

Hiperalgnesia Induzida por Opioides

Osmond Morris^{1†}, Larry Crowley²

¹ Pesquisador em Anestesia, Hospital de St James, Dublin, Irlanda

² Anestesiologista Consultor, Hospital Universitrio de St Vincent, Dublin, Irlanda

Editado por: Dr. Christopher Haley, Anestesiologista Consultor, Ciências da Saude de Kingston, Ontrio, Canad

† E-mail do autor correspondente: morriso@tcd.ie

Publicado em 3 de março de 2020



Tradução e supervisão da Comissão de Educação Continuada / Sociedade Brasileira de Anestesiologia

PONTOS-CHAVE

- A hiperalgnesia induzida por opioides (HIO) é um tipo de hiperalgnesia secundria e resulta em uma sensibilidade aumentada aos estmulos dolorosos em pacientes que foram tratados com opioides.
- Há uma sobreposiçao significativa entre HIO, tolerância aguda a opioides e crise de abstinência aguda de opioides. Isso pode ocorrer como resposta a uma exposiçao aguda e crônica a opioides.
- O mecanismo da HIO não é completamente compreendido e provavelmente é multifatorial; contudo, há evidências significativas de que o receptor de N-metil-D-aspartato desempenha um papel essencial.
- Uma meta-análise recente relatou HIO após a administraçao de opioides, e a administraçao de remifentanil teve um impacto significativo na dor pós-operatória e uso de opioides pelos pacientes.
- As estratégias para prevenir e gerenciar a HIO carecem de evidências, mas estão centradas no uso de uma abordagem multimodal.

INTRODUÇÃO

Os opioides têm sido administrados para fins analgésicos por milhares de anos, e, conforme a especialidade da anestesia tem se desenvolvido nos últimos 150 anos, o uso de opioides têm permanecido com uma das pedras fundamentais da nossa prática. Desde que os Sumérios e os antigos Egípcios usaram o ópio para a cura para a dor pela primeira vez, o número de opioides disponíveis para nós tem aumentado, mas o mesmo tem acontecido com um entendimento dos seus efeitos colaterais. A hiperalgnesia induzida por opioides (HIO) é um desses fenômenos, e há uma compreensão crescente de sua prevalência e significância.

Neste tutorial, discutiremos a HIO, seu mecanismo proposto, relevância clínica para anestesiologistas, e evidências sobre estratégias para preveni-la e gerenciá-la no ambiente perioperatório.

O QUE É A HIO?

A hiperalgnesia é uma resposta aumentada à dor a partir de um estímulo que geralmente provoca dor. Isso é diferente da alodinia (dor a partir de um estímulo que geralmente não causa dor). A hiperalgnesia pode ser primária ou secundria.

- A hiperalgnesia primária ocorre em resposta a um estímulo nocivo (p.ex.: uma incisão na pele). Limita-se a uma área de lesão e se deve a uma sensibilização periférica do nociceptor.
- A hiperalgnesia secundria é caracterizada pela dor que se manifesta em local distante do estímulo nocivo. Considera-se secundria à sensibilização central que ocorre no nível da medula espinhal.

A HIO é um tipo de hiperalgnesia secundria. Está associada à sensibilização nociceptiva difusa devida à exposiçao a opioides. Resulta em uma hipersensibilidade paradoxal a estmulos dolorosos não necessariamente envolvendo o local da lesão.

Há um teste online disponível para Educação Médica Contínua (EMC) autodidata. Estima-se que leva 1 hora para concluí-lo. Por favor, registre o tempo gasto e relate-o ao seu órgão de reconhecimento se você quiser solicitar pontos de EMC. Um certificado será entregue a quem passar no teste. Por favor, consulte a política de reconhecimento [aqui](#).

