

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO EM MEDICINA VETERINÁRIA

HIPERALGESIA INDUZIDA POR OPIOIDES

LUIZ GILBERTO BARBOSA MARTINS

PORTO ALEGRE

2014/1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO EM MEDICINA VETERINÁRIA

HIPERALGESIA INDUZIDA POR OPIOIDES

Luiz Gilberto Barbosa Martins

**Monografia apresentada como requisito parcial
para a Graduação em Medicina Veterinária**

Orientador: Carlos Afonso de Castro Beck

Co-orientador: Giordano Gianotti

PORTO ALEGRE

JULHO DE 2014/1

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à minha família. Agradeço a todos que passaram pelo meu caminho durante esses anos, me propiciando oportunidades ou deixando qualquer forma de conhecimento. Muito Obrigado.

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE: Anti-inflamatório não esteroideal

AMPc: Adenosina monofosfato cíclico

CCK: Colecistocinina

CGPR: Peptídeo relacionado ao gene da calcitocina

COX-2: Ciclooxygenase 2

GABA: Ácido gama-aminobutírico

HIO: Hiperalgisia induzida por opioides

NMDA: N-metil-D-aspartato

ORL-1: Opioid Receptor-like 1

PKC: Proteína quinase C

SNC: Sistema nervoso central

TRL4: Receptor Toll-like 4

RESUMO

Os opioides são, ainda hoje, os principais fármacos no combate à dor. Entretanto, com as informações de estudos mais recentes, verificou-se que a administração de opioides, principalmente de forma crônica e/ou em altas doses, pode levar a uma reação chamada hiperalgesia induzida por opioides (HIO), sendo muitas vezes confundida com a tolerância. A quantidade de novas publicações científicas sobre o assunto expandiu muito, sugerindo que os mecanismos de ativação do quadro envolvem o sistema glutaminérgico central, dinorfinas espinhais, mecanismos genéticos, aumento da resposta nociceptiva, entre outros.

Palavras-chave: hiperalgesia, alodinia, opioides, tolerância, controle da dor

ABSTRACT

Opioids are still the main drugs to combat pain. However, with the information of the latest studies, it was found that the administration of opioids, especially chronic and / or high doses, may lead to a reaction called opioid-induced hyperalgesia (OIH), which is often confused with tolerance. The amount of new scientific publications on the subject greatly expanded, suggesting that the mechanisms of activation of the condition involves the central glutaminergic system, spinal dynorphins, genetic mechanisms, increased nociceptive response, among others.

Keyword: hyperalgesia, allodynia, opioids, tolerance, pain management

SUMÁRIO

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 8 |
| 2 | OPIOIDES | 9 |
| 2.1 | Mecanismos de ação dos opioides | 10 |
| 3 | HIPERALGESIA INDUZIDA POR OPIOIDES | 12 |
| 3.1 | Tolerância versus Hiperalgisia | 12 |
| 3.2 | Mecanismos que causam a hiperalgisia induzida por opioides | 14 |
| 3.2.1 | Aumento das dinorfinas | 14 |
| 3.2.2 | Ativação de receptores NMDA e o sistema glutaminérgico central | 15 |
| 3.2.3 | Facilitação descendente | 15 |
| 3.2.4 | Peptídeos antiopióides | 16 |
| 3.2.5 | Outros mecanismos | 16 |
| 4 | FATORES RELACIONADOS À HIPERALGESIA INDUZIDA POR OPIOIDES | 17 |
| 4.1 | Dose | 17 |
| 4.2 | Duração do Tratamento | 17 |
| 4.3 | Tipo de Opióide | 18 |
| 5 | TRATAMENTO E PREVENÇÃO | 19 |
| 5.1 | Antagonistas de receptores NMDA | 20 |
| 5.2 | Inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2) | 20 |
| 5.3 | Agonistas α_2-adrenérgicos | 20 |
| 5.4 | Rotação de opioides | 21 |
| 5.5 | Outros tratamentos | 21 |
| 6 | CONCLUSÃO | 22 |
| 7 | REFERÊNCIAS | 23 |

1 INTRODUÇÃO

Historicamente, pensava-se que os animais não sentiam dor ou que eles a sentiam diferentemente dos humanos. Em decorrência desse conceito, era proposto que esse quadro, após procedimentos cirúrgicos, era benéfico aos animais pois limitava seus movimentos, logo prevenia complicações futuras. Hoje existe um melhor entendimento de como a dor se desenvolve e é perpetuada, tornando seu controle uma abordagem clínica muito importante para o bem-estar dos animais (HELLYER et al, 2007).

Apesar dos avanços, a dificuldade em reconhecer um quadro doloroso, a falta de conhecimento acerca do uso correto dos analgésicos e o medo dos efeitos adversos das drogas contribuem como fatores para que as técnicas analgésicas sejam feitas de forma equivocada ou simplesmente deixadas de lado (LORENA et al, 2014).

A classe dos opioides, juntamente com os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os anestésicos locais, são a linha de frente no combate à dor na prática da clínica veterinária (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 algico.

