grupos de tratamento, mas a prevalência de alodinia foi significativamente reduzida apenas no grupo cetamina. A sonolência foi mais prevalente nos grupos da metadona e metadona mais cetamina, a manifestação dos demais efeitos adversos foi muito semelhante em todos os grupos de tratamento.

Palavras-chave: Analgesia multimodal. Dor refratária. Receptor NMDA. Opióides.

ABSTRACT

Tese de Doutorado
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Farmacologia
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

USO DA COMBINAÇÃO DE CETAMINA E METADONA NO TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA CAUSADA POR DIFERENTES ETIOLOGIAS CLÍNICAS

AUTORA: Maria Celoni de Mello de Godoy

ORIENTADOR: Juliano Ferreira

LOCAL E DATA DA DEFESA: Santa Maria, 27 de abril de 2013

Methadone and ketamine have been used in neuropathic pain management, but the benefits of the association of both drugs are uncertain. Aiming to enhance the analgesic efficacy and to reduce the occurrence of adverse-effects, an oral solution of methadone plus ketamine was tested in patients suffering of neuropathic pain of different etiologies and resistant to other analgesics. All patients were treated in the Clinical Care & Pain Management of Santa Maria University Hospital (HUSM) between October 2006 and March 2008. Pain (primary aim) was analyzed before and several times after starting the treatment, through the visual analogical scale (VAS), allodynia and burning or shooting pain evaluation. The development of adverse-effects (secondary aim), such as somnolence, nausea, vomit, dizziness, hallucination, constipation and headache, was also investigated. The first part of this thesis presented the case report of 18 neuropathic pain patients treated with the oral solution of methadone plus ketamine during 6 months. Except for one patient that discontinued the treatment due to intolerable adverse effect, all patients reported pain relief and low prevalence of adverse effects throughout the treatment. The second part of this thesis presents a randomized, double-blind study conducted with 37 neuropathic patients. Patients were randomly assigned in three treatment groups: methadone group (n=13), ketamine group (n=11) and methadone plus ketamine group (n=13). All patients received the designated treatment by oral route, during 3 months. Methadone, ketamine or methadone plus ketamine treatment gradually (better effect in 30 than in 7 days) and largely (inhibition of about 70% at the end of treatment) reduced the level of neuropathic pain (VAS) with no difference between the treatment groups. The proportion of patients presenting burning or shooting pain was similarly reduced in all treatment groups, but the prevalence of allodynia was significantly reduced only in ketamine group. Excepted for the somnolence that was more prevalent in methadone and methadone plus ketamine groups, the prevalence of the adverse effects was very similar in all treatment groups. All together, the present data show that the combination of methadone plus ketamine was effective to relieve neuropathic pain resistant to other analgesics, though the combination of the two drugs did not show superior efficacy than those reached by methadone or ketamine alone. This study strengthens the use of methadone or ketamine as alternatives to treat neuropathic pain. The drug of choice, however, should be based on the patient background.

Key words: Multimodal analgesia. Refractory pain. NMDA receptor. Opioid.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
AMPA	Receptor do glutamato do tipo α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato
ANOVA	Análise de variância
ATP	Adenosina trifosfato
Na ⁺	Sódio
NMDA	Receptor do glutamato do tipo N-metil-D-aspartato
NO	Óxido nítrico
SCR	Síndromes complexas regionais
SNC	Sistema Nervoso Central

LISTA DE APÊNDICE E ANEXOS

APÊNDICE A – Protocolo para coleta de dados	59
ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	61
ANEXO B – Termo preliminar de doação dos medicamentos.....	63

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	11
1 INTRODUÇÃO	12
2.OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo Geral.....	17
2.2 Objetivos específicos.....	17
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
3.1 Mecanismos envolvidos no desenvolvimento e manutenção da dor neuropática	19
3.2 Cetamina, metadona e sua combinação	21
4 RESULTADOS.....	23
4.1 Artigo.....	24
Controle da dor neuropática crônica de diferentes etiologias com a associação de metadona oral mais Cetamina: um Relato de 18 casos.	24
4.2 Manucript:	28
Controle da dor neuropática de diferentes etiologias com associação de metadona mais Cetamina por via oral.....	28
5 DISCUSSÃO	47
6 CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
APÊNDICE.....	58
ANEXOS	60

APRESENTAÇÃO

Nos itens **INTRODUÇÃO** e **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA** consta uma revisão sucinta da literatura sobre os temas abordados nesta tese.

A metodologia realizada e os resultados obtidos que compõem esta tese estão apresentados sob a forma de Artigo e Manuscrito, os quais se encontram no item **RESULTADOS**. O artigo está disposto na forma em que foi publicado e o manuscrito na forma que foi submetido para a revista **European Journal of Anesthesiology**.

Os itens **DICUSSÃO** e **CONCLUSÃO** são encontrados no final desta tese e apresentam interpretações e comentários gerais sobre o Artigo e Manuscrito contido neste trabalho.

As **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS** referem-se somente às citações que aparecem nos itens **INTRODUÇÃO** e **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA** desta tese.

A dor neuropática é um grande desafio para os médicos. Nos Estados Unidos da América do Norte mais de 5 milhões de pessoas sofrem de dor neuropática de caráter crônico; para 33% desses pacientes a dor experimentada é a pior imaginável; e a grande maioria já procurou mais de um médico para resolver o problema. Não existe consenso no tratamento de dor neuropática e o alívio, apesar do tratamento, se situa ao redor de 30% (Harden, 2005).

A dor neuropática é decorrente de lesão ou disfunção do sistema nervoso central (SNC) e periférico, muitas vezes de difícil diagnóstico e de terapêutica muito complexa (Woolf et al., 1998). A dificuldade diagnóstica está na multiplicidade de etiologias, na variedade de sintomas, cronicidade e também pelas alterações psíquicas que tais pacientes podem ter em decorrência do sofrimento crônico os quais estão expostos, além das frustrações nas várias tentativas em busca de seu alívio.

Entre as síndromes dolorosas neuropáticas estão incluídas entidades heterogêneas que diferem em etiologia e local da lesão. Entre as etiologias mais comuns podemos citar a neuralgia do trigêmeo, a neuralgia pós-herpética, a dor do membro fantasma, a dor isquêmica do pós-operatório, a dor por acidentes isquêmicos centrais, a dor ocasionada por infiltração nervosa tumoral, as Síndromes Complexas Regionais tipo I e II (SCR tipo I e tipo II) (Berthelot, 2006).

Seu quadro clínico é variado incluindo dor tipo queimação, choque, formigamento, disestesia, alodínia, hiperalgesia e hiperpatia. Apesar do grande avanço das técnicas de auxílio diagnóstico da dor, o mesmo não tem ocorrido com o repertório terapêutico analgésico.

Apesar do grande avanço das técnicas de auxílio diagnóstico da dor neuropática, o mesmo não tem ocorrido com o repertório terapêutico analgésico. O tratamento medicamentoso da dor neuropática é usualmente multimodal, composto por antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, anestésicos locais, agonistas α_2 e opióides (Oxenham e Farrer, 1988; Sandoval et al., 2005). Porém não existe consenso sobre o tratamento da dor neuropática, pois a eficácia é variável dependendo do quadro clínico e do fármaco utilizado, os efeitos adversos podem inviabilizar o tratamento, os custos do tratamento podem se tornar onerosos e algumas vias de administração dos medicamentos (analgesia peridural) dificultam a adesão do paciente ao tratamento.

Opióides usualmente tem eficácia limitada no tratamento da dor neuropática, basicamente porque alguns tipos de dor neuropática são refratárias ao tratamento com opióides ou porque os efeitos adversos oriundos da utilização crônica destes fármacos inviabilizem o tratamento (Woolf and Mannion, 1999; Sandoval et al., 2005). A metadona é uma alternativa ao uso de outros opióides, pois difere destes em várias características farmacocinéticas e farmacodinâmicas (Inturrisi, 2005). É ainda uma vantagem da metadona o seu baixo custo. De fato, alguns estudos da literatura sugerem que a metadona pode ter boa eficácia no tratamento da dor neuropática (Sandoval et al., 2005). Além de ser agonista de receptores opióides do tipo μ e δ , a metadona também antagonista do receptor para glutamato do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), o que poderia explicar seu diferente perfil farmacológico (Makin e Ellershaw, 1998 e Inturrisi, 2005). Apesar de sua eficácia analgésica, a metadona é geralmente utilizada somente quando outros opióides falham em reduzir a dor crônica (Sandoval et al., 2005).

Outro medicamento que parece ser útil para tratamento da dor neuropática é a cetamina. Originalmente utilizada como medicação anestésica, o principal mecanismo de ação da cetamina parece ser o antagonismo do receptor NMDA (Martin e Lodge, 1985). Vários estudos demonstram que a cetamina pode reduzir a dor neuropática de várias etiologias (Haines e Gaines, 1999). Porém, a via de administração da cetamina nestes estudos é endovenosa ou intratecal o que dificulta o tratamento dos pacientes cronicamente (Hocking e Cousins, 2003). Alternativamente, limitados estudos de caso demonstram que a administração oral da cetamina também causa analgesia (Haines e Gaines, 1999; Vick e Lamer, 2001). Desta forma, ainda são necessários mais estudos com grupos maiores de paciente para elucidar a eficácia analgésica da cetamina administrada por via oral na dor neuropática. Outro ponto importante para estudo da cetamina é que este fármaco é utilizado geralmente como uma mistura racêmica de dois estereoisômeros, chamados de *R* e *S*. Porém, está demonstrado que a forma *S* da cetamina é a mais ativa como anestésico e causa menos efeitos adversos do que a forma racêmica (Marhofer et al., 2000). Não existem estudos sobre a eficácia analgésica do isômero *S* da cetamina, administrado por via oral, para o tratamento da dor neuropática.

Além da utilização isolada de cetamina ou metadona, outra estratégia terapêutica interessante poderia ser a combinação dos dois fármacos. A combinação de analgésicos de diferentes classes terapêuticas é frequentemente utilizada para o

alívio da dor crônica, com o objetivo de melhorar a eficácia analgésica e reduzir os efeitos adversos. A combinação de antagonista dos receptores NMDA e opióides (morfina ou metadona) em modelos animais de dor neuropática demonstrou um sinergismo analgésico, além de prevenir a dependência e a tolerância aos opióides (Kannan et al., 2002; Pelissier et al, 2003). Infelizmente, não existem estudos clínicos investigando a combinação da cetamina e da metadona para o tratamento da dor neuropática. Por isso, este trabalho tem o objetivo de verificar se a combinação entre metadona e cetamina é eficaz no tratamento de dor neuropática com o mínimo de efeitos adversos.

2.1 Objetivo Geral

O objetivo do presente trabalho foi comparar o efeito analgésico do tratamento oral com metadona ou cetamina com o tratamento oral da combinação de ambos os fármacos em pacientes com dor neuropática de diferentes etiologias e refratária ao tratamento convencional.

