

## HIPERALGESIA INDUZIDA POR OPIOIDES

SCHEILLA THAIS CAVALHEIRO<sup>1</sup>, JULIANA DA SILVA BONFANTE<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente do Curso de Medicina Veterinária no Centro Universitário Fundação de Ensino Octávio Bastos

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina Veterinária no Centro Universitário Fundação de Ensino Octávio Bastos

### RESUMO

Atualmente existe uma conscientização da presença iminente da dor e de suas consequências negativas para o estado geral da saúde e o bem-estar. Os opioides são fármacos indispensáveis no combate a dor. No entanto, com informações e estudos atuais, certificou-se que a administração de opioides, principalmente de forma crônica ou em altas doses, pode levar a uma reação chamada hiperalgisia induzida por opioides (HIO). Uma consequência paradoxal, sendo que o intuito da utilização desses fármacos são a de justamente cessar a dor e não uma maior sensibilidade após o uso do fármaco.

**PALAVRAS-CHAVE:** Animais, dor, hiperalgisia, opióides.

### INTRODUÇÃO

Antigamente acreditava-se que os animais não sentiam dor ou que sentiam diferente dos humanos. Consequente a esse conceito, era proposto que esse quadro fosse benéfico aos animais, pois limitava seus movimentos e assim precava complicações futuras. Hoje existe um melhor entendimento de como a dor se desenvolve e é propagada, tornando seu controle uma abordagem clínica muito importante para o bem-estar nos animais (LORENA; LUNA, CORRENTE, 2014).

A dor é um mecanismo de defesa que, quando não tratada, pode provocar hiperalgisia e sofrimento permanente (PENNING, 1996). A Sociedade Americana de Dor e a Agência Americana de Pesquisa e Qualidade em Saúde, descrevem a dor como o quinto sinal vital (SOUSA, 2002), devendo sua presença ser registrada junto com a temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória, sendo que estes últimos são os quatro sinais vitais primários, fundamentais da hemodinâmica (SILVA, 2010). Pulz (2005), descreve que os processos dolorosos acarretam uma série de alterações fisiológicas que podem ser gravemente deletérias, como a diminuição da ingestão de água e alimentos resultando em perda de peso, perda proteica e até desidratação.

O componente fisiológico da dor é chamado nocicepção, que consiste em transdução, transmissão e modulação de sinais neurais gerados em resposta a um estímulo nocivo externo (TRANQUILLI; GRIMM, LAMONT, 2005). Esse termo nocicepção é associado ao reconhecimento de sinais dolorosos pelo sistema nervoso, que formulam informações relacionadas à lesão (KLAUMANN; WOUK, SILLAS, 2008). Piserá (2005), descreve que o primeiro processo da nocicepção é a decodificação de sensações mecânica, térmica e química em impulsos elétricos por terminais nervosos especializados denominados nociceptores. Os nociceptores são terminações nervosas livres dos neurônios de primeira ordem, cuja função é preservar a homeostasia tecidual. São captados pelos nociceptores os estímulos gerados, conduzidos por fibras aferentes, interneurônios na medula espinhal, chegando ao hipotálamo, córtex cerebral e sistema límbico, onde ocorre o reconhecimento da dor, determinando sua intensidade e localização (ROSA; MASSONE, 2005).

Independente dos avanços, a dificuldade em identificar um quadro doloroso, a falta de conhecimento em relação ao uso correto dos analgésicos e o medo dos efeitos divergentes dos fármacos, favorecem para que as técnicas analgésicas sejam feitas de forma equivocada ou simplesmente deixadas de lado (LORENA; LUNA, CORRENTE, 2014).

A classe dos opióides, adjunto com os anestésicos locais e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são a linha de frente na prática da clínica veterinária no combate à dor, pois se ligam reversivelmente a receptores específicos, bloqueando assim a transmissão dos estímulos nocivos até os centros superiores, alterando a nocicepção e a percepção da dor (TRANQUILLI; THURMON, GRIM, 2013). De acordo com Fantoni e Cortopassi (2010), a terapia com opioides deve ser empregada, juntamente com os AINEs, em pacientes com dores consideradas moderadas ou intensas, variando apenas a eficácia analgésica do fármaco em relação à intensidade do quadro.

Os efeitos adversos dos opioides são bastante considerados, todavia são incomuns em cães e gatos. Inúmeros fatores influenciam na ocorrência, entre eles podemos citar o agente farmacológico utilizado, a presença de dor ou não (FANTONI; GAROFALO, 2012). Os efeitos adversos mais conhecidos são a sedação, náusea, êmese, depressão respiratória, retenção urinária, entre outros.