Os efeitos adversos dos opioides são bem conhecidos e estudados, porém são incomuns em cães e gatos. Diversos fatores influem na ocorrência, entre eles podemos citar o agente farmacológico empregado, a espécie animal, o momento da aplicação, o número de aplicações e, principalmente, a presença (ou não) de dor (FANTONI; GAROFALO, 2012). Os principais efeitos adversos conhecidos são a sedação, êmese, náusea, depressão respiratória, retenção urinária, entre outros. Entretanto, além desses já conhecidos, outra consequência do uso dos opioides, por vezes incorreto (subdosagem, sobredosagem) ou de forma crônica, é a Hiperalgisia Induzida por Opioides (HIO) (ANGST; CLARK, 2006), um resultado paradoxal, dado 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.

Este trabalho tem como objetivo descrever a classe farmacológica dos opioides, caracterizar a hiperalgisia induzida por opioides como um efeito adverso importante a partir de fatores extrínsecos e intrínsecos ao animal que levam a esse fenômeno, descrever os mecanismos de ação e propor medidas para prevenção e tratamento da HIO.

2 OPIOIDES

Derivado do líquido extraído das sementes maduras da papoula (*Papaver somniferum*), o ópio é utilizado no combate da dor há séculos, porém somente em 1806 que Frederick Sertürner, um farmacêutico alemão, isolou uma substância pura do ópio, denominando-a “morfina” (SPINOZA; GÓRNIK; BERNARDI, 2002). Ao longo do tempo, com o avanço de novas tecnologias, novas substâncias foram isoladas e purificadas, sendo que hoje em dia conhecemos mais de 20 componentes ativos. Esses alcaloides naturais purificados são chamados de opiáceos, porém termo foi generalizado para as diversas substâncias semissintéticas e sintéticas que foram desenvolvidas com o passar dos anos (TRANQUILLI; THURMON; GRIM, 2013).

A classe dos opioides pode ser dividida quanto à sua derivação química e pelo tipo de ligação aos receptores opioides. Eles podem ser derivados naturais, semissintéticos ou sintéticos (essa última classe ainda pode ser subdividida em derivados da difenilpropilamina, derivados da fenilpiperidina e morfínicos). Quanto ao tipo de ligação nos receptores, os opiáceos podem ser classificados como agonistas plenos, agonistas parciais, agonistas-antagonistas e antagonistas (FANTONI; GAROFALO, 2012).

Atualmente, segundo Muir et al (2007), os opioides são amplamente empregados na medicina veterinária, apresentando uma diversa gama de aplicações na prática clínica e cirúrgica, seja em quadros de aguda (animais submetidos a processos cirúrgicos), seja em animais apresentando dor crônica (pacientes oncológicos que requerem tratamentos longos).

Apesar do papel dos peptídeos opioides endógenos ser semelhante entre as espécies domésticas, a distribuição e localização dos receptores opioides entre as espécies diferem, conseqüentemente os efeitos e respostas às diversas drogas opioides também (CUNNINGHAM; ELLIOT; LEES, 2010). Em cães, é conhecido o efeito emético causado pela morfina (MUIR et al, 2007). Em gatos, disforia e efeitos no sistema nervoso central podem ser vistos, entretanto esses quadros estão associados somente com altas doses (PAPICH, 2000). Os equinos, ao contrário dos felinos, apresentam excitação e mudanças de comportamento com baixas doses – particularmente com agonistas μ (CLUTON, 2010). Em suínos, doses altas são necessárias para atingir uma boa analgesia, entretanto não há relatos de mudanças de comportamento em animais submetidos a tais doses (CUNNINGHAM; ELLIOT; LEES, 2010).

2.1 Mecanismos de ação dos opioides

Os opioides agem mimetizando os peptídeos opioides endógenos (pequenas moléculas produzidas no sistema nervoso central e em glândulas como hipófise e suprarrenal) e ligando-se aos receptores que são comumente representados pelas letras gregas μ (mu), κ (kappa) e δ (delta) (MUIR et al, 2007). Recentemente outro receptor, denominado receptor ORL-1 (Opioid Receptor-like 1), foi descoberto porém ainda não há muitas informações sobre seu significado funcional, apesar do seu conhecido efeito pronoceptivo (TRANQUILLI; THURMON; GRIM, 2013).

Os principais receptores (μ , κ e δ) ainda se dividem em diversos subtipos: μ (μ_1 , μ_2 e μ_3), κ (κ_{1a} , κ_{1b} , κ_2 , κ_3) e δ (δ_1 e δ_2). Os receptores μ parecem ser os principais responsáveis pelos efeitos opioides, incluindo os efeitos adversos. Os receptores δ não tem uma eficácia analgésica tão potente quanto os receptores μ porém seus efeitos podem modular as funções nociceptivas dos receptores μ . Já os receptores κ agem em diversos locais do sistema nervoso central e periférico, dificultando a diferenciação de competência nos efeitos analgésicos produzidos pelos receptores κ e μ (FANTONI; CORTOPASSI, 2010).

Os ligantes endógenos são derivados de polipeptídeos distintos e podem ser classificados como β -endorfinas, dinorfinas e encefalinas (FANTONI; GAROFALO, 2012). Essas moléculas têm estrutura molecular parecida, não agonizando os receptores de forma exclusiva (Figura 1). Embora não se conheça muito bem o papel fisiológico desses peptídeos, sabe-se que eles agem como neurotransmissores, neuromoduladores e, por vezes, como neuro-hormônios e que nenhum deles é ligante dos receptores nociceptina (SPINOZA; GÓRNIK; BERNARDI, 2002)

| Peptídeos | Receptor | | | |
|-------------------------------------|---------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | μ (mi) | κ (kappa) | σ (sigma) | δ (delta) |
| β-endorfina | +++ | +++ | +++ | — |
| encefalina | + | — | +++ | — |
| dinorfina | ++ | +++ | + | — |

Afinidade pelo receptor: (+) discreta; (++) moderada; (+++) grande.