2.2 Objetivos específicos

- Comparar o efeito do tratamento oral com metadona ou cetamina com a combinação de ambos os fármacos na intensidade e em alguns sinais da dor neuropática;
- Investigar os possíveis efeitos adversos produzidos pelo tratamento oral da combinação de metadona e cetamina em pacientes com dor neuropática e comparar estes efeitos com aqueles causados pelos fármacos utilizados isoladamente.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Mecanismos envolvidos no desenvolvimento e manutenção da dor neuropática

Para uma melhor avaliação de um portador de dor neuropática, em relação à gênese e ao tipo de dor que está tendo, é muito importante o estudo das pesquisas básicas que envolvem o conhecimento da neurofisiologia, neurofisiopatologia e dos receptores neurais. Após lesão do sistema nervoso, periférico ou central, pode ocorrer uma cascata de eventos que incluem alterações bioquímicas importantes na periferia e no SNC (Woolf e Mannion, 1999).

Os mecanismos periféricos que aumentam a estimulação de neurônios incluem ação de mediadores sobre as terminações nervosas sensíveis a estimulação nociva (nociceptores) e o efeito da lesão do nervo sobre seu funcionamento. Diversas substâncias são responsáveis pela ativação e sensibilização dos nociceptores, das quais podemos destacar as cininas, as prostaglandinas, a histamina, os prótons, os íons K^+ , o trifosfato de adenosina, e as interleucinas.

Na medula espinhal, a inter-relação entre a excitabilidade e a inibição dos neurônios espinhais determina a mensagem que é transmitida para centros supra-espinhais (tálamo, formação reticular, sistema límbico e córtex). Nesse processo estão envolvidos diversos neurotransmissores excitatórios (como o glutamato e as taquicininas) e inibitórios (como as encefalinas, a serotonina e a noradrenalina). O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central. Após a estimulação nociva periférica, o glutamato é liberado de terminações de fibras aferentes primárias, principalmente nas lâminas superficiais da do corno dorsal da medula espinhal. Uma vez liberado, o glutamato estimula seus receptores encontrados nas membranas neuronais que desencadeiam uma série de eventos responsáveis pela produção da dor. Os principais receptores para o glutamato são do tipo ionotrópicos. Os receptores ionotrópicos são canais iônicos dependentes de ligante que alteram a permeabilidade da membrana a íons sódio e cálcio dentro de poucos milissegundos após a ligação do agonista. Estes receptores podem ser classificados farmacologicamente, de acordo com a interação de ligantes específicos, em três subtipos: receptores AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato), cainato e NMDA (N-metil-D-aspartato) (Hudspith, 1997).

Durante a estimulação nociva aguda, o glutamato ativa somente, receptores do tipo AMPA e cainato, causando influxo de sódio em neurônios espinhais e induzindo dor aguda. O receptor NMDA não é ativado nestas situações agudas porque seu poro está bloqueado por íons magnésio (Mg^{++}).

Em alguns estados de dor crônica, tipicamente aquelas neuropáticas, o circuito do corno dorsal da medula pode ser remodelado, o que contribui para os estados de alodínia que caracterizam a maioria das neuropatias (Woolf, 1994; Urban e Gebhart, 1999). Lesões dos tecidos periféricos produzem impulsos contínuos na medula espinhal, via ativação de fibras aferentes primárias, que resulta em aumento progressivo da resposta de neurônios espinhais a estímulos subseqüentes, fenômeno conhecido como sensibilização central. Por consequência da estimulação aferente aumentada, o glutamato é liberado em grande quantidade e por períodos mais longos do que aqueles associados com um evento nocivo agudo. Neste caso ocorre a remoção do íon magnésio que bloqueia o receptor NMDA, ocorre a ativação deste em neurônios espinhais, o que causa um influxo de cálcio e consequente estimulação de vários sítios intracelulares. Desta forma, a ativação dos receptores NMDA está intimamente envolvida no fenômeno de sensibilização central e consequente produção dor crônica (Meller e Gebhart, 1994; Hudspith, 1997).

O influxo de cálcio induzido pela ativação do receptor NMDA provoca, entre outras ações, a ativação da enzima óxido nítrico sintase e consequente síntese de óxido nítrico a partir da L-arginina em tecido neural (Garthwaite et al., 1988). As três formas de NO sintase, a neuronal, a endotelial e a induzida, são encontradas no sistema nervoso central, onde participam de funções fisiológicas e patológicas (Paakkari e Lindsberg, 1995). O glutamato e o NMDA perfundidos na medula espinhal de ratos são capazes de liberar localmente óxido nítrico (Rivot et al., 1999). Este NO liberado pode agir intracelularmente interagindo com diversos alvos, ou então agir como mensageiro retrógrado, modulando a liberação de glutamato e neuropeptídeos das terminações de neurônios aferentes primários (Meller e Gebhart, 1994; Aimar et al., 1998). Como consequência, o óxido nítrico parece estar envolvido na modulação da nocicepção em nível espinhal. De fato, existem evidências demonstrando a liberação de NO e alteração na atividade e quantidade de NO sintase na medula espinhal após lesão periférica (Choi et al., 1996; Rivot et al., 1997; Gordh et al., 1998).

O receptor NMDA é um receptor excitatório que tem implicação na modulação da propagação de estágio de dor em modelos animais (Mehta, 2012). O receptor NMDA para o glutamato é implicado na geração e manutenção de estágio central de hipersensibilidade. Os receptores NMDA tem grande interação na sensibilização central, neuroplasticidade, tolerância aos opióides e ao desenvolvimento de dor neuropática, o que tem levado ao aumento do interesse pelo seu uso clínico de antagonista NMDA (cetamina) (White et al., 1982).

Com isso, antagonistas NMDA têm o potencial de não abolir totalmente a dor, mas prevenir ou bloquear estágios hiperálgicos induzidos por dano tecidual, inflamação, dano de nervo e isquemia. Há estudos mostrando que o receptor NMDA medeia eventos críticos em estágios de dor patológica e/ou prolongada. Consequentemente, o uso de antagonistas NMDA pode ajudar no tratamento de dor de difícil controle quando dada sozinha ou em combinação com opióides. A combinação de opióides e antagonistas NMDA pode ser especificamente útil quando a dor é de difícil controle somente com opióides (Ex. dor neuropática). O uso da combinação dessas duas drogas em baixas doses pode ser possível com grande eficácia para a dor e poucos efeitos colaterais.

3.2 Cetamina, metadona e sua combinação

A cetamina é a única droga como antagonista do receptor NMDA atualmente em uso clínico. Tem uma ação analgésica em muitos sítios do sistema central e periférico (Kohrs e Durieux, 1998). A cetamina foi desenvolvida em 1963 como um agente anestésico (White et al., 1982). O efeito analgésico da cetamina parece ser multifatorial como sua interação com uma variedade de mecanismos de dor. Estas incluem interação com receptores opióides, NMDA, AMPA, cainato e ácido γ -amino butírico. A cetamina inibe também a recaptação de serotonina, dopamina e canais Na^+/K^+ voltagem dependente. O mecanismo de ação na reversão da tolerância dos opióides pela cetamina está envolvido na interação entre os receptores NMDA, óxido nítrico (NO) e receptores μ -opióide (Mao et al., 1995).

O receptor NMDA tem sido demonstrado com maior interação na sensibilização central, neuroplasticidade, tolerância aos opióides e ao

desenvolvimento de dor neuropática (Kuiper et al., 2000; Kannan et al., 2002 Berthelot, 2006) o que tem levado ao aumento do interesse pelo seu uso clínico de antagonista NMDA (cetamina) (White et al., 1982).

Os opióides (principalmente a morfina) são drogas que usadas isoladamente tem pouca ação na dor neuropática (Dickenson, 1997), ao contrário da metadona por possuir um perfil favorável para os tratamentos prolongados ao seu baixo índice de desenvolvimento de taquifilaxia, tolerância e neurotoxicidade.

A metadona é um opióide que tem sido utilizado desde 1964 nos EUA em programas para adictos. A metadona pode ser utilizada por diversas vias (oral, venosa, subcutânea, espinhal, retal), contudo, a via oral é a mais comum. O emprego da metadona possui inúmeras vantagens:

1. Excelente biodisponibilidade por via oral (80%);
2. Altamente lipofílica com rápido início de ação;
3. Meia vida (22 horas);
4. Baixo *clearance* hepático;
5. Reduz os episódios de dor incidental ou espontânea;
6. Ausência de metabólitos ativos;
7. Baixa tolerância cruzada com outros opióides;
8. Concentração de equilíbrio plasmática se mantém por tempo prolongado (Shir et al., 2001).

A metadona é um opióide sintético barato com ação agonista em receptores opióides μ e δ , além de agir em receptores NMDA. A metadona tem sido utilizada no alívio da dor de câncer e dor neuropática de difícil controle (Sandoval et al., 2005).

Também à combinação de antagonista dos receptores NMDA e opióides (morfina e metadona) em modelos animais têm mostrado um sinergismo analgésico, enquanto previne a dependência e a tolerância dessas drogas (opióide) (Kannan et al., 2002).

4.1 Artigo

Controle da dor neuropática crônica de diferentes etiologias com a associação de metadona oral mais Ketamina: um Relato de 18 casos.

Título:

Management of Chronic Neuropathic Pain of Different Etiologies with the Association of Oral Methadone Plus Ketamine: a Relate of 18 Cases

Manuscrito aceito para publicação no periódico:

European Journal of Anesthesiology

ISSN: **02650215**

CORRESPONDENCE

Management of chronic neuropathic pain of different causes with the association of oral methadone along with ketamine: A report of 18 cases

Maria Celoni de Mello de Godoy, Gerusa Duarte Dalmolin, Flávia Karine Rigo, Mateus Fortes Rossato, Miriam Seligman de Menezes, Manuel Antônio Alvarez, Juan José Galard Hernandez, Luis Alfonso Moreno, Mauro Sinche and Juliano Ferreira

From the Departamento de Cirurgia Clínica e Anestesia (MCDMDG, MSDM, MAA), Programa de Pós-Graduação em Farmacologia (MCDMDG, JF), Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS (GDD, FKR, MFR, JF), Programa de Pós-graduação em Farmacologia Bioquímica e Molecular, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil (FKR, JF), Department of Anaesthesia, Recovery and Pain Unit, Hospital Clinic, Barcelona, Spain (JGH, LAM, MS)

Correspondence to Juliano Ferreira, Departamento de Química, Cidade Universitária, Universidade Federal de Santa Maria, Avenida Roraima, no. 1000, Bairro Camobi, Santa Maria, RS, Brazil
Tel: +5 555 3220 8053; fax: +5 555 3220 8031; e-mail: ferreira99@gmail.com

AQ1 This is a shortened version of a previously submitted full report (EJA-D-XY-00243).