[FAÇA O TESTE ONLINE](#)

O HIO também pode envolver muitos sintomas não-específicos como alodinia (dor causada por um estímulo geralmente não-doloroso) e, como tal, há uma sobreposição significativamente entre a HIO, a tolerância aguda a opioides, e a crise de abstinência aguda a opioides. A natureza não-específica dos sintomas e o fato de que não há critérios diagnósticos específicos para a HIO podem tornar o seu diagnóstico desafiador.

A HIO também pode ocorrer em resposta à exposição a opioides tanto em um cenário agudo (p. ex.: quando se recebe remifentanil intraoperatoriamente) como em pacientes recebendo tratamento com opioides por longo período (p. ex.: para dor de câncer ou pacientes recebendo metadona para dependência química).

Os opioides atuam nos receptores opioides. Há três receptores opioides clássicos: mu (μ), delta (δ) e kappa (κ), também conhecidos como receptores MOP, DOP e KOP, respectivamente. Um quarto receptor semelhante aos opioides foi descoberto nos anos 1990, rotulado receptor da nociceptina, ou NOP. Os opioides ligam esses receptores acoplados à proteína G espalhados por todo o corpo para produzir uma variedade de efeitos.

Mecanismo

O mecanismo exato da HIO não é completamente compreendido, contudo, existem muitas teorias, apoiadas por variados graus de evidências científicas básicas e clínicas. Provavelmente se deve a um desequilíbrio das vias pro- e antinociceptivas, com fatores múltiplos incluindo vias centrais e periféricas. A genética também pode desempenhar um papel. Alguns dos mecanismos propostos são discutidos abaixo.

Sistema Glutaminérgico Central

O glutamato, um dos principais neurotransmissores excitatórios, é conhecido por atuar no receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). O receptor NMDA é conhecido por ser implicado na iniciação e propagação da sensibilização central da dor. Tanto o uso de opioides por período, quanto por longo prazo mostraram aumentar a atividade do receptor NMDA no nível espinhal. ¹Mao et al² demonstraram em modelos animais que a exposição prolongada a opioides resultaram em uma infrarregulação dose dependente do transportador de glutamato na medula espinhal. Isso resultou em uma depuração reduzida e níveis mais altos de glutamato (um neurotransmissor excitatório) no corno dorsal da medula espinhal, bem como maior atividade do receptor NMDA. Essa atividade aumentada no receptor NMDA e a subsequente infrarregulação do receptor estavam associadas a um maior nível de hiperalgesia.

O receptor NMDA tem ainda outras implicações; vários estudos em animais e humanos demonstraram que os antagonistas do receptor NMDA, como a cetamina, ajudam a prevenir a HIO.³

Dinorfinas Espinhais

As dinorfinas são peptídeos opioides. Demonstrou-se que a exposição ao agonista do receptor μ suprarregula significativamente as dinorfinas espinhais. Isso parece promover níveis aumentados de vários neurotransmissores excitatórios, que atuam para aumentar a entrada nociceptiva no nível espinhal.⁴

Facilitação Descendente

No cérebro, dentro da fossa rombóide, fica o bulbo ventromedial rostral (BVR). O BVR contém tanto neurônios “liga”(on) quanto neurônios “desliga”(off). Estes atuam como neurônios excitatórios e inibitórios, respectivamente. Subconjuntos dessas células têm uma resposta única aos opioides. Células “on” podem ser ativadas por opioides, levando a um processamento nociceptivo espinhal aumentado.⁵ De fato a interrupção dessas vias descendentes em modelos animais previnem aumentos induzidos por opioides nas dinorfinas espinhais relacionadas à HIO.⁵

Vários outros mecanismos têm sido implicados nas origens da HIO, desde fatores genéticos, envolvimento de células neuroimunes dentro do corno dorsal espinhal, sensibilização periférica de neurônios primários afetados via receptores μ , e produção aumentada com recaptção reduzida de vários neurotransmissores excitatórios.⁵

Em suma, o desenvolvimento da HIO envolve múltiplos locais centrais e periféricos, com múltiplos mecanismos implicados; a importância exata de cada um permanece atualmente incerta.

