

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/49672005>

Opioid-Induced Hyperalgesia (OIH)

Article in *Revista brasileira de anesthesiologia* · November 2010

Impact Factor: 0.51 · DOI: 10.1016/S0034-7094(10)70080-5 · Source: PubMed

CITATIONS

6

READS

54

4 authors, including:



[Plínio da Cunha Leal](#)

Universidade Federal de São Paulo

18 PUBLICATIONS 34 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[João Batista Santos Garcia](#)

Universidade Federal do Maranhão

70 PUBLICATIONS 177 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Opioid-Induced Hyperalgesia (OIH)

Plínio da Cunha Leal ¹, Jefferson Clivatti ², João Batista Santos Garcia, TSA ³, Rioko Kimiko Sakata, TSA ⁴

Summary: Leal PC, Clivatti J, Garcia JBS, Sakata RK – Opioid-Induced Hyperalgesia (OIH).

Background and objectives: Opioids are commonly used for pain control; however, they can cause hyperalgesia. The reason why this can happen is not known. The objective of this review was to describe the mechanisms, factors implicated, and drug modulation.

Contents: The factors implicated in the development of opioid-induced hyperalgesia (OIH), such as duration of use, dose, and type of opioids are described. Mechanisms involved include the glutamatergic system and N-methyl-D-aspartate receptors (NMDA), spinal cyclooxygenase (COX) activation, excitatory amino acids, dynorphin, cytokines and chemokines; prostaglandins, and descending facilitation. Modulation of hyperalgesia could be done through: NMDA receptor antagonists, alpha2-adrenergic agonists, and COX inhibitors.

Conclusions: This is a very complex subject, which involves a series of pathophysiological mechanisms that could contribute for OIH and patient discomfort, bringing disastrous consequences.

Keywords: ANALGESICS, Opioids; COMPLICATIONS: hyperalgesia.

[Rev Bras Anesthesiol 2010;60(6): 639-647] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUCTION

Opioids are fundamental drugs in the treatment of pain ^{1,2}. Although they work as analgesics, evidence that opioids cause hyperalgesia does exist. Thus, paradoxically, the drug used to relieve pain makes the patient more sensitive to it ¹.

Therefore, initially they have analgesic and anti-hyperalgesic effects, but subsequently they can cause hyperalgesia ¹.

OPIOID-INDUCED HYPERALGESIA (OIH)

Opioid-induced hyperalgesia is the increased sensitivity to pain caused by exposure to opioids ². This phenomenon has a negative effect in pain treatment ³.

Reports in the literature on the incidence of OIH are lacking; however, since it can affect individuals on opioids, we should be aware of it. The use of opioids is the required condition for the development of OIH, both acute and chronic ¹⁻³. Administration of large doses of opioids for a prolonged period

seems to be associated with a higher incidence of OIH ^{1,2,4}. Opioid-induced hyperalgesia can also be seen when those drugs are administered for a short period ³.

Opioid-induced hyperalgesia affects animals and humans who receive opioids and drug-addicts on methadone maintenance ^{1,2,5-7}. In opioid-dependent individuals, a heightened sensitivity to pain is observed, and its interruption causes hyperalgesia. Sensitivity in areas of trauma is observed ¹, but the type and location of this pain can be different from the original pain ^{2,3,7,8}. Opioid-induced hyperalgesia can develop differently for different types of pain ¹. In animals, hyperalgesia, which varies according to the different stimuli (mechanical, thermal) is also observed after discontinuation of the opioid ¹. Opioid-dependent patients show sensitivity to cold, but not to electrical and mechanical stimuli ¹. Increased sensitivity to cold and heat without affecting pressure sensitivity can be observed ¹. A difference in chronic oncologic pain and non-oncologic pain was not observed ⁴.

After acute administration of opioid the anti-nociceptive effect is seen during 1 to 5 hours followed by a reduction of pain threshold for several hours (up to 10 days) ^{2,4,8,10}. The use of long-acting opioids after surgeries can mask hyperalgesia ⁴. With chronic use, an anti-nociceptive effect is seen on the first day followed by the loss of the effect or even progressive hyperalgesia ¹.

Evaluation of hyperalgesia can be done through the threshold for mechanical stimulus (per-incisional, in the palmar region of the carpus, or in the interior face of the forearm) or with the cold-tolerance test ^{8,9}.

Animals recovering from OIH remain sensitized to the effects of hyperalgesia of opioids with greater vulnerability to pain ¹. This phenomenon is reversible to some extent, but it requires a long period of abstinence ³.

Therefore, any chronic or acute use of opioids can cause hyperalgesia.

Department of Anesthesiology, Pain, and Intensive Care Medicine of the Escola Paulista de Medicina of Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP), SP.