Editor,

Pain resulting from neuropathy is probably the most challenging and difficult painful state to manage.¹ Subanaesthetic doses of ketamine, an *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, and methadone, a μ -opioid receptor (MOR) agonist and NMDA receptor antagonist, have been used separately as an alternative to treat neuropathic pain, especially in patients refractory to first-line analgesics.^{1–3} For the purpose of enhancing the analgesic efficacy and reducing the occurrence of adverse effects, the multimodal analgesia, a clinical practice achieved by combining different drugs, has been used to improve the therapeutic efficacy of pain therapy.¹ Here, we report the therapeutic response of 18 patients (mean age of 50.6 years, range of 23 to 71 years; five men and 13 women) suffering from neuropathic pain of different causes and refractory to conventional analgesics to an association of methadone and ketamine, as an oral solution, for 6 months.

Table 1 summarises the main characteristics of the patients. All patients went to the Clinical Care & Pain Management of Santa Maria University Hospital (HUSM) between October 2006 and March 2008. The patients who were considered candidates for the experimental treatment claimed neuropathy-related

painful sensations poorly responsive to conventional pharmacotherapies. The visual analogue pain (VAS) pain score was the main treatment effect assessed.³ Moreover, we also measured the presence and the degree of allodynia and burning and/or shooting pain. The patients consented with the proposal therapy being evaluated. Except for the opioid drugs, all prior prescribed treatments continued during the whole of the experimental period.

Ethical approval for this study (Ethical Committee No. 0050.0.243.000-07) was provided by the Ethical Committee of Federal University of Santa Maria, Santa Maria, Brazil (Chairman Prof C.E. da Silva) on 13 August 2007.

Prior to starting the methadone and ketamine treatment, the patients attempted several conventional analgesics. Around 62, 38, 33 and 17% of the patients attempted tricyclic antidepressants (amitriptyline and nortriptyline), anticonvulsivants (gabapentin and carbamazepine), opioids (morphine, codeine or tramadol) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (acetaminophen), respectively, to manage their pain (Table 1). As shown in Fig. 1a, all prior prescribed treatments have failed, as patients had elevated VAS score (median of 9, range 7 to 10) at the first clinical evaluation.

The solution of methadone along with ketamine was prepared by mixing 10 ml of methadone (10 mg ml⁻¹), 20 ml of S(+)-ketamine [50 mg ml⁻¹ (both from Cristália, São Paulo, Brazil) and 70 ml of saline 0.9% (Baxter, São Paulo, Brazil), obtaining a concentration of 1 mg ml⁻¹ of methadone and 10 mg ml⁻¹ of ketamine. Three milligrams of methadone along with 30 mg of ketamine was introduced three times a day. We based our methadone dose on the recommendations for medical management of chronic non-malignant pain, by the College of Physicians and Surgeons of Ontario, Canada (November 2000, http://www.cpsa.ab.ca/Libraries/Pro_TPP/MedicalManagementPain.sflb.ashx). They state that 2.5 mg q8 h⁻¹ (7.5 mg per day) of methadone is well tolerated by patients with chronic non-malignant pain.

Methadone along with ketamine treatment gradually reduced the VAS scores (Fig. 1a). After 15 days of treatment, 83% of the patients described a reduction of at least 50% of the VAS (median of 4, range 2 to 5). In 2 months of treatment, the average of VAS score reduction was 75 ± 4%, reaching 86 ± 3% (median of 2, range 0 to 4) at the terminus of the treatment (Fig. 1a). Nevertheless, in 41% of patients, VAS reached a stable

AQ2

Table 1 Patients' details diagnosis, historical of pain, treatment and adverse effects

Patient	Age (years)	Weight (kg)	Sex	Diagnosis	Pain history (years)	Prior treatment	Adverse effect: Start	Adverse effect: End
1	67	75	M	DP	5	Nortriptyline (50 mg per day), gabapentin (800 mg per day)	Somnolence (1)	0
2	50	70	M	DP	2	Amitriptyline (75 mg per day)	0	0
3	56	80	M	Stump pain	3	Amitriptyline (75 mg per day), gabapentin (900 mg per day)	0	0
4	57	58	F	Sciatalgia	0.16	Amitriptyline (50 mg per day), carbamazepine (600 mg per day)	Headache (1)	0
5	44	69	M	Radicular pain	3	-	Tachycardia (2)	0
6	35	67	F	Radicular pain	6	Amitriptyline (75 mg per day), gabapentin (600 mg per day)	Constipation (2)	0
7	54	65	F	CRPS-II, left ankle	0.58	^a	Nausea (2) somnolence (1)	0
8	52	61	F	CRPS-II, left forearm	0.5	^a	Somnolence (1)	0
9	49	72	F	CRPS-II, both lower limbs	4	Amitriptyline (50 mg per day)	anxiety (1)	0
10	42	51	F	CRPS-II, left lower limb	1	Amitriptyline (75 mg per day), carbamazepine (600 mg per day)	0	0
11	47	53	F	CRPS-II, right forearm	0.16	^a	0	0
12	28	48	F	HIV-associated neuropathic pain, both lower limbs	0.25	Acetaminophen (2 g per day), nortriptyline (25 mg per day)	Somnolence (1)	0
13	78	54	F	PHN, left thoracic roots	0.16	Acetaminophen (2 g per day), nortriptyline (25 mg per day)	0	0
14	52	65	F	CRPS-I, right lower limb	12	Amitriptyline (50 mg per day)	Dizziness (1)	Sweating (2)
15	71	57	F	CRPS-I, left forearm	0.16	Nortriptyline (25 mg per day)	Somnolence (1)	0
16	67	65	F	CRPS-I, left ankle	0.32	Amitriptyline (25 mg per day), gabapentin (600 mg per day)	Constipation (2)	0
17	23	68	M	CRPS-I, right knee	1.5	Amitriptyline (75 mg per day), carbamazepine (800 mg per day)	Somnolence (1)	Sweating (2)
18	39	55	F	CRPS-I, right lower limb	1.16	Codeine (120 mg per day), Acetaminophen (2 g per day)	Sweating (3)	0

CRPS, complex regional pain syndrome (type I or II); DP, diabetic polyneuropathy; PHN, postherpetic neuralgia. ^aPatients who previously used first-line (antidepressant, anticonvulsants), second-line (serotonin noradrenalin reuptake inhibitors, topical lidocaine) or third-line (opioids) analgesics but abandoned treatment on their own before admission. Adverse effect presented at the beginning of the treatment (start) and 6 months after (end): (0) not at all; (1) a little bit; (2) moderately; (3) very much.

value after 2 months. In these cases, the methadone along with ketamine was increased to 12 mg of methadone along with 120 mg ketamine daily. Of all patients, four discontinued the treatment: three of them due to complete pain relief and one due to intolerable adverse effects.⁴ One patient (#12) was only evaluated up to month 3, as they died due to their baseline disease.

Altogether, methadone along with ketamine reduced 100% of VAS score in seven out of 18 patients (40%). Complete pain relief was reported by one patient after 2 months, and by four patients after 3 months of the treatment. Of them, only one (#16) was evaluated up to 6 months. In this case, the level of pain remained unchanged up to the last evaluation.

Among the 18 patients, 78% presented some degree of allodynia before starting the methadone along with ketamine treatment, which, except for one patient, was accompanied by burning and/or shooting pain. The methadone along with ketamine treatment abolished the allodynia in all cases, of which 22% did not present allodynia anymore from 15 days of treatment, and after 1 month only 50% of the patients complained of some degree of allodynia. Burning and/or shooting pain, although resolved later than allodynia, were almost completely eliminated in all patients (15 of 17; 88%) at month 2 of the treatment.

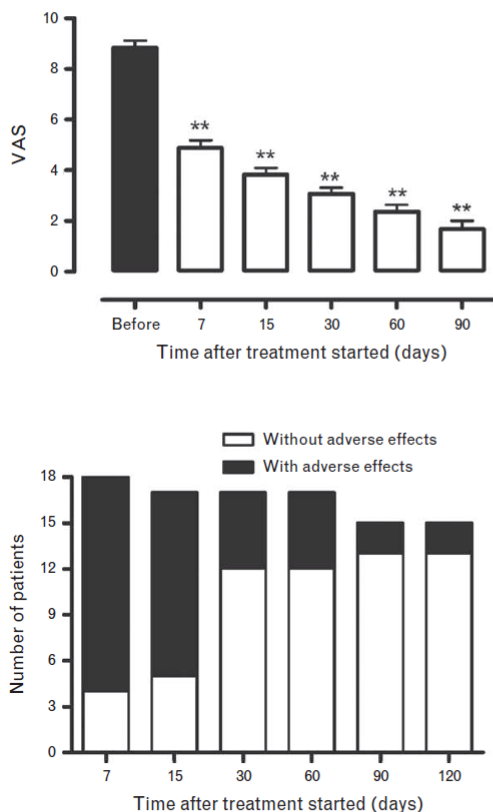
The incidence of adverse effects was gradually reduced along the methadone along with ketamine treatment (Fig. 1b). Overall, adverse effects were reported by 14 of the 18 patients (78%), mainly at the initial stage of the treatment. Somnolence was the most common adverse effect reported (44%), followed by constipation (22%) and nausea (11%). Only one patient reported dizziness and visual hallucinations and another complained of tachycardia in the first 2 weeks of treatment. Nevertheless, except for two cases of excessive sweating, which showed only a slight reduction throughout the treatment, all reported adverse effects were controlled by methadone along with ketamine dose titration, meal orientation and association with other therapies (senna tea; haloperidol; clonazepam) depending on the case. Thereby, after 2 months, there were no more complaints of intolerable adverse effects. Although five patients discontinued the treatment (Fig. 1b), only one case was due to intolerable adverse effects (patient #18).

Although we cannot say for sure, it is likely that the analgesic effect observed by us was resolved quickly because of the high involvement of NMDA receptors, targeted by both methadone and ketamine, in neuropathic pain. The analgesic effect of NMDA receptor antagonists has been demonstrated in patients with

EJA

Correspondence 3

Fig. 1



Level of pain (a) and incidence of adverse effects (b) during 6 months of methadone and ketamine treatment. The level of pain is expressed by visual analogue scale (VAS), in which 10 represents the worst pain. Each point represents the median of 13 to 18 patients and the vertical lines represent the interquartile range. Statistical analysis was determined using non-parametric Kruskal–Wallis test followed by Dunn's test. Asterisks denote the significance levels in comparison with pretreatment values (day 0); ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ (a). The incidence of adverse effects is expressed by the number of patients exhibiting some adverse effect along the 6-month methadone and ketamine treatment. Each column represents the contingency of patients exhibiting or not some adverse effect. Chi-square analyses denotes a significant reduction in the number of patients exhibiting adverse effects during the treatment; $P < 0.0001$ (b).

neuropathic pain from different causes.^{2,5} Our results were not unexpected, as ketamine has been demonstrated as very effective in complex regional pain syndrome patients,^{2,5,6} a common condition among cases related here. Although the combination of methadone

and ketamine seems to be redundant at the NMDA receptor level, it is currently known that by associating an opioid agonist with an NMDA receptor antagonist it is possible to improve opioid analgesia and delay the development of opioid tolerance.⁶ Moreover, methadone often provides better analgesia than other opioids in the setting of neuropathic pain.² In this way, the dual action of methadone both on NMDA and MOR receptors makes it a potential drug for this purpose. As methadone may prolong QT interval, cardiac monitoring must be carried out in patients, especially with the use of chronic high doses (>100 mg per day) and with heart/liver disease.⁷

In summary, a routine of a 6-month intake of combined methadone and ketamine showed to be efficacious to treat neuropathic pain irresponsive to other analgesics, independent of its causes and with minimal adverse effects.