EVIDÊNCIAS DE RELEVÂNCIA CLÍNICA

A maioria dos estudos até a data atual que tentaram obter a incidência da HIO têm sido pequenos e feito em centros únicos. Em 2014, o British Journal of Anesthesia publicou uma meta-análise que visava determinar se a HIO teve um impacto

significativo na dor dos pacientes no período pós-operatório. Quase 1.500 pacientes foram incluídos de 27 ensaios de controle randômico.⁶

Ao comparar escores de dor por 24 horas no pós-operatório, os autores encontraram escores de dor significativamente mais altos nas primeiras 24 horas em pacientes que receberam opioides intraoperatórios quando comparados com o grupo de controle. Eles também descobriram um uso significativamente mais alto de morfina naqueles que receberam opioides intraoperatórios quando comparados com o grupo de controle. Essa diferença entre os grupos foi produzida predominantemente por dados de ensaios que investigavam o uso de remifentanil intraoperatoriamente (não fentanil nem sufentanil).⁶ Pacientes que receberam remifentanil intraoperatório demandaram 18mg extras de morfina em média no pós-operatório.⁶

De maneira geral, doses intraoperatórias altas de remifentanil levam a hiperalgesia pós-operatória, e os efeitos podem durar, no mínimo, 24 horas.⁶ A dose na qual isso ocorre é menos certa, pois os ensaios diferiam enormemente quanto aos seus regimes de administração, com doses cumulativas médias variando de 381 a 5.644 µg. Acerca de outros opioides intraoperatórios, não houve dados suficientes para se chegar a conclusões significativas.

PREVENÇÃO E MANEJO

Farmacoterapia

Propofol

Há algumas evidências que suportam o uso de propofol na modulação dos efeitos da HIO, possivelmente através do seu efeito sobre os receptores do ácido gama-aminobutírico. Shin et al⁷ descobriram que os altos escores de dor observados com altas doses de remifentanil em um anestésico baseado em sevoflurano não foram vistos com uma anestesia baseada em propofol, e isso foi suportado por uma análise de subgrupo em uma meta-análise posterior.⁶

Agonistas de Receptor Alfa - 2

Tanto a clonidina e a dexmedetomidina são opções atraentes pra atenuar a HIO parcialmente por causa de sua ampla disponibilidade em salas de cirurgia e da familiaridade dos anestesistas no uso delas. Contudo, os dados que suportam seu uso são limitados, e os resultados de vários ensaios em animais são conflitantes. Há algumas evidências em voluntários saudáveis de que uma dose intravenosa de 2 µg/kg de clonidina tenha abolido o efeito hiperalgésico visto após uma infusão de remifentanil.⁵

Anti-inflamatórios Não Esteroides

Anti inflamatórios não esteroides atuam via enzima ciclo-oxigenase (COX) para inibir a produção de prostaglandinas pró-inflamatórias. Já foi demonstrado que eles modulam o processamento nociceptivo e antagonizam a função do receptor NMDA. De fato, pequenos ensaios clínicos de voluntários saudáveis demonstraram que anti-inflamatórios não-esteroides têm potencial para atenuar a HIO, com a inibição seletiva de COX-2 sendo mais efetiva.⁵

Cetamina

A cetamina tem muitos sítios de ligação mas seu principal efeito é mediado pela inibição não-competitiva do receptor NMDA. Também reduz a liberação do glutamato na junção pré-sináptica. A Cetamina tem mostrado alguma eficácia na redução tanto da dor pós-operatória quanto do consumo de opioides pós-operatório. Seu papel no tratamento da dor crônica está se expandindo.