São João da Boa Vista, setembro de 2019

Além desses já conhecidos, outra consequência do uso dos opioides, por vezes incorretos (sobredosagem, subdosagem) ou de forma crônica, é a Hiperalgia Induzida por Opioides (HIO), um resultado paradoxal, já que o intuito da utilização dessa classe de fármacos é justamente a ausência de dor e não uma maior sensibilidade à dor após o uso do fármaco (ANGST; CLARK, 2006). Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão de literatura sobre a hiperalgia induzida por opioides e destacar a importância do uso correto desses fármacos.

## REVISÃO DE LITERATURA

Os opioides são os mais antigos fármacos analgésicos conhecidos, visto que sua utilização foi descrita há mais de 2.300 anos (ALEIXO; TUDURY, 2005). São satisfatórios de modo geral no controle da dor, sendo aguda ou crônica e são frequentemente utilizados para o controle da dor de grau moderado a intenso. Agindo por ligação reversível a receptores específicos localizados no sistema nervoso central (SNC) e na medula espinhal, modulando a atividade sensitiva, motora e psíquica (FRAGATA; IMAGAWA, 2008). Reduzem a resposta algica na manipulação cirúrgica e a concentração de anestésico desejado durante o procedimento cirúrgico (VALADÃO et al., 2002).

Os opioides produzem sua ação analgésica através da afinidade que possuem por receptores específicos distribuídos por todo o corpo (ANDRADE; CASSU, 2008; ALEIXO; TUDURY, 2005). Os receptores de maior efeito são  $\mu$  e o  $\kappa$ . A excitação proveniente da utilização de um opioide em doses altas é devido à ligação do receptor  $\sigma$  e os efeitos do receptor  $\delta$  (CALOIRO, 2008). Aleixo e Tudury (2005), relatam que o efeito de um opioide depende da afinidade que ele possui pelo receptor endógeno específico e, conseqüentemente, os que possuem afinidade para diferentes receptores causam diferentes efeitos clínicos.

O efeito analgésico dos opioides é moderadamente mediado na medula espinhal pelas vias descendentes inibitórias noradrenérgica e serotoninérgica. Sua ativação dos receptores espinhais  $\alpha$ -2-adrenérgicos e neurotransmissores liberados pelos neurônios noradrenérgicos possivelmente seja responsável pela modulação da transmissão nociceptiva aferente, resultando nas propriedades antinociceptivas dos opioides (CASSU; LUNA, 2003).

De acordo com Leal et al (2010), a hiperalgia está relacionada à sensibilização central, com redução do limiar da dor, expansão do campo reativo e aumento da resposta a estímulos dolorosos. A efetividade analgésica do fármaco diminui ao longo do tempo, não havendo melhora do quadro mesmo com alta dosagem, assim constatando um aumento na intensidade da dor. A extensão da resposta a um impulso nociceptivo sendo que no quadro hiperálgico o estímulo não doloroso torna-se nocivo (alodinia) enquanto o estímulo doloroso aumenta de intensidade (TRANQUILLI; THURMON, GRIM, 2013; KOPPERT, 2007). Fundamentando a observação de que os opioides podem modular os sistemas de ativação e inibição da dor, essa hipersensibilidade dolorosa pode ser atribuída à relativa predominância de mecanismos prónociceptivos. Alguns mecanismos são sugeridos como vias responsáveis pela Hiperalgia Induzida por Opioides, como dessensibilização aguda de receptores pelo desacoplamento da proteína G dos receptores opióides e ativação do sistema de receptores N-metil-D-aspartato (ANGST; CLARK, 2006).

Segundo Vanderah et al (2001), após a administração de opioide, é observado um aumento das dinorfinas no corno dorsal da medula espinhal. Ainda que as dinorfinas sejam originalmente identificadas como agonistas endógenos  $\kappa$  e portar como agentes endógenos antinociceptivos, sob certas condições, este peptídeo tem uma atividade não opioide significativa. Apesar de não estar completamente elucidado o mecanismo em que o aumento da expressão da dinorfina seja responsável pelo agravamento da dor, existem indícios de que a ação não opioide das dinorfinas promovam a liberação de neurotransmissores excitatórios a partir de neurônios aferentes primários (FADEN, 1992).

Lee et al (2011), descrevem que a HIO é um processo prónociceptivo auxiliado pelo aumento da síntese de neuropeptídeos excitatórios liberados no estímulo nociceptivo periférico. O aumento da atividade do peptídeo excitatório colecistoquinina (CCK) na porção ventromedial da medula rostral ativa vias que aumentam a síntese de dinorfinas espinhais e, conseqüentemente, os sinais nociceptivos a nível de medula espinhal.