These results suggest that methadone and ketamine oral solution is a viable choice for patients with refractory neuropathic pain. Nevertheless, these results must be confirmed through blinded and randomised controlled trials and the measure of other global perceived effects (i.e. impact on the quality of life) must be taken into account.

Acknowledgements

Assistance with the study: none declared.

Financial support and sponsorship: This work was supported by CNPq and CAPES, Brasília, Brazil.

Conflicts of interest: none declared.

References

- Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2007; **12**:13–21.
- Azari P, Lindsay DR, Briones D, et al. Efficacy and safety of ketamine in patients with complex regional pain syndrome: a systematic review. *CNS Drugs* 2012; **26**:215–228.
- Gagnon B, Almahrezi A, Schreier G. Methadone in the treatment of neuropathic pain. *Pain Res Manag* 2003; **8**:149–154.
- Altier N, Dion D, Boulanger A, Choinière M. Management of chronic neuropathic pain with methadone: a review of 13 cases. *Clin J Pain* 2005; **21**:364–369.
- Sotgiu ML, Valente M, Storchi R, et al. Cooperative N-methyl-D-spartate (NMDA) receptor antagonism and mu-opioid receptor agonism mediate the methadone inhibition of the spinal neuron pain-related hyperactivity in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacol Res* 2009; **60**:284–290.
- Hewitt DJ. The use of NMDA-receptor antagonists in the treatment of chronic pain. *Clin J Pain* 2000; **16**:S73–S79.
- Mayet S, Gossop M, Lintzeris N, et al. Methadone maintenance, QTc and torsade de pointes: who needs an electrocardiogram and what is the prevalence of QTc prolongation? *Drug Alcohol Rev* 2011; **30**:388–396.

4.2 Manucrypt:

Controle da dor neuropática de diferentes etiologias com associação de metadona mais Ketamina por via oral.

Título:

Management of Chronic Neuropathic Pain of Different Etiologies with the Association of Oral Methadone Plus Ketamine

Manuscrito será enviado para publicação no periódico:

European Journal of Anesthesiology

ISSN: 02650215

Management of Chronic Neuropathic Pain of Different Etiologies with the Association of Oral Methadone Plus Ketamine

Running title: Methadone and ketamine combination for neuropathic pain treatment

Maria Celoni de Mello de Godoy^{1,2}, Mateus Fortes Rossato³, Flávia Karine Rigo⁴, Gabriela Trevisan³, Gerusa Duarte Dalmolin³, Mariane Arnoldi Silva³, Mirian Seligman Menezes¹, Wolnei Caumo⁵, Juliano Ferreira^{2,3,4*}.

¹Departamento de Cirurgia Clínica e Anestesia, Centro de Ciências da Saúde, Hospital Universitário de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brazil. ²Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brazil. ³Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brazil. ⁴Núcleo de Pós-graduação, Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brazil. ⁵Serviço de dor e cuidados paliativos e Laboratório de Dor e Neuromodulação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Laboratório de Dor e Neuromodulação Porto Alegre, Brazil.

*Corresponding author: Professor Juliano Ferreira, Departamento de Química, Cidade Universitária, Universidade Federal de Santa Maria, Avenida Roraima, nº 1000, Bairro Camobi, Santa Maria, RS, Brasil. Tel: 00555532208053; Fax: 00555532208031. E-mail: ferreira99@gmail.com

This manuscript has: 3 Tables; 2 Figures; 27 references; 2865 words.

Abstract

Either oral methadone or ketamine have been used alone in neuropathic pain management, however, the benefits of the association of both drugs are uncertain. Here, we conducted a randomized, double-blind study with 37 patients with refractory neuropathic pain of different etiologies to test the hypothesis that methadone plus ketamine are more effective than methadone or ketamine alone in reducing neuropathic pain. Patients were randomly assigned to receive oral methadone (n=13), ketamine (n=11) or methadone plus ketamine (n=13) orally for 3 months. Pain (primary aim) was analyzed before and several times after starting the treatment through the visual analogical scale (VAS), and we have also evaluated allodynia, burning or shooting pain. In addition, the development of adverse-effects (secondary aim) was investigated. Methadone, ketamine or methadone plus ketamine treatments gradually (better effect in 30 than in 7 days) and largely (inhibition of about 70% at the end of treatment) reduced the level of neuropathic pain (VAS) with any difference among the groups in all periods evaluated. The proportion patients' presenting burning or shooting pain was similarly reduced in all groups, but the prevalence of allodynia was just significantly reduced in ketamine group. The prevalence of some adverse effects (nausea, vomit, dizziness, hallucination, constipation and headache) was similar in all groups, with exception of somnolence that was more prevalent in methadone and methadone plus ketamine groups than in ketamine group. This study indicates that methadone plus ketamine was not superior to ketamine or methadone alone to reduce neuropathic pain or cause adverse effects.

Key words: multimodal analgesia; refractory pain; NMDA receptor; opioid.

1. Introduction

Pain resulted from neuropathy is probably the most challenging and difficult painful state to manage ^[1]. Neuropathic pain could be developed by different causes, such as infectious and metabolic diseases, chemotherapy, and trauma, besides, it is often associated with common alterations in pain response, such as allodynia, burning and shooting pain ^[2, 3]. Because neuropathic pain has many causes and resultant symptoms, the underlying dysfunctional mechanisms are likely to be diverse making the clinical management problematic.

During the last decade, sub-anesthetic doses of ketamine have become used as an alternative to treat neuropathic pain ^[4-6]. However, oftentimes the effective analgesic dose induces severe adverse-effects such as floating sensations, hallucinations, delirium, and drowsiness, probably due to its inhibitory action on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor ^[7]. As well as ketamine, the synthetic opioid methadone inhibits NMDA receptors besides its action on MOR receptors [8]. Methadone is often used to treat severe pain^[9-11] and has been successful against neuropathic pain resistant to conventional analgesics^[12-14]. Because its unique pharmacological property of blocking NMDA receptors, methadone may be particularly useful in the management of neuropathic pain, in which the NMDA receptor seems to play an important role; despite the opioid resistance of neuropathic pain^[15-17]. Nevertheless, typical opioid adverse-effects such as somnolence, nausea, constipation, vomiting, and analgesic tolerance sometimes limit its use.^[18]

For the purpose of enhancing the analgesic efficacy and reduce the occurrence of adverse-effects, the multimodal analgesia, a clinical practice achieved by combining different drugs, has been used to improve the therapeutic efficacy of

pain therapy ^[19]. Previously, we have reported the therapeutic response of 18 patients suffering from refractory neuropathic pain, of different etiologies, to an association of methadone and ketamine, as an oral solution, for 6 months ^[20]. We observed that the methadone plus ketamine treatment produced a progressive decrease in VAS (Visual Analogic Scale) besides largely reducing the complaint of allodynia and burning/shooting pain. Also, we observed a lower degree of the adverse-effect intensity in patients who still presented some effect after 6 months of treatment. Apart to be promising, these results must be confirmed through blinded and randomized controlled trials. For this reason, we designed a double-blinded randomized trial to compare the effect of methadone alone, ketamine alone or methadone plus ketamine in patients suffering from various types of neuropathic pain resistant to conventional therapies.

2. Methods

2.1. Study Population

After approval by the ethics committee and written informed consent was given, 44 patients with neuropathic pain of different etiologies were evaluated, ages 22 to 77 years were enrolled into the randomized, double-blind, placebo-controlled study. All patients went to the Clinical Care & Pain Management of Santa Maria University Hospital (HUSM) claiming of neuropathic-related painful sensations poorly responsive to conventional pharmacotherapies. All prior prescribed treatments continued during all the experimental period. Patients with a history of severe psychiatric disorder, abuse drugs users or hepatic disease were excluded.

Ethical approval for this study (Ethical Committee N° 0050.0.243.000-07) was provided by the Ethical Committee of Federal University of Santa Maria, Santa Maria, Brazil (Chairman Prof C.E. da Silva) on 13 August 2007. All protocols employed were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and guidelines on Good Clinical Practice. The flow diagram of the study is demonstrated in Figure 1.

2.2. Randomization and Interventions

The treatment allocation method used was advanced simple randomization without blocking or stratification. Before the recruitment phase of the study, the envelopes containing all protocol materials were prepared and numbered sequentially, which were grouped so that each envelope had an independent 50% probability of being included in either group. A sheet indicating the allocated treatment was then placed in the envelope and the envelopes were sealed. A random number was used to assign each consecutively numbered envelope to receive orally 3 mg of methadone, 30 mg of ketamine, or 3 mg of methadone plus 30 mg of ketamine 3 times a day (9 mg of methadone, 90 mg ketamine or 9 mg of methadone plus 90 mg ketamine daily). The dose used was based in a previous study ^[20].

The solution of methadone was prepared by mixing 10 ml of methadone hydrochloride (10 mg/ml, Cristália[®], São Paulo, Brazil) and 90 ml of saline 0.9% (Baxter, São Paulo, Brazil), obtaining a concentration of 1 mg/ml of methadone. The solution of ketamine was prepared by mixing 20 ml of S(+)-ketamine hydrochloride (50 mg/ml, Cristália[®], São Paulo, Brazil) and 80 ml of saline 0.9% (Baxter, São Paulo, Brazil), obtaining a concentration of 10 mg/ml of ketamine. Finally, the solution of methadone plus ketamine was prepared by mixing 10 ml of methadone

hydrochloride (10 mg/ml, Cristália[®], São Paulo, Brazil), 20 ml of S(+)-ketamine hydrochloride (50 mg/ml, Cristália[®], São Paulo, Brazil) and 70 ml of saline 0.9% (Baxter, São Paulo, Brazil), obtaining a concentration of 1 mg/ml of methadone and 10 mg/ml of ketamine.

