
Hiperalgia induzida pelos opióides

Introdução

A hiperalgia induzida pelos opióides (HIO) pode definir-se como um estado de sensibilização nociceptiva causada pela exposição aos opióides [1]. Caracteriza-se por uma resposta paradoxal em que um doente ao ser tratado com opióides para a dor pode tornar-se mais sensível à dor.

É um fenómeno conhecido pelo menos desde o século 19, quando em 1870 foi descrito por Albutt e em 1880 por Rossbach [2].

A verdadeira incidência da HIO é desconhecida devido à escassez de estudos e a dificuldades metodológicas. Os estudos que existem referem-se a três populações distintas:

toxicodependentes em tratamento de manutenção com metadona; doentes a quem foram administrados opióides no período perioperatório; voluntários saudáveis [2].

A HIO pode ocorrer em três situações distintas: com doses muito baixas de opióides; com doses de manutenção; com doses muito altas de opióides [1].

Os estudos realizados em ex-toxicodependentes em tratamento com metadona mostraram um aumento da sensibilidade específica à dor induzida pelo frio, mas não à dor por estímulos eléctricos, mecânicos ou calor [1]. Deste modo, pode não ser tanto a intensidade da dor, mas o carácter aversivo ou o incómodo da dor que se torna exagerado nestes doentes.

Em doentes que se mantiveram abstinentes por 6 meses a um ano houve uma maior tolerância à dor e diminuição da sensibilidade à dor em comparação com os que continuaram a usar opióides, o que sugere que a hiperalgia pode ser reversível, mas requer um período longo de abstinência [1].

Estudos realizados em doentes agudamente expostos a opióides intra-operatóriamente, remifentanilo EV ou fentanilo intratecal, mostraram resultados contraditórios. Uns mostraram aumento da dor pós-operatória, apesar do aumento da administração de opióides nessa fase, enquanto outros não mostraram esse aumento da dor. No entanto, nos estudos negativos

usaram-se doses menores do que nos outros, o que pode explicar a diferença, sugerindo que a HIO depende da dose [1].

Os estudos com voluntários saudáveis, mostraram hiperalgia com infusões de remifentanilo de 30 a 100 minutos. A hiperalgia observou-se até 4 horas após a exposição ao remifentanilo ter terminado, mas no dia seguinte tinha desaparecido [1].

Fisiopatologia

Os mecanismos responsáveis pela HIO estão em estudo. De facto, há ainda um debate sobre a existência da HIO, embora haja um crescente número de dados que parecem indicar que é uma entidade clínica real.

A HIO parece ser neurobiologicamente multifactorial, isto é, os seus mecanismos são diversos e têm lugar em múltiplas localizações ao longo do sistema nervoso central e periférico. Com o tempo, parece que os sistemas neurobiológicos, que no início respondiam aos opióides e produziam analgesia, mudam de forma a aumentarem a nocicepção [2].

Um mecanismo proposto para o desenvolvimento da HIO envolve o sistema glutaminérgico central. Neste sistema o neurotransmissor excitatório N-metil-D aspartato (NMDA) pode desempenhar um papel central no desenvolvimento da HIO. Este mecanismo mediado pelo NMDA por via do sistema central glutaminérgico pode explicar parcialmente o desenvolvimento da HIO [2]. A naloxona não reverte a HIO em voluntários saudáveis brevemente expostos ao remifentanilo [3].

As dinorfinas espinais também podem desempenhar um papel na HIO, visto que os seus níveis estão aumentados com a infusão contínua de agonistas do receptor μ [4]. Estes níveis aumentados levam à libertação de neuropeptídeos excitatórios espinais, como o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina dos aferentes primários. Portanto, a HIO é um processo pro-nociceptivo facilitado pelo aumento da síntese e libertação de neuropeptídeos excitatórios causando estimulação nociceptiva periférica [4].

Outro mecanismo proposto para a HIO é a activação das vias descendentes da dor da medula ventro-medial rostral que faz com que certos neurónios respondam de modo particular. A sua actividade pode facilitar o processamento nociceptivo espinal. Além disso, a lesão das vias descendentes medulares (funículo dorsal lateral) impede o aumento dos neuropeptídeos excetatórios [5]. A diminuição da recaptção de neurotransmissores aumentando certos aspectos das vias da dor e também factores genéticos individuais, podem desempenhar um papel na fisiopatologia da HIO.

No caso da morfina, a acumulação de M3G com a sua acção tóxica neuroexcitatória pode estar implicada.