1. R3 of CET/SBA Department of Anesthesiology, Pain, and Intensive Care Medicine of EPM/UNIFESP

2. Preceptor of Anesthesiology Residency Program of the Anesthesiology Department of EPM/UNIFESP

3. Anesthesiologist, Professor of Universidade Federal do Maranhão

4. Anesthesiologist, Coordinator of the Department of Pain and Intensive Care of EPM/UNIFESP

Submitted on April 27, 2009.
Approved on June 4, 2010.

Correspondence to:
Dra. Rioko Kimiko Sakata
Rua Três de Maio 61-51
V. Clementino
04044-020 – São Paulo, SP
E-mail: riokoks.dcir@epm.br

DISCUSSION BETWEEN TOLERANCE AND HYPERALGESIA

Hyperalgesia is associated with central sensitization with reduction in pain threshold, expansion of the receptive field (stimulation of a neuron in the posterior horn of the spinal cord activates a greater peripheral area), and increase in the answer to the nociceptive stimulus. In OIH, the dose/effect curve is deviated downward, i.e., the analgesic effect decreases along time with a specific dose of the opioid, without improvement with an increase in the dose – on the contrary, it can increase the pain^{1,2}. The pain is more severe than the original or initial pain, is not well defined in terms of quality and location, and it is associated with a reduction in the threshold and tolerability⁵.

The phenomenon in which exposure to opioids leads to a reduction on its effect, requiring larger doses to maintain it, is called tolerance, i.e., the tolerant organism is less susceptible to the pharmacologic effect of a drug¹¹. It reflects the reduction in the sensitivity to opioids, which is due to desensitization of the anti-nociceptive pathway³. In desensitization of the anti-nociceptive pathway, G-protein receptors are incapable of reducing intracellular cyclic AMP and, consequently, the inward movement of sodium and calcium. A reduction in membrane receptors by internalization is another reason for tolerance³. A shift of the dose/effect curve to the right is seen in tolerance^{1,2}. It is characterized by a reduction of the analgesic potency and it improves with an increase in the dose of the medication or changing of the opioid¹. Pharmacologically, they are distinct phenomena². They can involve opposite cellular mechanisms, with desensitization (tolerance) and sensitization (OIH)⁶. In clinical practice it is difficult, and even impossible to distinguish the two phenomena. Hyperalgesia can mask anti-nociception producing the impression of tolerance⁷. Both conditions probably coexist and evidence that tolerance and hyperalgesia share several cellular mechanisms and some neurotransmitters and receptors systems, including dynorphin, protein kinase-C, NMDA receptors, nitric oxide synthase, heme oxygenase, and others exists¹. Other cellular mechanisms differ in tolerance and hyperalgesia³. However, the mechanisms might not contribute in the same proportion for the loss of the analgesic effect. The expression of both phenomena may vary, depending on the treatment protocol and type of study¹.

MECHANISMS OF OIH

Most likely, multiple factors and mechanisms contribute for IOH, such as: anti-analgesic system, changes in NMDA receptors and intracellular second messengers, spinal COX activation, release of excitatory amino acids, reduction of inhibitory neurotransmitters, increased phosphorylation, and descending facilitation^{1,2,6,7,10,11}. Neuroplastic changes can be seen in the central and peripheral nervous system, with sensitization of pro-nociceptive pathways². Cellular changes are seen in several anatomical sites, such as afferent neurons and spinal cord, glia, encephalic

nuclei, and descending modulation pathways^{2,3}. Changes can be seen in receptors and channels, as well as peripheral and central sensitization^{9,11-13}.

Activation of NMDA receptors

Activation of NMDA receptors by glutamate is implicated in the mechanism of OIH^{1,3,6}. The increase in the release of glutamate in the dorsal horn of the spinal cord and the sustained increase in the response of NMDA receptors through protein kinase-C-mediated manganese removal, seem to be the main mechanisms implicated in OIH^{5,10}. NMDA receptors can be activated by opioids, which behave as excitatory neurotransmitters, causing the inward flow of calcium and central sensitization. The inward flow of calcium increases the activity of protein kinase-C, phosphorylation, and inactivation of opioid receptors, besides causing an increase of nitric oxide synthase¹⁰. The inactivation of protein kinase-C causes phosphorylation of NMDA receptors, with the removal of magnesium from the channels and an increase in the inward flow of calcium.

Increase of anti-opioid peptides

Excitatory amino acids are implicated in the process of hyperalgesia¹. Opioid-induced hyperalgesia has been associated to the increase in cholecystokinin, a peptide related to the calcitonin gene (CGRP), substance-P, and nociceptin in the rostral ventromedial medulla due to an increase in the expression of excitatory opioid receptors in detriment of inhibitory opioid receptors^{6,14,15}.