Throughout the course of the study, the sealed envelopes were removed and opened sequentially by a nurse technician who delivered the methadone, ketamine or methadone plus ketamine solutions only after prospective patients had been screened and had consented to participation. During the entire protocol timeline, blinding, and randomization were undertaken by 2 investigators who were not involved in the patient's evaluation. Other individuals involved in the patient's care were unaware of the treatment group to which the patient belonged.

2.3. Assessment

From each patient, data concerning pain diagnosis, age, gender, and all pharmacotherapies used to manage neuropathic pain were collected at the first clinical evaluation. Information regarding how long each patient had neuropathic pain and the intensity of pain at first evaluation time was also collected. All clinical information was collected by a physician.

At 7, 15, 30, 60 and 90 days after the beginning of methadone plus ketamine treatment, each patient had their level of pain and adverse-effects evaluated. The primary outcome was pain, as assessed by the visual analogical scale (VAS). The intensity of pain was measured by a 10-cm VAS^[21]. VAS scores ranged from no pain (zero) to worst possible pain (10 cm). The secondary outcomes were the presence of burning and/or shooting pain, allodynia and adverse effects. Burning and/or shooting pain and allodynia was evaluated as previously described^[18]. Adverse-effects like

somnolence, dizziness, nausea, vomiting, constipation, visual hallucinations or any other eventually induced by the treatment were also assessed ^[18].

2.4. Statistical Analysis

For the initial power analysis, an incidence of moderate to intense neuropathic pain on VAS of about 100% was expected in all groups, which corresponds to a prorating incidence of moderate to intense pain reported in previous clinical trials in Brazilian patients having neuropathic pain ^[22, 23]. The analysis indicated that a study of 42 subjects (14 per group) was required to detect a 30% difference between groups with a power of 90% and a 2-tailed α set at 0.05 ^[24].

The differences between groups were examined by analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni's post hoc test to analyze parametric variables, and categorical data were examined by χ^2 or Fisher's exact tests. After first checking assumptions of normality for the outcome measures, the experimental groups were compared for differences in pain and somnolence by repeated-measures ANOVA, with the treatment group as a factor and time as the repeated measure. One-way ANOVA with Bonferroni's test for post hoc multiple comparisons was used to identify differences between groups at each time point. For all analyses, statistical significance was set at $P < 0.05$ (2-tailed). Data were analyzed using GraphPad Prism 5.0.

3. Results

Forty-two patients were randomly assigned to 1 of 3 groups (Figure 1). Fourteen patients were allocated in each group. During the follow up period (up to 15 days) few patient discontinued intervention because unmanageable adverse effects (1 in methadone alone group, 2 in ketamine alone group, or 1 in methadone plus ketamine group). Moreover, one patient of the ketamine group discontinued intervention because by ineffective effect. Table 1 summarizes the main characteristics of the patients. Demographic and morphometric characteristics were similar in patients assigned to receive methadone, ketamine and methadone plus ketamine.

The allocated patients were diagnosed with different categories of neuropathic pain, such as lumbar radiculopathy (including sciatica), peripheral neuropathy (including diabetic neuropathy and post herpetic neuralgia) and complex regional pain syndrome I and II, being lumbar radiculopathy and peripheral neuropathy the most frequent etiologies. The proportion of neuropathic pain categories was not different among the groups (Table 1). Moreover, the median duration of pain before intervention was similar in the three groups (12 months). Prior starting the methadone, ketamine or methadone plus ketamine treatments, the patients attempted several classes of conventional analgesics (Table 1). Anticonvulsants and antidepressants were usually more used than opioids (except methadone) or nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the proportion of the analgesic classes used by patients was not different among different groups (Table 1). As shown in Table 1, all prior prescribed analgesic treatments have failed, since patients had elevated VAS scores (mean of about 7) at the first clinical evaluation. Some patients

also presented allodynia, burning and shooting pain before treatments (Table 2). The baseline pain intensity and the proportion of allodynia, burning and shooting pain was also similar among the three groups before the intervention.

Methadone, ketamine or methadone plus ketamine treatments gradually reduced the level of neuropathic pain, measured by VAS (Figure 2). There was not statistically significant difference among the groups on the levels of neuropathic pain, in all periods evaluated. The reduction of pain was about 40, 60 and 70% after 7, 15 and 30 days of treatment, respectively, being maintained low until 90 days (Figure 2).

The proportion patients presenting burning pain was similarly reduced in methadone (from 77% before treatment to 23% 90 days after treatment started), ketamine (from 63 to 18%) or methadone plus ketamine groups (from 69 to 23%) (Table 2). The prevalence of shooting pain was also equally reduced in methadone (from 61% before treatment to 8% 90 days after treatment started), ketamine (from 45 to 0%) or methadone plus ketamine groups (from 54 to 15%) (Table 2). However, the prevalence of allodynia (that ranged 23-36% among the groups before treatment) was just significantly reduced in patients that received ketamine alone (where the allodynia was abolished), but not in the patients treated with methadone alone or methadone plus ketamine groups 90 days after treatment started (Table 2).

After 90 days of treatment with methadone, ketamine or methadone plus ketamine some patients presented several adverse effects, including somnolence, nausea, vomit, dizziness, hallucination, constipation and headache (Table 3). The prevalence of adverse. (Table 3).

4. Discussion

Neuropathic pain is a complex syndrome, poorly managed in clinical practice, and most of the treatment alternatives are associated to serious side effects that limited the analgesic efficacy. Moreover, a large proportion of patients with neuropathic pain are refractory to the conventional therapies [1-3]. Then, the search for new alternatives to neuropathic pain management is a relevant issue. We previously described a series of cases showing that the combination of methadone plus ketamine [20] would be an interesting strategy to managed refractory neuropathic pain, with limited side effects. In this study we compared using a double-blinded randomized trial if methadone alone, ketamine alone, or methadone plus ketamine given as an oral solution, exerts analgesic efficacy in patients with neuropathic pain of different causes who were refractory to conventional analgesics, during 3 months of oral treatment. The use of ketamine alone, methadone alone, or the combination of methadone plus methadone presented analgesic effect in almost all the patients tested, and this action was not associated to serious adverse effects. However, the combination of methadone plus ketamine did not increase the analgesic efficacy, and there is no improvement of related adverse effect symptoms.

Previously, the analgesic effect of oral methadone or ketamine treatment alone was observed for neuropathic pain from different etiologies mainly in report case studies [5, 6, 13, 14]. Our data are in accordance of these studies and also showed using a double-blind randomized clinical trial that the analgesic efficacy of methadone or ketamine alone is high specially 30 days after the treatment. The combination of diverse analgesics is frequently used in the clinical practice to the treatment of chronic pain conditions, as the synergic action of drugs could enhance

the analgesia and also reduce the incidence of adverse effects^[19]. Previously, in a preclinical study of neuropathic pain in rats it was showed that methadone plus ketamine combination possessed a synergic analgesic effect^[25]. In addition, the combination of methadone and ketamine for the treatment of perioperative pain observed in patients reduced the opioid consumption when compared to methadone alone [26]. However, until now any randomized clinical trial was performed to show the analgesic effect of the combination of methadone and ketamine for neuropathic pain treatment. Here, we observed that the oral treatment with the methadone plus ketamine was effective for neuropathic treatment, but this analgesic effect was not superior than that observed in the groups treat alone with these drugs when we compared the pain relief by VAS observation. The lack of superior efficacy of the methadone plus ketamine combination was not due to a ceiling effect, since the analgesic effect of methadone and ketamine given alone reduced patient's pain from 40 to 70% after treatment. Moreover, the similar efficacy of the drugs given alone or in combination indicates that they act on convergent targets or structures to produce analgesia in neuropathic patients. In fact, methadone may inhibit NMDA receptors besides to activate opioid receptor and, conversely, ketamine may block NMDA receptors and stimulate opioid receptors ^[7, 8, 27]. Thus, different from post operative pain, the combination of methadone and ketamine did not show any beneficial analgesic effect when administered in combination.

Unconcerned of the heterogeneous etiologies of neuropathic pain the clinical symptoms, such as sensorial dysfunctions manifested oftentimes such as allodynia and burning/shooting pain sensations are frequently similar ^[1, 2]. These pain dysfunctions were reported by all the patients under study, and we have in the baseline a similar intensity and the proportion of allodynia, burning and shooting pain

among the three groups. While the frequency of burning and shooting pain was similarly reduced in all the groups after treatment, the prevalence of allodynia was just significantly reduced in the patients that received ketamine alone.

The treatment of patients with the combination of methadone plus ketamine, ketamine alone, or methadone alone over a period of 90 days induced some adverse effects. While the prevalence of all the other adverse effects was similar among the groups, the manifestation of somnolence was higher in the methadone and also in the methadone plus ketamine groups. The induction of somnolence is a quite common during the first weeks of opioid treatment^[18]. Such effect is associated with opioid action at central nervous system, and tends to disappear along the treatment since tolerance to this opioid effect is gained. The other side effects observed after the oral administration of methadone, ketamine, or the combination of methadone plus ketamine, including nausea, vomiting, dizziness, hallucination, constipation, and headache were previously observed after the administration of these drugs alone^[7, 18]. However, we have not observed a reduction in the prevalence of these adverse effects when we use the combination of methadone and ketamine.

Collectively, our data based in a randomized and double-blind study showed that methadone plus ketamine management of neuropathic pain in patients refractory to conventional analgesics was not superior to ketamine or methadone alone to relief pain or induce adverse effects.

Disclosures and Acknowledgments

The authors state that there are no conflict of interest regarding this work. Our acknowledgements to CNPq and CAPES (Brazil) for the fellowships.

References

- [1] Santiago-Figueroa J and Kuffler DP. Reducing and eliminating neuropathic pain. *P R Health Sci J* 2009; **28**: 289-300.
- [2] Woolf CJ and Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; **353**: 1959-1964.
- [3] Galluzzi KE. Managing neuropathic pain. *J Am Osteopath Assoc* 2007; **107**: ES39-48.
- [4] Hirota K and Lambert DG. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth* 1996; **77**: 441-444.
- [5] Fitzgibbon EJ, Hall P, Schroder C, Seely J and Viola R. Low dose ketamine as an analgesic adjuvant in difficult pain syndromes: a strategy for conversion from parenteral to oral ketamine. *J Pain Symptom Manage* 2002; **23**: 165-170.
- [6] Bell RF. Ketamine for chronic non-cancer pain. *Pain* 2009; **141**: 210-214.
- [7] Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, *et al.* Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994; **51**: 199-214.
- [8] Ebert B, Andersen S and Krosgaard-Larsen P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett* 1995; **187**: 165-168.
- [9] Leng G and Finnegan MJ. Successful use of methadone in nociceptive cancer pain unresponsive to morphine. *Palliat Med* 1994; **8**: 153-155.
- [10] Gardner-Nix JS. Oral methadone for managing chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1996; **11**: 321-328.