A fisiopatologia da HIO é, portanto, complexa e a sua compreensão requer ainda muita investigação.

Diagnóstico

Não existe ainda um conjunto de critérios bem definido para o diagnóstico da HIO, embora haja tentativas de os estabelecer.

A dor é generalizada, difusa e mal definida, e não no local da doença ou lesão, apesar do aumento da dose do opióide, desde que o aumento da dor não seja explicado pelo agravamento da doença subjacente, o que deve ser sempre excluído. Pode haver alodinia. Pode acompanhar-se de outras manifestações de toxicidade como mioclonias, delirium ou convulsões.

A HIO deve suspeitar-se quando há um aumento da dor com o aumento da dose do opióide. No entanto, o uso do opióide não tem necessariamente de ser crónico, podendo ocorrer em cursos curtos, mesmo em contexto perioperatório, embora nestas situações haja dúvidas quanto ao diagnóstico podendo haver, por exemplo, tolerância ou privação agudas [2].

Eisenberg et al [5] sugeriram critérios para o diagnóstico de HIO:

- Aumento da intensidade da dor durante o tratamento com opióides.
- Ausência de evidência de progressão da doença subjacente.

- Ausência de evidência de abstinência clínica ou farmacológica do opióide (i.e., sintomas e sinais de abstinência dos opióides; aumento da dor como resultado de um efeito de fim de uma dose prévia de opióide).
- Ausência de evidência de tolerância ao opióide: testada clinicamente pela diminuição da dor em resposta a uma dose de resgate adequada.
- Diminuição da intensidade da dor em resposta a uma diminuição da dose do opióide (a redução deve ser gradual para evitar uma síndrome de abstinência).
- Ausência de evidência de comportamento adictivo.

Diagnóstico diferencial

A HIO pode confundir-se com a tolerância aos opióides. A tolerância define-se como a diminuição da eficácia do fármaco com o tempo. Há uma dessensibilização das vias nociceptivas aos opióides. No entanto, o aumento da dose permite retomar o controlo da dor, enquanto na HIO o aumento da dose não controla a dor. Pode haver um aumento paradoxal da dor com a HIO ao longo do tempo. A privação de opióides pode também simular a HIO porque pode haver mialgias, cólicas, dor abdominal e hiperestesia. No entanto, a cessação abrupta dos opióides pode indicar o diagnóstico. Os comportamentos decorrentes do abuso de opióides ou de toxicodependência podem também confundir o diagnóstico de HIO [2].

Tratamento

Se inicialmente houver dúvidas de que a ausência de resposta se deve a tolerância, pode-se aumentar a dose e observar a resposta.

Uma opção é reduzir a dose do opióide parcial ou completamente. Esta atitude requer uma boa relação com o doente para o fazer compreender esta acção que parece ser contraditória, visto que a dor está mais intensa e se propõe retirar o analgésico. O processo pode ser longo porque

a hiperalgesia pode manter-se até uma certa dose do opióide ser atingida. O suporte dos doentes é importante, nomeadamente, o apoio psicológico.

Outra opção é mudar para outro opióide (ver Opióides em Congresso 2018, neste blog). Pode também tentar-se reduzir o opióide com não-opióides, adjuvantes, técnicas anestésicas, etc.

Os antagonistas NMDA, como a cetamina, podem modular a HIO, embora não haja estudos científicos de boa qualidade. A metadona que, além de ser um opióide, é também um antagonista do receptor NMDA pode ter um papel relevante nesta situação [3].

A buprenorfina, agonista dos receptores μ e antagonista dos receptores κ , parece ter propriedades anti-hiperálgicas [2]. Uma explicação é a de que a dinorfina espinal, que é um agonista dos receptores κ , aumenta durante a administração de opióides e a buprenorfina, sendo um antagonista destes receptores pode bloquear o seu efeito [5].

Deve corrigir-se uma eventual hipomagnesemia.

Referências

1. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain* 2008;24:479-496.
2. Yi P, Pryzbylkowski P. Opioid Induced Hyperalgesia. *Pain Med* 2015;16:S32–S36.
3. Bannister K. Opioid-induced hyperalgesia: where are we now? *Curr Opin Support Palliat Care* 2015; 9:116–121.
4. Silverman SM. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician* 2009;12:679-684.
5. Eisenberg E, Suzan E, Pud D. Opioid-induced hyperalgesia (OIH): a real clinical problem or just an experimental phenomenon? *J Pain Symptom Manage* 2015;49:632-636.