Descending facilitation

Another mechanism involves descending facilitation pathways, which are mediated by opioids in on-cells located in the rostral ventromedial medulla¹⁶. Exposure to morphine causes neuroplastic changes in the rostral ventromedial medulla, descending facilitation through on-cells, with increase in dynorphin, and release of neurotransmitters in primary afferent fibers^{2,7}.

Dynorphin function

Administration of opioids provokes an increase in dynorphin, which might be one of the responsible factors for OIH^{6,7}. Spinal dynorphin is pro-nociceptive and there is evidence that it causes the release of excitatory neurotransmitters from primary afferent neurons, suggesting positive retro-feeding that amplifies sensorial afference⁷.

Other mechanisms

Prostaglandins might be important. Cytokines and chemokines might also be relevant for the development of OIH^{1,2}.

Opioids facilitate the release of cytokines ^{1,2,17}. An increase in C-fos protein is seen in sensorial neurons in the spinal cord ^{1,2}. The nitric oxide synthase system and heme oxygenase might be involved in OIH. The reduction of inhibitory glycinergic control is a possible mechanism ¹.

HYPERALGESIA-RELATED FACTORS

Dose

Exposure to large doses of opioids seems to be associated with OIH ^{1,4,7,9,10,18}. Studies have demonstrated that large doses of intraoperative remifentanyl cause an increase in postoperative pain ^{2,4,5,8,9}. However, OIH was observed after interruption of an infusion of 3.1 ng.mL⁻¹ of remifentanyl ¹⁹. On the other hand, a study failed to demonstrate an increase in postoperative opioid consumption after the use of large doses of remifentanyl ²⁰.

Large or repetitive doses of intraoperative fentanyl also have induced an increase in postoperative pain ^{5,21}. However, OIH has also been observed with small doses of fentanyl during maintenance of a dependent individual ². The case of a patient using a fentanyl adhesive (75 µg.day⁻¹) for chronic pain, who underwent general anesthesia with remifentanyl and developed more severe pain postoperatively has also been reported ²².

Hyperalgesia was observed with oral oxycodone (2,400 mg.day⁻¹), oral methadone (675 mg.day⁻¹), and intravenous methadone (30 mg.h⁻¹) ²³. Methadone 62 mg.day⁻¹ also caused hyperalgesia ²⁴.

Type of opioid

The authors of a study have reported that some conditions of the molecule, such as the structure of fenantrene, hydrogen in position 14, ether binding, one or no methyl group bound to nitrogen, and free OH in position 3 free or conjugated with glucuronide/sulfate are necessary for the development of OIH ²⁵. Thus, the molecular formula seems to be important in inducing OIH ¹. However, OIH developed even with piperidine derivatives like fentanyl ¹.

It seems that the action on μ receptors is relevant ^{1,2}; however, it is possible that opioids with action on kappa receptors also can cause OIH ¹.

Another factor implicated seems to be the short duration of action of opioids, such as remifentanyl ^{5,9,21,26-30}. On the other hand, in most studies on OIH involving chronic pain, morphine seems to be implicated raising the possibility that the metabolite morphine-3-glucuronide has a contribution ². Opioid-induced hyperalgesia has been observed in four weeks after exposure to moderate doses of morphine (75 mg.day⁻¹) ².

Some opioids can be associated to a higher possibility of inducing OIH. Besides, crossed sensitization with other opioids has been observed ⁶.

Duration of use and of hyperalgesia

Opioid-induced hyperalgesia is more evident with prolonged use ^{3,6,14}. Chronic use of oral morphine for 4 weeks was associated with hyperalgesia ². However, a study demonstrated the presence of hyperalgesia in patients who used only opioids intraoperatively ⁸.

Studies in rats treated with large doses of intravenous morphine and fentanyl during one hour demonstrated that hyperalgesia had a duration of 2 to 3 hours ^{3,6,18}. However, hyperalgesia can last anywhere from 2 to 10 days ^{10,31}.

Type and route of administration

Several routes of administration are implicated in OIH ^{21,32,33}. Pain can be seen during continuous infusion of opioids, going against the hypothesis that the sensorial change is associated with suspension of the opioid ^{2,5,7}.

MODULATION OF OIH

Several drugs have been used in an attempt to reduce the development of OIH ^{1,2,15,34}.

NMDA receptor blockers can prevent or reduce the development of OIH ⁵. Evidence that low dose ketamine can modulate OIH exists ^{2,9,10,28,35,36}.

Ketamine, 0.15 mg.kg⁻¹, followed by the intraoperative infusion of 5 µg.kg.min⁻¹ reduced morphine consumption and pain scores, delaying the time for the first complementation ³⁶. In another study low dose ketamine (0.5 mg.kg⁻¹) for induction, and infusion of 5 µg.kg⁻¹.min⁻¹, prevented remifentanyl-induced hyperalgesia⁹. However, in rather another study ketamine did not prevent the development of OIH ³⁷.