Figura 1: Afinidade dos peptídeos endógenos pelos receptores opioides. (SPINOZA, 2002)

A ação dos opioides, endógenos ou exógenos, provocam a hiperpolarização, inibição da deflagração do potencial de ação e inibição pré-sináptica da liberação de neurotransmissores, além da despolarização de alguns neurônios por efeito indireto pela supressão de uma via inibitória.

Os receptores opioides estão classificados entre os grandes receptores de membrana ligados às proteínas G, sendo responsáveis pela modulação das atividades das células nervosas. Quando o receptor sofre a ação de um ligante, na porção pré-sináptica dos neurônios, a ativação das proteínas G causa a diminuição do influxo de íons cálcio (Ca^{2+}), ocasionando a diminuição na liberação de neurotransmissores das fibras aferentes primárias no corno dorsal da medula espinhal, através do bloqueio na formação de vesículas excretoras de neurotransmissores que são reguladas pelo cálcio intracelular. Esse processo fisiológico bloqueia, por fim, a transmissão sináptica e o influxo nociceptivo. Na região pós-sináptica, a saída do íon potássio (K^+) induz a hiperpolarização dos neurônios espinhais. Com a hiperpolarização, o limiar excitatório da célula aumenta, exigindo estímulos nervosos maiores para a propagação do sinal nociceptivo e inibindo a condução sináptica ascendente. Outra ação, também modulada pelo K^+ , é a indução das vias antinociceptivas supraespinhais descendentes, localizadas na substância cinza periaquedutal. Os receptores μ ativam os canais de K^+ dependentes de voltagem nas terminações nervosas pré-sinápticas dos neurônios gabaérgicos, inibindo a liberação do ácido gama-aminobutírico (GABA) na fenda sináptica (TRANQUILLI, THURMON e GRIM, 2013).

3 HIPERALGESIA INDUZIDA POR OPIOIDES

Os opioides são, ainda hoje, um dos principais artificios que dispomos para o tratamento da dor moderada à severa. Apesar dos conhecidos efeitos adversos, alguns estudos sugerem que o uso desses fármacos causa um outro problema, comumente chamado de hiperalgesia induzida por opioides. Algo paradoxal, pois uma terapia que visa o alívio da dor pode trazer ao paciente uma sensibilidade maior ao estímulo nocivo e, potencialmente, pode agravar uma dor pré-existente (PASERO; MCCAFFERY, 2012).

Baseando-se na observação que os opioides podem modular os sistemas de ativação e inibição da dor, essa hipersensibilidade dolorosa tem sido atribuída à relativa predominância de mecanismos pronociceptivos. Dessensibilização aguda de receptores pelo desacoplamento da proteína G dos receptores opióides, ativação do sistema de receptores N-metil-D-aspartato, entre outros mecanismos são sugeridos como vias responsáveis pela HIO (ANGST; CLARK, 2006).

3.1 Tolerância versus hiperalgesia

Para o entendimento da HIO, uma importante diferenciação conceitual deve ser feita entre tolerância e hiperalgesia.

A tolerância, como conceitua Spinoza, Górnjak e Bernardi (2012), é uma hiporeatividade resultante de uma exposição prévia ao medicamento, o qual causa alterações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas, promovendo, com o decorrer do tempo, uma resposta fisiológica menor. Chang, Chen e Mao (2007), qualifica a tolerância como um fenômeno em que a exposição contínua a um opioides resulta na diminuição do efeito do medicamento ou na necessidade de uma dose maior para o mesmo efeito. Esse fenômeno está associado à dessensibilização da via nociceptiva, onde os receptores de proteína G perdem a capacidade de reduzir o AMPc intracelular (diminuindo o influxo de sódio e cálcio na célula neural), além de ocorrer a redução na membrana celular desses receptores por uma maior internalização dos mesmos (LEAL et al, 2010).

A tolerância também pode ser dividida por diferentes aspectos (CHANG; CHEN; MAO, 2007):

a) Tolerância Inata

Caracteriza-se pela sensibilidade determinada geneticamente a um opioide observada durante a primeira administração. Esse tipo de tolerância provavelmente está relacionado

a diversas alterações genéticas causadas por polimorfismos de genes responsáveis pela expressão de estruturas que interagem com os opioides e tem influência em seus efeitos.

O polimorfismo A188G nos receptores μ altera a capacidade de ligação e transdução do sinal pelo receptor ao triplicar a afinidade pelas β -endorfinas e modificar a resposta a diversos opioides (GONG et al, 2014; COLLIER et al, 2009). O gene CYP2D2 codifica uma enzima de mesmo nome que está envolvida no metabolismo de mais de 25% dos fármacos existentes, incluindo os opioides (WESMILLER et al, 2013). Essa enzima é altamente polimórfica e alterações em sua disponibilidade estão relacionadas à eficácia e toxicidade (LEPPERT, 2011). O P-gp, uma importante bomba de efluxo de diversas drogas - entre elas os opioides - localizada em vários tecidos (intestino, rim, fígado e barreira hematoencefálica), está relacionado rs1045642, um polimorfismo que altera a penetração, biodisponibilidade e eliminação desses fármacos (GONG et al, 2014).