Outro mecanismo responsável pela HIO, sendo o mais importante (LEE, et al, 2011), é através dos receptores NMDA que têm um fundamental papel na normalização de estímulos nociceptivos e no aumento do glutamato, considerado um dos maiores neurotransmissores excitatórios, envolvidos na sinalização da transmissão nociceptiva no corno dorsal da medula espinhal (LEAL et al, 2010).

Segundo Koppert (2007), o glutamato liberado por fibras aferentes primárias em resposta a dor aguda e estimulações nocivas persistentes, atua em receptores NMDA. Diante da alta e persistente estimulação, ocorre a amplificação e prolongamento das respostas dos neurônios localizados no corno

dorsal. Esse aumento de atividade é resultado da ativação de receptores glutamérgicos do tipo NMDA. Várias alterações intracelulares associadas com a ativação do receptor NMDA são essenciais para o desenvolvimento da hipersensibilização central como, por exemplo, o influxo de cálcio nos neurônios, via canais associados com o receptor NMDA (MARTINS, 2014). A apropriação de receptores opioides por um ligante exógeno, inicia a ativação da proteína quinase C (PKC) que está envolvida em eventos de transdução de sinais, respondendo a estímulos específicos hormonais e neuronais sendo mediada através das proteínas G que se liga ao receptor. Com essa reação da PKC, o magnésio (Mg) que bloqueia o receptor NMDA é removido, fazendo com que quantidades de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, adentrem permitindo o bloqueio NMDA, fazendo com que a abertura de canais de  $Ca^{2+}$ , aconteça. Com a elevação dos níveis de  $Ca^{2+}$  intracelulares, as vesículas que excretam os neurotransmissores são formadas com mais facilidade, permitindo a continuidade da transmissão do estímulo doloroso (MARTINS, 2014).

O estímulo de células da glia, mediadas por receptores Toll-like 4 (TRL4), é também uma resposta a administração de opióides exógenos. Como consequência dessa ativação, neurotransmissores excitatórios são liberados, intensificando os sinais prónociceptivos (LEAL et al, 2010).

Os métodos para tratamento da HIO devem ser baseados na compreensão dos mecanismos de ação envolvidos no problema. Diversos fármacos de diferentes classes têm sido usados na tentativa de se compreender os variados mecanismos causados na hiperalgesia. Dentre eles, os antagonistas dos receptores NMDA são ferramentas indispensáveis ao combate da HIO. Ao antagonizar os receptores NMDA, fármacos como a cetamina, impedem a ligação do glutamato nos receptores, impedindo o envio de sinais prónociceptivos pela medula espinhal (LEE, et al, 2011).

Dupen, Shen e Ersek (2003), informam que os inibidores da COX-2 tem um papel importante na recepção do glutamato no corno dorsal da medula espinhal, além de interagir com os receptores NMDA. Agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos podem modular a HIO, regulando a expressão de receptores NMDA (KOPPERT, 2007). Os receptores TRL4 têm um papel importante na ativação de células da glia pelos opióides e o bloqueio desses receptores pode ser uma arma no controle de HIO. Um promissor antagonista TRL4 é a naloxona, um antagonista seletivo de receptores  $\mu$  ( $\mu$ ), amplamente usados para reverter os efeitos de sobredosagem com opióides, impedindo liberação de neurotransmissores excitatórios pelas células da glia além de manter a atividade analgésica dos receptores  $\mu$  ( $\mu$ ) (MARTINS, 2014).

## CONCLUSÃO

A hiperalgesia induzida por opióides pode ser comprovada através do comportamento animal, medindo o limiar de dor e a potência antinociceptiva de um opióide ao longo do tempo. Na hiperalgesia, diversos mecanismos de ação são correlacionados, como, neurotransmissores, receptores-dinorfinas, receptores NMDA, entre outros. A hiperalgesia induzida por opióides é um importante efeito adverso relatado em diversos estudos. Seus mecanismos de ação são complexos e envolvem várias vias de ativação. Uma abordagem multimodal deve ser adotada para combater a HIO, abrangendo o maior espectro possível dos mecanismos relacionados. Apesar do envolvimento de vários fatores que levam a esse quadro, o diagnóstico na prática ainda é bastante falho, pois a detecção do quadro doloroso ainda é deficiente por parte do clínico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEIXO, G. A. S.; TUDURY, E. A. Utilização de opióides na analgesia de cães e gatos. **Veterinária Notícias**, Uberlândia, v.11, n.2, p.31-42, 2005.
- ANDRADE, S. F.; CASSU, R. N. Analgésicos. In: ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2008. Cap. 6, p.97-114.
- ANGST, M.; CLARK, D. Opioid-induced Hyperalgesia: **A Qualitative Systematic Review. Anesthesiology**, v. 104, p. 570-87, 2006.
- CALOIRO, C. B. **Comparação do efeito analgésico entre morfina, tramadol e buprenorfina em gatas submetidas a ovariectomia-histerectomia**. Rio de Janeiro, 2008.
- CASSU, R. N.; LUNA, S. P. L.. Tramadol. **MEDVEP – Revista Científica Veterinária de Pequenos Animais**. Curitiba, v.1, n.2, p.104-110, 2003.
- DUPEN, A.; SHEN, D.; ERSEK, M. Mechanisms of Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. **Pain Management Nursing**, v. 8, n.3, p. 113-121, Setembro 2007.
- FADEN, A. Dynorphin increases extracellular levels of excitatory amino acids in the brain through a non-opioid mechanism. **Journal of Neuroscience**, v. 12, n. 2, p. 425-429, Fevereiro, 1992.