- [11] Sandoval JA, Furlan AD and Mailis-Gagnon A. Oral methadone for chronic noncancer pain: a systematic literature review of reasons for administration, prescription patterns, effectiveness, and side effects. *Clin J Pain* 2005; **21**: 503-512.
- [12] Altier N, Dion D, Boulanger A and Choiniere M. Successful use of methadone in the treatment of chronic neuropathic pain arising from burn injuries: a case-study. *Burns* 2001; **27**: 771-775.
- [13] Mironer YE, Haasis, J.CIII, Chapple, I.T., et al. . Successful use of methadone in neuropathic pain: a multicenter study by the National Forum of Independent Pain Clinicians. *Pain Digest* 1999; **9**: 191-193.
- [14] Gagnon B, Almahrezi A and Schreier G. Methadone in the treatment of neuropathic pain. *Pain Res Manag* 2003; **8**: 149-154.
- [15] Dickenson AH. NMDA receptor antagonists: interactions with opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; **41**: 112-115.
- [16] Dickenson AH, Chapman V and Green GM. The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol* 1997; **28**: 633-638.
- [17] Portenoy RK, Bennett GJ, Katz NP, Payne R and Price DD. Enhancing opioid analgesia with NMDA-receptor antagonists: clarifying the clinical importance. A roundtable discussion. *J Pain Symptom Manage* 2000; **19**: S57-64.
- [18] Altier N, Dion D, Boulanger A and Choiniere M. Management of chronic neuropathic pain with methadone: a review of 13 cases. *Clin J Pain* 2005; **21**: 364-369.
- [19] Vadivelu N, Mitra S and Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med* 2010; **83**: 11-25.

- [20] Godoy MCM, Dalmolin, G.M., Rigo, F.K., Rossato, M.F., Menezes, M.S., Alvarez, M.A., Hernandez, J.J.G., Moreno, L.A., Sinche, M., Ferreira, F. . Management of chronic neuropathic pain of different causes with the association of oral methadone along with ketamine: A report of 18 cases. *Eur J Anaesthesiol* 2013; **30**: 1-3.
- [21] Scott J and Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; **2**: 175-184.
- [22] de Andrade DC, Ferreira KA, Nishimura CM, *et al.* Psychometric validation of the Portuguese version of the Neuropathic Pain Symptoms Inventory. *Health Qual Life Outcomes* 2011; **9**: 107.
- [23] Gomez RS, Gusmao S, Silva JF and Bastos MP. Interlaminar epidural corticosteroid injection in the treatment of lumbosciatic pain: a retrospective analysis. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; **65**: 1172-1176.
- [24] Browner WS, Black, D., Newman, T.B., Hulley, S.B. Estimating sample size and power In: Hulley SB, Cummings, S.R. ed. *Designing Clinical Research*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1998: 139–158.
- [25] Pelissier T, Laurido C, Kramer V, Hernandez A and Paeile C. Antinociceptive interactions of ketamine with morphine or methadone in mononeuropathic rats. *Eur J Pharmacol* 2003; **477**: 23-28.
- [26] Pacreu S, Fernandez Candil J, Molto L, Carazo J and Fernandez Galinski S. The perioperative combination of methadone and ketamine reduces post-operative opioid usage compared with methadone alone. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; **56**: 1250-1256.
- [27] Gupta A, Devi LA and Gomes I. Potentiation of mu-opioid receptor-mediated signaling by ketamine. *J Neurochem* 2011; **119**: 294-302.

Figures

Figure 1: Fluxograma da randomização dos pacientes

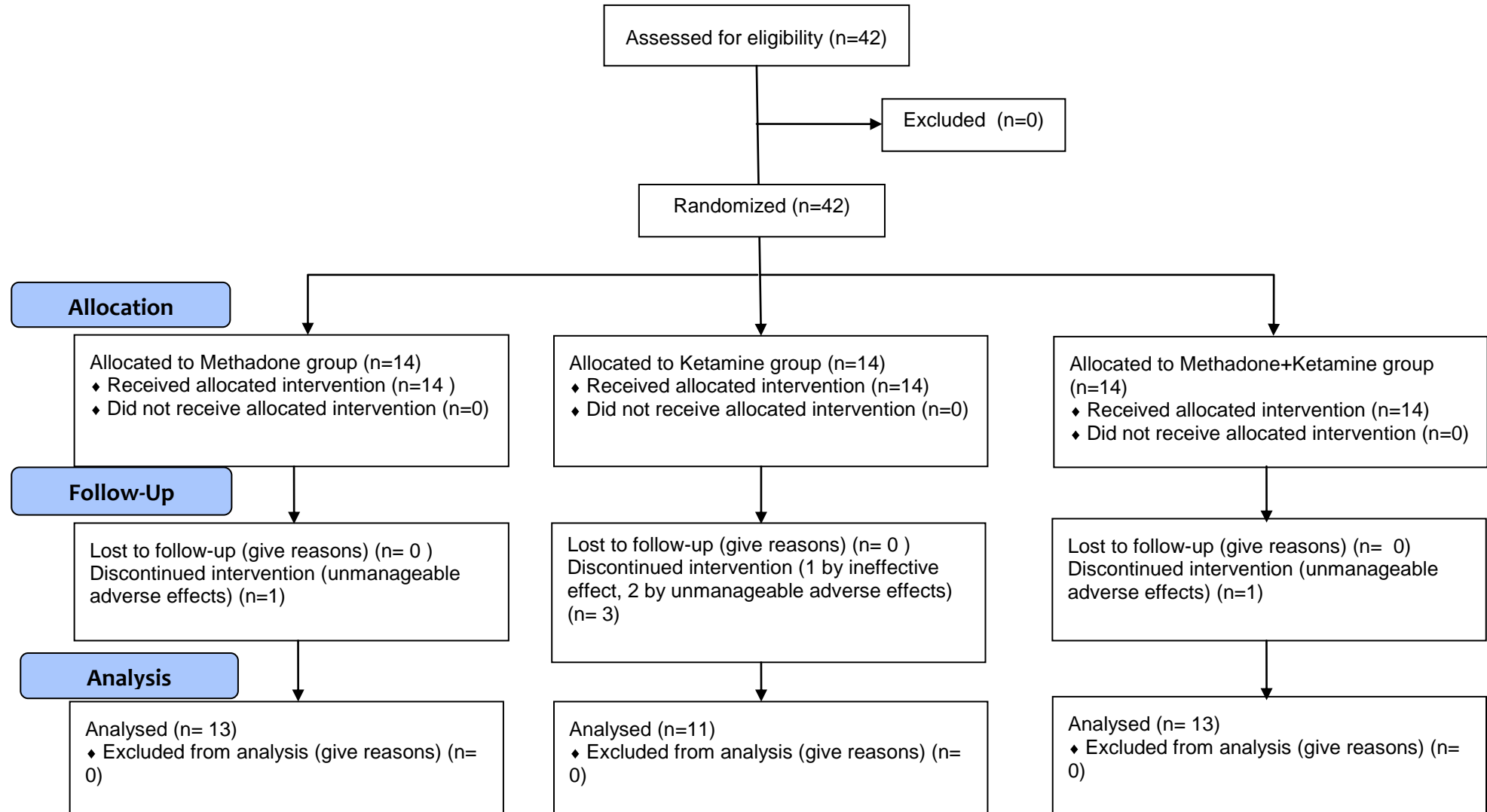


Table 1. Characteristics of the Study Sample

<i>Characteristic</i>	<i>Methadone group, N=13</i>	<i>Ketamine group, N=11</i>	<i>Methadone plus ketamine group, N=13</i>	<i>P value</i>
Age (years)^a	52±4	54±4	45±3	0.19
Weight (kg)^a	69±3	67±2	64±2	0.41
Duration of pain (months)^b	12 (6-33)	12 (6-36)	12 (4.5-50)	0.96
Gender (M/F)^c	6/7	6/5	5/8	0.73
Diagnosis^{c,d}	6/1/6	6/1/4	6/2/6	0.96
(Co) analgesics^{c,e}	7/13/11/5	7/11/4/1	9/13/5/4	0.60
Basal VAS^a	7.8±0.4	7.1±0.3	7.6±0.3	0.30

Data are shown as ^aMean±SEM; ^bMedian (interquartile range 75%) or ^ccontingency of proportion. P values denote the significance level between groups (^a one-way ANOVA; ^b Mann Whitney's test; ^c χ^2 test).

^dLumbar radiculopathy / Complex regional pain syndrome I and II / Peripheral neuropathy.

^eAnticonvulsants / Antidepressants / Opioids / Nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Table 2. Effect of treatments on other painful manifestations of patients

<i>Other painful manifestations</i>	<i>Methadone group</i>	<i>Ketamine group</i>	<i>Methadone plus ketamine group</i>	<i>P value (among groups)</i>
Allodynia before treatment	3/10	4/7	4/9	0.77
Allodynia 90 days after treatment started	½	0/11	3/10	0.17
P value (before vs. after)	0.28	0.02	0.66	-
Burning pain before treatment	10/3	7/4	9/4	0.77
Burning pain 90 days after treatment started	3/10	2/9	3/10	0.95
P value (before vs. after)	0.01	0.03	0.02	-
Shooting pain before treatment	8/5	5/6	7/6	0.73
Shooting pain 90 days after treatment started	1/12	0/11	2/11	0.39
P value (before vs. after)	0.01	0.01	0.04	-

Data are shown as contingency of proportion (presented/non-presented other painful manifestations). P values denote the significance level between groups, χ^2 test).

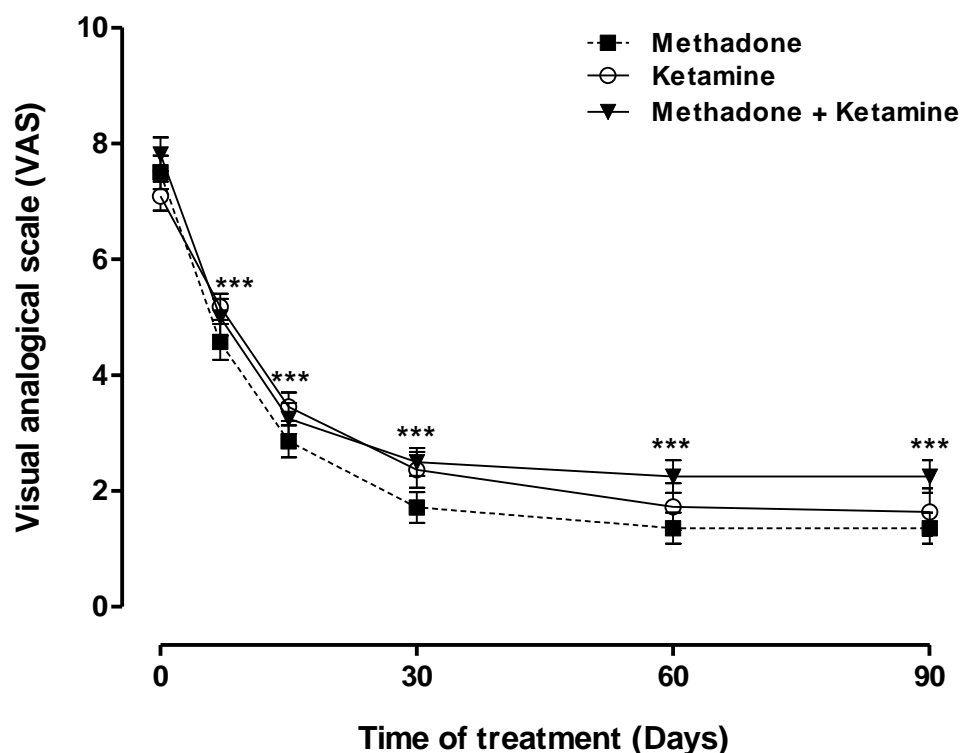


Figure 2. Effect of methadone, ketamine or methadone + ketamine during 90 days on the visual analogical scale (VAS) in patients suffering from neuropathic pain and resistant to conventional therapies. Data are presented as the means \pm SEM from 11 up to 16 patients each group. *** $P < 0.001$ compared to before treatment (Time 0); Two-way ANOVA followed Bonferroni's test.