b) Tolerância Adquirida

A tolerância adquirida pode ser subdividida em tolerância farmacocinética, farmacodinâmica e aprendida. A tolerância farmacodinâmica são as mudanças adaptativas que ocorrem dentro de um sistema afetado pelos opioides, como a diferença de densidade ou dessensibilização de receptores opioides diminuindo, assim, a resposta a uma determinada concentração do medicamento. A tolerância farmacocinética refere-se à distribuição ou metabolismo do opióide depois de sucessivas aplicações da droga que resultam em na redução da concentração do fármaco na corrente sanguínea ou nos locais de ação. A tolerância aprendida é a redução dos efeitos opioides como resultado de um mecanismo aprendido pelo organismo. Um tipo de tolerância aprendida é o que chamamos de tolerância associada ou condicionada, onde um mecanismo é desenvolvido quando as condições ambientais são constantemente vinculadas à administração da droga. Quando o fármaco afeta a homeostase causando sedação ou diminuição da motilidade gástrica, existe um reflexo de adaptação para restaurar a homeostase, prevenindo a completa manifestação dos efeitos da droga. Entretanto, se o opióide for administrado sob circunstâncias diferentes, seu efeito é potencializado e a tolerância é reduzida.

A hiperalgesia é o aumento da resposta a um impulso considerado 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)

De acordo com LEAL, et al (2010), a hiperalgesia associa-se à sensibilização central, com redução no limiar da dor, expansão do campo reativo e aumento da resposta a estímulos dolorosos. A eficácia analgésica do fármaco diminui ao longo do tempo, não havendo melhora do quadro com o aumento da dose, e observa-se também uma intensificação da dor.

Essa diferença pode ser exemplificada no gráfico abaixo:

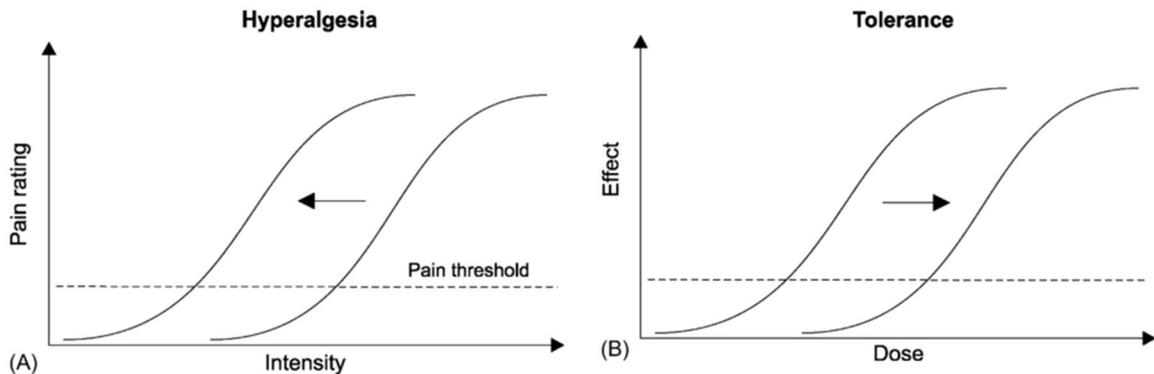


Gráfico 1: A representação gráfica da Hiperalgesia caracteriza-se por um desvio à esquerda da curva intensidade da dor/intensidade do estímulo, indicando que o limiar de dor é atingido mais rapidamente em quadros de hiperalgesia. A tolerância apresenta um desvio à direita na curva dose-efeito, mostrando, por exemplo, a perda de potência do medicamento.

(KOPPERT, 2007)

A tolerância e a hiperalgesia induzida por opioides podem ser comprovados e diferenciados em estudos de comportamento animal medindo o limiar de dor e a potência antinociceptiva de um opioide ao longo do tempo. Embora sejam farmacologicamente distintos por envolverem mecanismos opostos, sensibilização na hiperalgesia e dessensibilização na tolerância, na prática clínica a diferenciação entre os dois é muito difícil. Possivelmente os dois fenômenos coexistem, compartilhando diversos mecanismo de ação, neurotransmissores e receptores - dinorfina, receptores NMDA, hemoxigenase, óxido nítrico sintetase, etc (ANGST; CLARK, 2006).

3.2 Mecanismos que causam a hiperalgesia induzida por opioides

3.2.1 Aumento das dinorfina

Segundo Vanderah et al (2001), após a administração de morfina, é observado um aumento das dinorfina no corno dorsal da medula espinhal. Apesar das dinorfina serem originalmente identificadas como agonistas endógenos κ e agirem como agentes endógenos antinociceptivos sob certas condições, esse peptídeo tem uma atividade não opioide

significativa. Apesar do mecanismo em que o aumento da expressão da dinorfina seja responsável pelo agravamento da dor não estar completamente elucidado, existem evidências que a ação não opioide das dinorfinas promove a liberação de neurotransmissores excitatórios a partir de neurônios aferentes primários (FADEN, 1992; ARCAYA et al, 1999). De acordo com Lee et al (2011), a HIO é um processo pronociceptivo auxiliado pelo aumento da síntese de neuropeptídeos excitatórios que são 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 (LEE et al, 2011).