Alguns estudos mostraram que a S-cetamina, um isômero da cetamina, diminui a indução de hiperalgesia após uma infusão de remifentanil⁸, e quem, em pacientes que receberam uma dose alta versus uma dose baixa de remifentanil (0,4 µg/kg/min X 0,05 µg/kg/min), as necessidades de opioide pós-operatório foram significativamente reduzidas pela cetamina (dose de ataque de 0,5 mg/kg, infusão intravenosa de 5 µg/kg/min intraoperatoriamente, e 2 µg/kg/min no pós-operatório).⁹

Magnésio

O magnésio tem múltiplos locais de ação conhecidos, incluindo o antagonismo ao receptor NMDA. Sua disponibilidade e perfil favorável de efeitos colaterais fazem dele uma opção atraente para prevenir a HIO.

Vários ensaios clínicos descobriram que o magnésio intraoperatório reduz os escores de dor pós-operatória,¹⁰ incluindo para tireoidectomia, na qual a hiperalgesia produzida por alta dose de remifentanil (0,2 µg/kg/min) foi reduzida por um bolus seguido por uma infusão de sulfato de magnésio (bolus de 30 mg/kg, infusão a 10 mg/kg/h).¹¹

Buprenorfina

A buprenorfina é um potente agonista opioide parcial. É um agonista do receptor μ parcial, com atividade antagonista nos receptores Kappa e Delta. As dinorfinas espinhais são conhecidas por terem uma atividade agonista nos receptores Kappa, e esta atividade aumenta durante a administração de opioides. Supõe-se que a buprenorfina pode causar uma redução da atividade de dinorfina via seu antagonismo do receptor Kappa.¹²

Descobriu-se que uma baixa dose de buprenorfina (0,15 mg) exerce um anti-hiperalgésico duradouro significativo quando dada intravenosamente ou sublingualmente em voluntários saudáveis expostos a estímulos dolorosos,¹³ enquanto um ensaio controlado randomizado demonstrou que uma infusão de baixa dose de buprenorfina (25 μ g/h por 24 horas) preveniu o desenvolvimento de hiperalgesia secundária ao redor da incisão cirúrgica em cirurgia pulmonares maiores quando comparada com morfina em pacientes que atingiram uma infusão alvo-controlada de remifentanil a 4 ng/mL, embora nenhuma diferença tenha sido notada em escores de dor no terceiro mês.¹⁴

TERAPIAS NÃO FARMACOLÓGICAS

A dose de opioide administrada, a duração das infusões de opioides, e a maneira como se reduz a taxa de infusão de opioides foram todas relacionadas ao desenvolvimento da HIO, embora uma meta-análise do British Journal of Anesthesia tenha sido incapaz de determinar doses e taxas precisas nas quais esses efeitos possam ocorrer.⁶ Em uma análise de subgrupo, foi observado que, entre 2 grupos que receberam remifentanil, o uso de opioide pós-operatório foi significativamente aumentado no grupo de alta dose de remifentanil.

As taxas de redução da infusão após a infusão foram examinadas em vários estudos pequenos, e os resultados sugerem uma HIO reduzida se a taxa de infusão de remifentanil for gradualmente reduzida ao final de um procedimento (infusão de linha basal de 2,5 ng/mL, reduzida para 0,6 ng/mL a cada 5 minutos).¹⁵

HIO NO USO DE OPIOIDE POR LONGO PERÍODO

A HIO não é vista exclusivamente no ambiente perioperatório ou agudo. Estudos demonstraram sensibilidade aumentada a dor em vários grupos que receberam opioides por longo período, incluindo pacientes em terapia de manutenção de metadona e aqueles que começaram um tratamento de 1 mês de opioides para dor crônica nas costas.^{16,17} A dose e duração da terapia opioide requerida para causar a HIO não está clara neste momento.

O diagnóstico da HIO pode ser particularmente desafiador nesses pacientes, já que os potenciais diferenciais incluem a progressão basal da dor, tolerância aumentada e HIO, todas as quais podem ter apresentações semelhantes. A história e a análise são da maior importância, a HIO tipicamente demonstram uma dor mais vaga e menos bem definida e que envolve áreas distantes do local original da dor. A HIO também responderá diferentemente a um aumento na dose de opioide, caracteristicamente levando a uma piora dos sintomas.