Table 3. Prevalence of adverse effects in the different groups

<i>Adverse effect</i>	<i>Methadone group</i>	<i>Ketamine group</i>	<i>Methadone plus ketamine group</i>	<i>P value (among groups)</i>
Somnolence	12/1	2/9	6/7	0.01
Nausea	4/9	1/10	3/10	0.43
Vomit	2/11	1/10	2/11	0.88
Dizziness	1/12	2/9	0/13	0.27
Hallucination	0/13	1/10	0/13	0.30
Constipation	2/11	0/11	1/12	0.39
Headache	0/13	1/10	0/13	0.30

Data are shown as contingency of proportion (presented/non-presented adverse effect). P values denote the significance level between groups, χ^2 test).

Tem sido notável o avanço no conhecimento e no tratamento da dor neuropática nas últimas décadas, bem como, o surgimento de inúmeras diretrizes de avaliação e de tratamento dessa entidade, elaborados por diferentes sociedades médicas de especialidades, com o objetivo de guiar o profissional, no tratamento de uma das mais desafiantes dores que o ser humano possa experimentar.

Mesmo assim, grandes dificuldades continuam sendo enfrentadas nesse tratamento, tanto para os pacientes como para a equipe que está tratando. A dor neuropática é desafiadora para o paciente, uma vez que é percebida em locais aparentemente saudáveis, o que torna difícil a aceitação da dor pelos próprios pacientes e pelos familiares; para o médico, existe a intrigante constatação de que para o mesmo diagnóstico, somente uma pequena parcela de pacientes desenvolve esse tipo de dor e ainda mais, que existe uma enorme variabilidade de resposta dos pacientes a um mesmo tratamento (Attal, 2012).

Estão muito bem estabelecidos, atualmente, os fármacos considerados de primeira linha para o tratamento de dor neuropática: antidepressivos tricíclicos, gabapentina, pregabalina, duloxetina e adesivos transdérmicos de lidocaína, esse último especialmente utilizado na neuralgia pós-herpética. Como fármacos de segunda linha, aparecem o tramadol e os opióides fortes e na terceira linha, alguns outros anticonvulsivantes, antagonistas dos receptores NMDA e capsaicina tópica. As associações de antidepressivos com anticonvulsivantes ou de anticonvulsivantes e opióides ou antidepressivos e opióides são muitas vezes úteis, particularmente quando a monoterapia não é eficiente (Dworkin, 2007). Não constando ainda em diretrizes, mas vislumbrando boas opções terapêuticas estão os adesivos de capsaicina, a toxina botulínica tipo A e os canabinóides, com limitações na prática, no Brasil, pelo preço, pelas dificuldades de importação e de legalização (Attal, 2012).

A constatação da falta de resposta total ou parcial ao tratamento da dor neuropática utilizando-se todos os recursos disponíveis é um acontecimento freqüente que frustra de maneira avassaladora tanto o paciente como o médico. Nessas circunstâncias é que muitas vezes, lança-se mão de tratamentos, que possuam alguns mecanismos de ação eficazes contra a dor neuropática, isoladamente ou em associações, mas que ainda não façam parte do armamentário terapêutico, por falta de via de administração específica, previsibilidade de efeitos adversos, ou pela falta de estudos suficientes com certas associações (Kiefer, 2008; Subramaniam, 2004).

Optamos nesse estudo, avaliar isoladamente ou em associação, a cetamina, um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato, que tem despertado interesse no manejo da dor, em baixas doses, como uma substância que exibe efeitos anti-hiperalgésicos, anti-alodínicos ou protetores de tolerância. E a metadona, opióide que exibe propriedades não opióides relevantes para o tratamento da dor neuropática, que o distingue dos demais opióides fortes, para pacientes portadores de dor neuropática que não responderam ao tratamento convencional.

A cetamina está disponível, comercialmente, somente para uso parenteral, o que na dor crônica torna-se um problema, uma vez que é muito desconfortável e tecnicamente pouco exequível um tratamento prolongado com fármacos injetáveis. Optou-se, então, utilizar a preparação parenteral como solução oral, ajustando-se as doses. É conhecida a extensa primeira passagem da cetamina pelo fígado, resultando numa baixa biodisponibilidade e elevada concentração de metabólitos ativos, prolongando dessa maneira o efeito analgésico, quando a opção for a via oral. Outro aspecto interessante é de que a cetamina por via oral parece ser acompanhada de menor incidência de efeitos adversos, o que se explica pelos menores níveis plasmáticos em relação à via parenteral e ainda, pela presença plasmática elevada de norcetamina, devido à primeira passagem hepática, mais segura do que a cetamina (Blonk, 2010).

De posse dessas informações, escolhemos uma dose subclínica de cetamina oral, dividida em 2 a 3 administrações diárias e comparamos com a metadona, também em baixas doses, por via oral e ainda com a associação desses 2 fármacos nas mesmas doses para tratar pacientes com dor neuropática de etiologias diversas, que não respondiam ao tratamento segundo diversas diretrizes estabelecidas.

Nossos resultados evidenciaram redução dos escores de dor nos 3 grupos estudados, sem diferença significativa entre os mesmos, e maior redução da alodinia no grupo que recebeu somente cetamina. Na avaliação dos efeitos adversos, observou-se maior sonolência nos grupos que receberam metadona, enquanto efeitos adversos como náusea, vômito, alucinações, constipação, tonturas e cefaléia não diferiram entre os três tipos de tratamento. Analisando nossos resultados podemos inferir, que os pacientes que receberam cetamina, isoladamente apresentaram uma melhor resposta, tanto em relação à analgesia, pela maior redução da alodinia, como pela menor incidência de efeitos adversos. Entretanto, a redução dos escores de dor nos três grupos, o que em dor neuropática é um

resultado positivo, nos permite concluir que tanto a metadona como a cetamina oral, utilizadas isoladamente, assim como a associação de ambas, constituem-se numa opção para o tratamento da dor neuropática refratária ao tratamento.

Vários questionamentos podem ser feitos em relação à metodologia utilizada: a falta de formulação oral da cetamina comercialmente disponível, e a não aprovação do uso da solução parenteral por essa via, mesmo entendendo que ocorra menor incidência de efeitos adversos; a grande variabilidade da dose efetiva entre os pacientes; a falta de conhecimento dos efeitos adversos a longo prazo com uso de cetamina, especialmente em relação à dependência; as diferentes origens de dor neuropática para um mesmo tratamento; as dificuldade em selecionar e monitorar criteriosamente e com segurança, os pacientes com dor neuropática programados para o uso crônico de opióides, entre tantos outros.

Acreditamos que o desenvolvimento de uma formulação específica de cetamina para o uso oral; um maior número de estudos para comprovar a eficácia analgésica e a incidência de efeitos adversos, a longo prazo, com essa via e ainda a avaliação do papel das associações de cetamina com opióides ampliem o conhecimento do tão ainda limitado papel da cetamina oral no tratamento da dor crônica.

Com base nos resultados obtidos no presente estudo, pode-se concluir que:

- O tratamento de dor neuropática de diferentes etiologias com metadona, cetamina e com a combinação de ambos os fármacos, foi igualmente eficaz no alívio da dor.
- Os efeitos adversos produzidos pelo tratamento oral da combinação de metadona e cetamina em pacientes com dor neuropática foram semelhantes àqueles apresentados por esses fármacos administrados isoladamente;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Attal, N.; Bennett, D.L.H.; Treed, R.D. Neuropathic Pain Update: From Basic Mechanisms to Clinical Management. In: Tracey I. Refresher Courses 14th World congress on Pain. IASP Press, Seattle, 2012, 85-107.

Aimar, P.; Pasti, L.; Carmignoto, G.; Merighi, A. Nitric oxide-producing ieslet cells modulate the release of sensory neuropeptides in the rat substantia gelatinosa. *J. Neurosci.* 1998; 18: 10375-10388.

Berthelot Jean-Marie. Current management of reflex sympathetic dystrophy syndrome (complex regional pain syndrome type I). *Joint Bone Spine* 2006; 73: 495-499.

Blonk, M.I.; Kodder, B.G.; Van den, P.M.L.A.; Huygen, F.J.P.M. Use of oral ketamine in chronic pain management: A review. *European Journal of Pain.* 2010; 14: 466-472

Choi, Y.; Raja, S.N.; Moore, L.C.; Tobin, J.R. Neuropathic pain in rats is associated with altered nitric oxide synthase activity in neural tissue. *J. Neurol. Sci.* 1996;138: 14-20.

Dickenson AH. NMDA receptors antagonists: interactions with opioids. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; 41:112-5.

Dworkin, R.H.; O'Connor, A.B.; Backonja, M.; Farrar, J.T.; Finnerup, N.B.; Jensen, T.S.; Kalso, E.A.; Loeser, J.D.; Miaskowski, C.; Nurmikko, T.J.; Portenoy, R.K.; Rice, A.S.; Stacey, B.R.; Treede, R.D.; Turk, D.C.; Wallace, M.S.; Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 2007;132:237-51

Garthwaite, J.; Charles, S.L.; Chess-Williams, R. Endothelium-derived relaxing release on activation of NMDA receptors suggests role as intracellular messenger in the brain. *Nature.* 1998;336:385-388.

Gordh, T.; Sharma, H.S.; Alm, P.; Westman, J. Spinal nerve lesion induces upregulation of neuronal nitric oxide synthase in the spinal cord. *Amino Acids*. 1998;14:105-112.

Haines, D.R.; Gaines, S.P.; N of 1 randomised controlled trials of oral ketamine in patients with chronic pain. *Pain*. 1999; 83:283-287.