3.2.2 Ativação de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e o sistema glutaminérgico central

Entre os mecanismos responsáveis pela HIO, talvez esse seja o mais importante (LEE et al, 2011). Os receptores NMDA têm um importante papel na regulação de estímulos nociceptivos e o aumento do glutamato, um neurotransmissor excitatório, no corno dorsal da medula espinhal pode ativar os receptores NMDA localizados na região (LEAL et al, 2010; SILVERMAN, 2009).

A ocupação de receptores opióides pós-sinápticos por um ligante exógeno, como a morfina, pode iniciar a translocação/ativação da proteína quinase C (PKC) mediada através da proteína G ligada ao receptor. Com essa reação da PKC, o Mg^{2+} que bloqueia o receptor NMDA é removido, fazendo com que pequenas quantidades de aminoácidos excitatórios (como o glutamato) liberadas a partir das terminações pré-sinápticas das fibras aferentes primárias, vias supraespinhais descendentes e/ou de interneurônios no corno dorsal da medula espinhal agonizem os receptores NMDA, permitindo, assim, a abertura de canais de Ca^{2+} . Com a elevação dos níveis de Ca^{2+} intracelulares, as vesículas excretoras de neurotransmissores são formadas com mais facilidade, permitindo a continuidade da transmissão do estímulo doloroso.

3.2.3 Facilitação descendente

Outro mecanismo descrito na HIO é a ativação de vias descendentes facilitadoras na porção ventromedial da medula rostral. Subconjuntos de neurônios localizados nessa região podem ter diferentes respostas aos opióides e essa atividade pode facilitar a reação nociceptiva da medula espinhal (LEE et al, 2011).

3.2.4 Peptídeos antiopioides

Para LEAL *et al.* (2010), a HIO pode ser relacionada com o aumento de diversos aminoácidos excitatórios. A CCK, citada anteriormente, nociceptina (localizada principalmente na medula rostral ventromedial), substância P (neuromoduladora do SNC) e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGPR) (LEAL et al, 2010). Segundo Ossipov et al (2005), a administração contínua de morfina leva a um aumento da substância P e da nociceptina, principalmente na raiz ganglionar dorsal.

3.2.5 Outros mecanismos

A ativação de células da glia, mediada por receptores Toll-like 4 (TRL4), também é uma resposta à administração de opioides exógenos (SUN et al, 2014; LI, 2012). Como consequência dessa ativação, neurotransmissores excitatórios são liberados, intensificando os sinais pronocéptivos (LI, 2012).

De acordo com Angst e Clark (2006), as citocinas e quimocinas, além das prostaglandinas, podem ter um papel importante na HIO. Aumento da proteína fos-C em neurônios sensitivos da medula, redução do controle inibitório glicinérgico, sistema de síntese do óxido nítrico e a hemoxigenase são outros mecanismos citados (ANGST; CLARK, 2006).

4 FATORES RELACIONADOS À HIPERALGESIA INDUZIDA POR OPIOIDES

4.1 Dose

Sabe-se hoje, após diversos estudos, que a aplicação de altas doses de agentes opioides têm influência direta no o aparecimento da HIO e da alodinia. De acordo com WOOLF (1981), ratos expostos a doses de morfina 10 vezes maiores que a terapêutica apresentaram prurido e uma grande aversão ao toque próximo ao local de aplicação. Entretanto, é pouco provável que o sistema de receptores opioides tenha um papel nesse fenômeno pois não foi possível reverter o quadro com antagonistas opioides, não ocorreu com todos os agonistas opioides testados, enantiômeros testados reagiram de forma não específica e não houve tolerância cruzada com efeitos conhecidos pela mediação de receptores opioides. A administração intratecal de estricnina produziu efeitos parecidos, porém após injeções intratecais de glicina, o quadro de alodinia produzido pela alta dose de opioide foi atenuado, indicando que a inibição do sistema glicinérgico está por trás desse mecanismo (HARA et al, 1997; YAKSH; HARTY; ONOFRIO, 1986).

Segundo Angst e Clark (2006), a administração de doses muito altas de certos opioides pode produzir alodinia e possivelmente hiperalgesia. A alodinia/hiperalgesia não é revertida por antagonistas e pode se agravar caso a dose do opioide causador da HIO seja aumentada.

A administração de agonistas mu em doses muito baixas também são suspeitas de serem causadores de respostas hiperálgicas. De acordo com Kayser, Besson e Guilbaud (1987), a administração da dose mil vezes menor que a estabelecida provocou um aumento da sensibilidade a estímulos nocivos, porém o quadro pode ser revertido com antagonistas opioides. Esse dado vai ao encontro com a teoria de Shen e Crain (1994) que os efeitos hiperálgicos de baixas doses de morfina revertidos pela naloxona podem ser resultados de reações bimodais em receptores opioides localizados na raiz ganglionar dorsal, onde os receptores disparariam uma cascata de sinalização excitatória quando expostos a baixas concentrações de opioides mas ativariam vias inibitórias quando expostos a altas concentrações de agonistas opioides.

4.2 Duração do tratamento

A HIO pode ser vista identificada tanto na administração imediata quanto na administração a longo prazo. Após quatro aplicações de morfina em ratos, com intervalo de 1 hora, estes desenvolveram resposta hiperálgica com duração de cerca de 3 horas. Apesar do

desenvolvimento de reações nociceptivas, a HIO em casos de administração aguda está diretamente relacionada à dose aplicada (ANGST; CLARK, 2006).