- FANTONI, D.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2ª. ed. São Paulo: Roca, 2010.
- FANTONI, D.; GAROFALO, N. Fármacos Analgésicos Opioides. In: FANTONI, D. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. 1ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. Cap, 11, p. 109-128.
- FRAGATA, F. S.; IMAGAWA, V. I. **Analgesia na Terapia Intensiva**. In: SANTOS, M. M.; FRAGATA, F. S. **Emergência e Terapia Intensiva Veterinária em Pequenos Animais: Bases para o atendimento hospitalar**. 2.ed. São Paulo: Roca, 2008. Cap. 41, p.817-836.
- KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. **Patofisiologia da dor**. **Archives of Veterinary Science**, v.13, n.1, p.1-12, 2008.
- KOPPERT, W. Opioid-induced hyperalgesia - Pathophysiology and clinical relevance. **Acute Pain**, v. 9, p.21-34, Janeiro 2007.
- LEAL, P. D. C. Hiperalgésia Induzida por Opioides (HIO). **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 60, n.6, p. 639-649, Novembro-Dezembro 2010.
- LEE, M. et al, A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia. **Pain Physician**, v. 14, p. 145-161, 2011.
- LORENA, S. E.; LUNA, S. P. L. B. D. X.; CORRENTE, J. E. Current attitudes regarding the use of perioperative analgesics in dogs and cats by Brazilian veterinarians. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, p. 82-89, 2014.
- MARTINS, L. G. B. **Hiperalgésia Induzida por Opioides**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Trabalho de Conclusão de curso em Medicina Veterinária. Porto Alegre, 2014.
- PENNING, J. P. Pre-emptive analgesia: what does it mean to the clinical anaesthetist? [Editorial]. **Canadian Journal of Anaesthesia**. v.43, n.2, p.97-101, 1996.
- PISERA, D. Fisiologia da dor. In: **Dor Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. OTERO, P. E. São Paulo:Interbook, 2005. p. 30-74.
- PULZ, R. S. Avaliação da função renal de cães submetidos a administração de Flunixin Meglumine durante a anestesia geral. **Veterinária em Foco**. v.3, n.1, p.29-36, 2005.
- ROSA, A. L.; MASSONE, F. Avaliação algimétrica por estímulos nociceptivo térmico e pressórico em cães pré-tratados com levomepromazina, midazolam e quetamina associados ou não ao butorfanol ou buprenorfina. **Acta Cirurgia Brasileira**. v.20, n.1, p.39-45, 2005
- SILVA, C. R. A. **Métodos de aferição de pressão arterial em cães anestesiados com propofol e mantidos por halotano**. Teresina. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Medicina veterinária. Universidade Federal do Piauí, Piauí, 2010. 45p.
- SOUSA, F. A. E. F. Dor: o quinto sinal vital. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. v.10, n.3, p.446-447, maio/jun. 2002.
- TRANQUILI, W. J.; GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A. **Tratamento da dor para o clínico de pequenos animais**. 2.ed. São Paulo: Roca, 2005.
- TRANQUILLI, W.; THURMON, J.; GRIM, K. **Lumb & Jones: Anestesia e Analgesia Veterinária**. 4ª. ed. São Paulo: Roca, 2013.
- VALADÃO, C. A. A.; DUQUE, J. C.; FARIAS, A. Administração epidural de opioides em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.32, n.2, p.347-355, 2002.
- VANDERAH, T. et al. Mechanisms of Opioid-induced Pain and Antinociceptive Tolerance: **Descending Facilitation and Spinal Dynorphin**. **Pain**, v. 92, p. 5-9, Março 2001.