Harden, R.N. Chronic Neuropathic Pain: Mechanism, Diagnosis and Treatment. *Neurologist*. 2005;11:111-122.

Hocking, G.; Cousins, M.J. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg*. 2003;97:1730-1739.

Hudspith MJ. Glutamate: a role in normal brain function, anaesthesia, analgesia and CNS injury. *Br J Anaesth*. 1997;78:731-747.

Inturrisi, C.E. Pharmacology of methadone and its isomers. *Minerva Anesthesiol*. 2005; 71: 435-437.

Kannan, T. R.; Saxena Abha, M.D.; Bhatnagar Sushma, M.D. Oral ketamine as an Adjuvant to oral Morphine for Neuropathic Pain in Cancer Patients. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2002; 23: 60-65.

Kiefer, R.T.; Rohr, P.; Ploppa, A.; Nohé, B.; Dieterich, H.J. A Pilot Open-Label Study of the efficacy of subanesthetic Isomeric S(+)-Ketamine in Refractory CRPRS Patients. *Pain Medicine*. 2008; 1: 44-54.

Kohrs, R.; Durieux, M.E. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998;87:1186-1193.

Kuiper, M.A.; Teerlink, T.; Visser, J. L-Glutamate, L-arginine and L-citrulline levels in cerebrospinal fluid of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Alzheimer's disease patients. *Journal of Neural Transmission* 2000; 107:183-189.

Mao, J.; Price, D.D.; Mayer, D.J. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain*. 1995;62:259-74.

Marhofer, P.; Krenn, C.G.; Plochl, W.; Wallner, T.; Glaser, C.; Koinig, H.; Fleischmann, E.; Hocht, A.; Semsroth, M. S(+)-ketamine for caudal block in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2000 84: 341-345.

Martin, D.; Lodge, D. Ketamine acts as a non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonist on frog spinal cord in vitro. *Neuropharmacology*. 1985;24:999-1003.

Mehta, A.K.; Halder, S.; Khanna, N.; Tandon, O.P.; Singh, U.R.; Sharma, K.K.; Role of NMDA and opioid receptors in neuropathic pain induced by chronic constriction injury of sciatic nerve in rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2012;23:49-55.

Meller, S.T.; Gebhart, G.F. Spinal mediators of hyperalgesia. *Drugs*. 1994;47:10-20.

Oxenham, D.; Farrer, K.; Methadone: opioid, N-methyl-D-Aspartate antagonist or both? *Palliat Méd*, 1988;12:302.

Paakkari, I.; Lindsberg, P. Nitric oxide in the central nervous system. *Ann. Med.*, 27: 369-377, 1995.

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: 23-28.

Rivot, J.P.; Souza, A.; Montagne-Clavel, J.; Besson, J.M. Nitric oxide (NO) release by glutamate and NMDA in the dorsal horn of the spinal cord: an in vivo electrochemical approach in the rat. *Brain. Rec.*, 821: 101-110, 1999.

Sandoval, J.A.; Furlan, A.D.; Mailis-Gagnon, A. Oral methadone for chronic noncancer pain: a systematic literature review of reasons for administration, prescription patterns, effectiveness, and side effects. *Clin J Pain*. 2005; 45: 716-24.

Shir, Y.; Rosen, G.; Zeldin, A.; Davidson, E.M. Methadone is safe for treating hospitalized patients with severe pain. *Can J Anaesth*. 2001; 48:1109-13.

Subramaniam, K.; Subramaniam, B.; Steinbrook, R. Ketamine as Adjuvant Analgesic to Opioids: A Quantitative and qualitative Systematic Review. *Anesth Analg* 2004;99:482-95.

Urban, M.O.; Gebhart, G.F. Central mechanisms in pain. *Med. Clin. North Am*. 1999;83: 585-596.

Vick, P.G.; Lamer, T.J. Treatment of central post-stroke pain with oral ketamine. *Pain*. 2001; 92: 311-3.

White, P.; Way, W.; Trevor, A. Ketamine – its pharmacology and therapeutic uses. *Anaesthesiology* 1982; 56:119-136.

Woolf, C.J., Bennet, M. Towards a mechanism-based classification of Pain.1998;77:227-9.

Woolf, C.J.; Mannion, R.J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* . 1999;353: 1959-1964.

Woolf, C.J. The dorsal horn: state-dependent sensory processing and the generation of pain. In: WALL, P.D.; MELZACK, R. *Textbook of pain.*, 2 ed. Churchill Livingstone: Edinburgh, pp. 101-112, 1994.

APÊNDICE A – Protocolo para coleta de dados

AMBULATÓRIO DA DOR NEUROPÁTICA
PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS
(ANAMNESE E EXAME FÍSICO)

Nome:

Idade:

Diagnóstico Clínico:

Quadro Clínico: Características da dor:

(QC)

Intensidade da dor – ESCALA VISUAL ANALÓGICA – EVA-

Início QC:

Tratamentos já realizados:

Coleta de líquido no Ambulatório da Dor: armazenado no Laboratório hemato/oncologia – HUSM

Início do Tratamento com:

-CLORIDRATO DE METADONA + CETAMINA –

-CLORIDRATO DE METADONA –

-CLORIDRATO DE CETAMINA –

AVALIAÇÃO SEMANAL POR UM PERÍODO DE 3 MESES

EFEITOS ADVERSOS: - tontura;

- sonolência;

- náuseas;

- vômitos;

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do estudo: USO DE CETAMINA E/OU METADONA NO TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA CAUSADA POR DIFERENTES ETIOLOGÍAS CLÍNICAS.

Pesquisadora responsável: MÉDICA ANESTESIOLOGISTA MARIA CELONI DE MELLO DE GODOY.

Instituição/departamento: HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA/ CCS.

Telefone para contato: (55)32208526; (55) 9971 4343 (Médica responsável Maria Celoni)

Local da coleta de dados: AMBULATÓRIO DA DOR DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA.

1- O Projeto de Pesquisa realizado no Ambulatório da Dor Neuropática do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) tem como objetivo o uso de conhecidas drogas analgésicas para alívio de sua dor (DOR NEUROPÁTICA).

2- Antes do início do tratamento será coletado material necessário como amostra de sangue e coleta de líquido para analisarmos o efeito do tratamento.

3- A coleta do líquido e a amostra do sangue serão realizada pela médica Maria Celoni de Godoy, anestesiolegista, no ambulatório da dor do HUSM.

4- A amostra de sangue será realizada por punção periférica da veia do antebraço. O líquido é um líquido retirado com uma agulha muito fina e este líquido esta localizado junto da coluna lombar. A coleta do líquido e da amostra de sangue não causará nenhum desconforto ou risco para a sua saúde e bem-estar.

5- Participando do estudo você irá responder algumas perguntas sobre sua dor, seus hábitos como possível utilização de álcool, cigarro e outras doenças.

6- Você não terá nenhum gasto participando do projeto e sua participação será por sua própria vontade.

7- Sua identidade e suas respostas serão mantidas em segredo (caráter anônimo dos prontuários) e somente os/as pesquisadores/as envolvidos terão acesso às informações. Entretanto, os dados coletados nesta pesquisa poderão ser publicados em revistas médicas e provavelmente apresentados em congresso. As informações contidas nas fichas serão guardadas e poderão ser usadas em outros estudos, sendo sempre seu nome mantido em sigilo.

8- Você tem o direito de fazer qualquer pergunta sobre o projeto aos/as pesquisadores/as. Você pode parar sua participação no estudo a qualquer momento se não estiver satisfeito com o tratamento proposto e procurar outros recursos médicos.

9- Nós achamos que os resultados deste projeto poderão ajudar ou amenizar a sua dor e de muitos outros pacientes com quadro clínico semelhante ao seu.

10- Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo, o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas e explicadas verbalmente para mim, descrevendo o estudo “USO DA COMBINAÇÃO DE CETAMINA E METADONA NO TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA CAUSADAS POR DIFERENTES ETIOLOGIAS CLÍNICAS”.

Eu discuti com a médica Maria Celoni de Godoy, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade (lido e anexado por escrito ‘a este termo de consentimento que irei assinar) e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do/a Participante

N. identidade(CI)

Assinatura do responsável pelo estudo

Data: ____/____/____

Endereço para contato: Ambulatório da Dor Neuropática - Hospital Universitário de Santa Maria,
HUSM. Faixa de Camobi, Km 9 – Campus Universitário. CEP: 97105-900
Santa Maria/RS – Brasil.
Telefone: (55) 32208526 (Dra. Maria Celoni).

ANEXO B – Termo preliminar de doação dos medicamentos

Prezada Professora Maria Celoni de Godoy,

O Cristália vê com bons olhos tudo que se relaciona a pesquisa a pesquisa científica, pois acreditamos que a medicina avança com pesquisa.

No entanto temos algumas rotinas internas que precisamos cumprir.

A saída dos fármacos do Cristália deve apresentar algumas justificativas. Quando se trata de pesquisa científica, além dos trâmites normais, o departamento médico tem em seus arquivos, o histórico e a documentação relativa a pesquisa. Esta documentação, é a mesma que é exigida pelos CEPs e Anvisa, conforme ficha em anexo.

A metadona e a cetamina são fármacos, que além do que foi mencionado anteriormente, necessitam de um controle maior em virtude de serem medicamentos controlados pela a Anvisa.

O envio desta documentação para nós tem o nosso compromisso de sigilo.

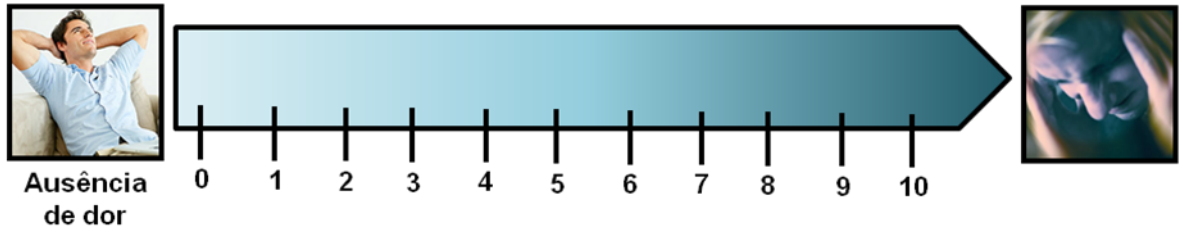
De posse disso, solicitamos o preenchimento e a documentação contida na ficha em anexo que deve ser assinada e enviadas a nós.

Atenciosamente

Dr. Hugo E P Praxedes
Gerente Médico - Unidade Hospitalar
Cristália Prod.Quim. Farmacêuticos Ltda
Av. Nossa Senhora da Assunção, 574.

ANEXO C – Escala Visual Analógica

Escala visual analógica - EVA



(Altier et al., Clin J Pain 2005;21:364-369)