Entretanto, uma grande quantidade de estudos atesta a presença da HIO em animais expostos cronicamente a opioides por diferentes vias de administração. Quando submetidos à infusão contínua de opioides, a reação de nocicepção era detectada desde o primeiro dia, perdendo seu efeito nos próximos dias ou apresentando hiperalgesia se a administração prosseguisse. Outros animais desenvolveram hiperalgesia progressiva a estímulos térmicos ou mecânicos durante vários dias após a administração crônica sistêmica ou intratecal de opioides *in bolus*, mostrando que o tempo de resolução da HIO foi parecido com o tempo de seu desenvolvimento (ANGST; CLARK, 2006).

4.3 Tipo de opioide

A hiperalgesia pode estar mais associada a opioides fenatrênicos (como a morfina e codeína) e derivados da fenilpiperidina (fentanil, meperidina ,etc). Após pesquisar 33 alcalóides opioides em ratos, Yaksh e Harty (1988) concluíram que os opioides precisam ter as seguintes características estruturais para produzir quadros hiperálgicos e/ou alodinia: estrutura fenatrênica, hidrogênio na posição 14, ligação éter, um ou nenhum grupo metil ligado ao nitrogênio e ter a posição 3-OH livre ou conjugada com um sulfato ou glucuronídeo.

5 TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Para identificarmos um quadro de hiperalgesia, devemos reconhecer um quadro doloroso instalado. Embora todos os animais sintam dor, a manifestação varia de acordo com a idade e espécie, assim como entre os indivíduos. Cães e gatos tendem a escondê-la como um mecanismo protetor (SHORT, 1998). Porém, a falta da manifestação ou evidência exterior não indica necessariamente que esses pacientes não estão sofrendo com as consequências negativas da dor (HELLYER et al, 2007).

A avaliação do comportamento é parte integrante do histórico e exame clínico de qualquer animal e entender o comportamento normal é essencial para identificar a dor e selecionar uma intervenção apropriada (FLÔR; MARTINS, YAZBEK, 2012). O julgamento do proprietário é inestimável ao determinar um comportamento anormal que possa estar ligado à dor, afinal muitos sinais comportamentais de dor, incluindo a perda do comportamento normal e desenvolvimento de um comportamento novo e anormal, podem ser sutis e facilmente despercebidos tanto pelos proprietários quanto pela equipe médica veterinária. Uma abordagem sistemática e global, que leve em consideração tanto o animal quanto o ambiente, é essencial para reconhecer mudanças nos parâmetros fisiológicos e comportamentais. Os sinais fisiológicos como aumento das frequências respiratória e cardíaca, aumento da pressão arterial ou pupilas dilatadas podem ser manifestações de dor ou stress porém não podem ser classificados como os únicos indicadores. A tabela abaixo elenca os sinais de dor muitas vezes ignorados (HELLYER et al, 2007).

Tabela 1 – Sinais de dor

| Sinais não específicos | Sinais específicos |
|--------------------------------------|---|
| Mudança do comportamento normal | Atitude letárgica, diminuição de atividade física, diminuição de apetite, diminuição do ato de lamber-se (gatos). Difícil de ser avaliado na clínica/hospital |
| Expressão de comportamentos anormais | Agressão inapropriada, vocalização, pouca interação com outros animais ou membros da casa, expressão facial alterada, postura alterada, inquietação, reclusão (especialmente em gatos). |
| Reação ao toque | Aumento da tensão corporal ou recuo em resposta à palpação leve na área lesionada ou em regiões que tendem a ser dolorosas como pescoço, dorso, quadril, cotovelos (gatos). |

| | |
|-------------------------|---|
| Parâmetros fisiológicos | Elevação das frequências cardíaca e respiratória, temperatura corporal, pressão arterial e dilatação da pupila. |
|-------------------------|---|

Adaptado de Hellyer et al (2007).

As estratégias para a prevenção e tratamento da HIO devem ser baseadas na compreensão dos mecanismos de ação envolvidos no problema. Diversos fármacos de diferentes classes têm sido usados na tentativa de compreender os diversos mecanismos causadores da HIO.

5.1 Antagonistas de receptores NMDA

Os antagonistas dos receptores NMDA são ferramentas indispensáveis no combate à HIO. Ao antagonizar os receptores NMDA, fármacos com a cetamina, impedem a ligação do glutamato nos receptores, impedindo assim o envio de sinais nociceptivos pela medula espinhal. Ahmadi et al (2014), demonstrou em ratos sensibilizados à dor que os antagonistas NMDA podem melhorar o quadro algico em tratamentos crônicos com morfina. Também ficou comprovado por diversos estudos que a cetamina conseguiu reverter a hiperalgesia induzida pelo fentanil e pela morfina em ratos (CÉLÈRIER et al, 2000; LAULIN et al, 2002; OHNESORGE et al, 2013).

5.2 Inibidores da Ciclooxygenase-2 (COX-2)

Sabe-se que o uso concomitante de Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) de opioides causa a redução da dose de ambos os fármacos, diminuindo os efeitos adversos dos opioides e os casos contraindicados aos AINEs (AKBARI, 2012).