CONCLUSÃO

A HIO é um efeito colateral comum da administração de opioides, ocorrendo tanto em cenários agudos quanto em prescrições de longo prazo. Pode ser desafiador diagnosticá-la, dadas as semelhanças a várias síndromes dolorosas, e, de fato, pode ser um dos muitos fatores causando dor em um paciente pós-operatório.

Mostrou-se que o remifentanil é um agente causador comum da HIO no ambiente perioperatório, embora muitos opioides possam causar a HIO tanto no cenário agudo quanto no de longo prazo.

Mais pesquisa é necessária sobre as estratégias específicas para prevenir a HIO. Contudo, parece sensato usar a dose mais baixa de opioide, pelo período de tempo mais curto, em conjunto com uma abordagem multimodal para o manejo de dor.

REFERÊNCIAS

1. Velayudhan A, Bellingham G, Morley-Forster P. Opioid-induced hyperalgesia. *Cont Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2014;14:125-129.
2. Mao J, Sung B, Ji RR, Lim G. Chronic morphine induces down regulation of spinal glutamate transporters: implications in morphine tolerance and abnormal pain sensitivity. *J Neurosci*. 2002;22:8312-8323.
3. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain*. 1995;62:259-274.
4. Gardell LR, Wang R, Burgess SE, et al. Sustained morphine exposure induces a spinal dynorphin-dependent enhancement of excitatory transmitter release from primary afferent fibers. *J Neurosci*. 2002;22:6747-6755.



5. Lee M, Silverman S, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14:145-161.
6. Fletcherand D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a metaanalysis. *Br J Anaesth*. 2014;112(6):991-1004.
7. Shin SW, Cho AR, Lee HJ, et al. Maintenance anaesthetics during remifentanil-based anaesthesia might affect postoperative pain control after breast cancer surgery. *Br J Anaesth*. 2010;105(5):661-667.
8. Koppert W, Sittl R, Scheuber K, et al. Differential modulation of remifentanil induced analgesia and post infusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology*. 2003;99:152-159.
9. Vincent J, Philippe R, Guignard B, et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with smalldose ketamine. *Anesthesiology*. 2005;103(1):147-155.
10. Bujalska-Zadrozny T, Kulik K, et al. Magnesium enhances opioid-induced analgesia—what we have learnt in the past_ decades? *Eur J Pharm Sci*. 2017;99:113-127.
11. Song J, Lee Y, Yoon K, et al. Magnesium sulfate prevents remifentanil-induced postoperative hyperalgesia in patients undergoing thyroidectomy. *Anesth Analg*. 2011;113:390-397.
12. Velayudhan A, Bellingham G, Morley-Forster P. Opioid-induced hyperalgesia. *Cont Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2014;14:125-129.
13. Koppert W, Ihmsen H, Korber N, et al. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain*. 2005;118:15-22.
14. Marco M, Stefano P, Roberto AI, et al. Low-dose buprenorphine infusion to prevent postoperative hyperalgesia in patients undergoing major lung surgery and remifentanil infusion: a double-blind, randomized, active-controlled trial. *Br J Anaesth*. 2017;119:792-802.
15. Comelon M, Raeder J, Stubhaug A, Nielsen CS, Draegni T, Lenz H. Gradual withdrawal of remifentanil infusion may prevent opioid-induced hyperalgesia. *Br J Anaesth*. 2016;116(4):524-530
16. Compton P, Charuvastra VC, Ling W. Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: effect of long-acting maintenance agent. *Drug Alcohol Depend*. 2001;63(2):139-146.
17. Chu LF, Clark DJ, Angst MS. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J Pain*. 2006;7(1):43-48.

Este trabalho da WFSA está licenciado sob uma Licença Internacional Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0. Para ver esta licença, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>