De acordo com Dupen, Shen e Ersek (2007), os inibidores da COX-2 têm um papel importante na receptação do glutamato no corno dorsal da medula espinhal, além de interagir com os receptores NMDA. Dunbar et al (2006) afirmam que há um aumento significativo da expressão da COX-2 e prostaglandinas ao interromper o tratamento crônico de morfina em ratos. Outro estudo mostra que a administração intratecal de ibuprofeno causou redução na hiperalgesia em ratos pré-tratados com morfina por cinco dias (DUNBAR; KARAMOV; BUERKLE, 2000).

5.3 Agonistas α_2 -adrenérgicos

Diversos estudos indicam que agonistas α_2 -adrenérgicos podem modular a HIO. Ohnesorge et al (2013) demonstraram em ratos tratados com morfina que baixas doses de

clonidina podem regular a expressão de receptores NMDA e da β -arrestina-2. Koppert et al (2003) também comprovaram o papel modulador da clonidina em casos de hiperalgesia induzida por remifentanil.

5.4 Rotação de opioides

Como discutido anteriormente, as características moleculares dos opioides podem influenciar a ocorrência da HIO. Em estudos em que animais foram expostos às altas doses de opioides, pode-se verificar que casos de alodinia somente foram observados com derivados fenantrênicos (ANGST; CLARK, 2006).

A metadona também é uma boa alternativa por ser um agonista, mesmo que fraco, dos receptores NMDA. Além de antagonizar os receptores NMDA, a metadona não faz o efeito de tolerância cruzada com outros opioides, sendo mais eficiente em paciente que tem tolerância ou sensibilidade maior aos opioides. Caso se suspeite que a alodinia/hiperalgesia foi causada por opioide, sugere-se a redução da dose ou substituição do agonista causador por outro opioide que tenha menos efeitos hiperálgicos (DUPEN; SHEN. ERSEK, 2007; ANGST; CLARK, 2006)

A utilização de antagonistas juntamente com agonistas-antagonistas tem se mostrado eficiente em casos de hiperalgesia. O uso da buprenorfina associada à naloxona apresentou ótimos resultados no combate à hiperalgesia em casos de uso prolongado (CHEN; CHEN; MAO, 2014).

5.5 Outros tratamentos

Podemos ainda citar outras formas de tratamento. De acordo com Sun et al (2014), o processo de hiperalgesia induzida por remifentanil produziu ativação da glia, produção de citocinas próinflamatórias e significativo aumento na expressão de receptores canabinóides CB2 e p-NR2B no corno dorsal da medula espinhal mostrando que o uso de agonistas de receptores dos canabinóides CB2, como o JWH015, pode ser eficaz no tratamento da hiperalgesia.

Os receptores TRL4 têm um papel na ativação de células da glia pelos opioides e o bloqueio desses receptores pode ser mais uma arma no controle de HIO. Um promissor antagonista TRL4 é a naloxona, um antagonista seletivo de receptores μ amplamente usado para reverter os efeitos de sobredosagem com opioides. Acredita-se que a administração de baixas doses desses antagonistas bloqueia a atividade dos receptores TRL4, impedindo

liberação de neurotransmissores excitatórios pelas células da glia além de manter a atividade analgésica dos receptores μ (LI, 2012).

6 CONCLUSÃO

A hiperalgesia induzida por opioides é importante um efeito adverso dos opioides relatado em diversos estudos. Seus mecanismos de ação são complexos e envolvem diversas vias de ativação, muitas vezes compartilhando processos de fenômenos antagônicos como a tolerância. Apesar do envolvimento de vários fatores que levam a esse quadro, o diagnóstico na prática da clínica veterinária ainda é falho pois a detecção do quadro doloroso ainda é deficiente por parte do clínico. Contudo, caso a HIO seja identificada, sempre devemos adotar uma abordagem multimodal para combatê-la, abrangendo o maior espectro possível dos mecanismos discutidos.

REFERÊNCIAS

- AHMADI, S. et al. N-methyl-D-aspartate receptors involved in morphine-induced hyperalgesia in sensitized mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 737, p. 85-90, 2014.
- AKBARI, E. The role of cyclo-oxygenase inhibitors in attenuating opioid-induced tolerance, hyperalgesia, and dependence. **Medical Hypotheses**, v. 78, p. 102-106, 2012.
- ANGST, M.; CLARK, D. Opioid-induced Hyperalgesia: A Qualitative Systematic Review. **Anesthesiology**, v. 104, p. 570-87, 2006.
- ARCAYA, J. L. et al. Dynorphin A increases substance P release from trigeminal primary afferent C-fibers. **European Journal of Pharmacology**, v. 366, n. 1, p. 27-34, Janeiro 1999.
- CÉLÈRIER, E. et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. **Anesthesiology**, v. 92, n. 2, p. 465-72, Fevereiro 2000.
- CHANG, G.; CHEN, L.; MAO, J. Opioid Tolerance and Hyperalgesia. **The Medical Clinics of North America**, v. 91, p. 199-211, 2007.
- CHEN, K. Y.; CHEN, L.; MAO, J. Buprenorphine–Naloxone Therapy in Pain Management. **Anesthesiology**, v. 120, p. 1262-74, 2014.
- CLUTON, E. Opioid Analgesia in Horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, n. 3, p. 493-514, 2010.
- COLLER, J. K. et al. Lack of association between the A118G polymorphism of the mu opioid receptor gene (OPRM1) and opioid dependence: A meta-analysis. **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**, v. 2, p. 9-19, March 2003.
- CUNNINGHAM, F.; ELLIOT, J.; LEES, P. **Comparative and Veterinary Pharmacology**. New York: Springer, v. 199, 2010.
- DUNBAR, S. A. et al. Increased Prostaglandin E2 Release and Activated Akt/ β -Catenin Signaling Pathway Occur after Opioid Withdrawal in Rat Spinal Cord. **Anesthesiology**, v. 105, n. 1, p. 154-59, Julho 2006.
- DUNBAR, S. A.; KARAMOV, I. G.; BUERKLE, H. The Effect of Spinal Ibuprofen on Opioid Withdrawal in the Rat. **Anesthesia & Analgesia**, v. 91, n. 2, p. 417-22, Agosto 2000.

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.

FABEN, 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**. 2^a. ed. São Paulo: Roca, 2010.

FANTONI, D.; GAROFALO, N. Fármacos Analgésicos Opiodes. In: FANTONI, D. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. 1^a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. Cap. 11, p. 109-128.

FLÔR, P.; MARTINS, T.; YAZBEK, K. Avaliação da dor. In: FANTONI, D. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. 1^a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. Cap. 9, p. 81-92.

GONG, L. et al. PharmGKB summary: tramadol pathway. **PharmGKB summary**, v. 24, n. 7, p. 374-380, July 2014.

HARA, N. et al. Characterization of nociceptin hyperalgesia and allodynia in conscious mice. **British Journal of Pharmacology**, v. 121, n. 3, p. 401-408, Maio 1997.

HELLYER, P. et al. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 9, n. 6, p. 466-480, 2007.

KAYSER, V.; BESSON, J. M.; GUILBAUD, G. Paradoxical hyperalgesic effect of exceedingly low doses of systemic morphine in an animal model of persistent pain (Freund's adjuvant-induced arthritic rats). **Brain Research**, v. 414, n. 1, p. 155-157, Junho 1987.

KOPPERT, W. Opioid-induced hyperalgesia - Pathophysiology and clinical relevance. **Acute Pain**, v. 9, p. 21-34, Janeiro 2007.

LAULIN, J.-P. et al. The Role of Ketamine in Preventing Fentanyl-Induced Hyperalgesia and Subsequent Acute Morphine Tolerance. **Anesthesia & Analgesia**, v. 94, n. 5, p. 1263-69, Maio 2002.

LEAL, P. D. C. et al. Hiperálgesia Induzida por Opioides (HIO). **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 60, n. 6, p. 639-647, Novembro-Dezembro 2010.

- LEE, M. et al. A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia. **Pain Physician**, v. 14, p. 145-161, 2011.
- LEPPERT, W. CYP2D6 in the Metabolism of Opioids for Mild to Moderate Pain. **Pharmacology**, v. 87, n. 5-6, p. 274-285, June 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.
- MUIR, W. et al. **Handbook of Veterinary Anesthesia**. 4^a. ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2007.
- OHNESORGE, H. et al. Influence of Clonidine and Ketamine on m-RNA Expression in a Model of Opioid-Induced Hyperalgesia in Mice. **PLoS One**, v. 8, n. 11, Novembro 2013.
- OSSIPOV, M. et al. Underlying mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure. **Peptide Science**, v. 80, n. 2-3, p. 319-325, 2005.
- PAPICH, M. G. Pharmacologic consideration for opioid analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, p. 815-837, 2000.
- PASERO, C.; MCCAFFERY, M. Opioid-induced Hyperalgesia. **Journal of PeriAnesthesia Nursing**, v. 27, n. 1, p. 46-50, Fevereiro 2012.
- SHEN, K.-F.; CRAIN, S. M. Antagonists at excitatory opioid receptors on sensory neurons in culture increase potency and specificity of opiate analgesics and attenuate development of tolerance/dependence. **Brain Research**, v. 636, n. 2, p. 286-297, Fevereiro 1994.
- SILVERMAN, S. Opioid Induced Hyperalgesia: Clinical Implications for the Pain Practitioner. **Pain Physician**, v. 12, p. 679-984, 2009.
- SPINOZA, H. D. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- SUN, Y. et al. Intrathecal Injection of JWH015 Attenuates Remifentanil-Induced Postoperative Hyperalgesia by Inhibiting Activation of Spinal Glia in a Rat Model. **Anesthesia & Analgesia**, v. 118, n. 4, p. 841-853, Abril 2014.

TRANQUILLI, W.; THURMON, J.; GRIM, K. **Lumb & Jones: Anestesia e Analgesia Veterinária**. 4ª. ed. São Paulo: Roca, 2013.

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.

WESMILLER, S. W. et al. The Association of CYP2D6 Genotype and Postoperative Nausea and Vomiting in Orthopedic Trauma Patients. **Biological research for nursing**, v. 15, n. 4, p. 382-389, October 2013.

WOOLF, C. J. Intrathecal high dose morphine produces hyperalgesia in the rat. **Brain Research**, v. 209, n. 2, p. 491-495, Março 1981.

YAKSH, T. L.; HARTY, G. J. Pharmacology of the allodynia in rats evoked by high dose intrathecal morphine. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 244, n. 2, p. 501-507, Fevereiro 1988.

YAKSH, T.; HARTY, G. J.; ONOFRIO, B. High dose of spinal morphine produce a nonopiate receptor-mediated hyperesthesia: clinical and theoretic implications. **Anesthesiology**, v. 64, p. 590-597, Maio 1986.