Methadone is a weak NMDA receptor antagonist and, when hyperalgesia caused by another opioid is suspected, it can be switched to methadone ². However, methadone can be associated with states of heightened pain ². Therefore, opioids should be changed to methadone keeping in mind that it can also activate pro-nociceptive pathways ²³. Dextrorphan is an antitussive with non-competitive NMDA receptor antagonist and controversial effects on OIH². Memantine is a NMDA receptor antagonist used in patients with Alzheimer's that needs more evaluation ³⁸.

It has been proposed that propofol can be used as an anti-hyperalgesic due to its action in gamma-aminobutyric acid receptors on the supraspinal level ^{2,30}. In a study, 1.5 µg.mL⁻¹ of propofol delayed the hyperalgesic effect of remifentanyl; however, an increase in hyperalgesia was observed after the discontinuation of the drug and one should be aware to the possible affect of activating pro-nociceptive pathways ³⁴.

COX-2 inhibitors seem to have a relevant role in inhibiting hyperalgesia by stimulating the reuptake of glutamate in the dorsal horn of the spinal cord besides blocking NMDA receptors ². In volunteers, the prior administration of parecoxib, 40 mg IV, reduced remifentanyl-induced hyperalgesia

($0.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). However, when parecoxib was administered in parallel with remifentanyl this effect was not observed³⁹.

In volunteers, clonidine, $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, reduced pain scores caused by remifentanyl ($0.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)⁴⁰.

CLINICAL IMPLICATIONS

It is often difficult to determine whether OIH developed after the administration of opioids. The reduction in analgesic efficacy could be due to tolerance, OIH, or both⁶.

One should consider the presence of opioid-induced hyperalgesia when repetitive increases in dose fails to promote analgesia, causes exacerbation of the pain, causes an unexplainable decrease in the effects of the opioid, or diffuse allodynia not associated to the previous pain is observed, and other causes, such as progression of the disease or acute lesion were ruled out^{2,3}.

More effective treatment can be obtained when those conditions are recognized³.

Opioid sparing or changing the opioid represents strategies adopted to prevent or treat OIH, although convincing evidence for those conducts does not exist³. The concomitant use of

low doses of opioid antagonists or the use of cholecystokinin or NMDA receptor antagonists are other strategies that could be used^{1,3}.

The concomitant use of other analgesics, besides non-pharmacologic treatment, is the strategy used more often to avoid tolerance and opioid-induced hyperalgesia^{3,6}.

In general, the reduction of the analgesic effect of the opioid during treatment is considered tolerance to the opioid, which leads to an increase in the dose. On the other hand, OIH can be aggravated by the increase in the dose of the opioid^{1,6}. Opioid-induced hyperalgesia should be treated with a reduction in dose, changing of the opioid, or with the association of other analgesics³.

However, the mixture of tolerance and hyperalgesia could be produced by exposure to large doses of opioids⁴.

CONCLUSION

Opioid-induced hyperalgesia is very complex, involving a series of mechanisms that could contribute for patient discomfort, bringing harmful consequences when they are not diagnosed.

Hiperalgisia Induzida por Opioides (HIO)

Plínio da Cunha Leal ¹, Jefferson Clivatti ², João Batista Santos Garcia, TSA ³, Rioko Kimiko Sakata, TSA ⁴

Resumo: Leal PC, Clivatti J, Garcia JBS, Sakata RK – Hiperalgisia Induzida por Opioides (HIO).

Justificativa e objetivos: Opioides são medicamentos frequentemente usados para o controle da dor que, contudo, podem causar hiperalgisia. A circunstância pela qual esse fenômeno pode ocorrer não está inteiramente esclarecida. O objetivo desta revisão foi descrever os mecanismos, os fatores implicados e a modulação por medicamentos.

Conteúdo: Foram descritos os fatores implicados no desenvolvimento da hiperalgisia induzida por opioides (HIO), como duração de uso, dose e tipo de opioide. Os mecanismos incluem o sistema glutamatérgico e receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), ativação de ciclo-oxigenase (COX) espinal, aminoácidos excitatórios, dinorfina, citocinas e quimocinas; prostaglandinas e facilitação descendente. A modulação de hiperalgisia pode ser feita com antagonistas de receptores NMDA, agonistas adrenérgicos-alfa2 e inibidores de COX.

Conclusões: O assunto é bastante complexo, envolvendo uma série de mecanismos fisiopatológicos que podem contribuir para a HIO e o desconforto do paciente, trazendo consequências que podem ser danosas.

Unitermos: ANALGÉSICOS, Opioides; COMPLICAÇÕES: hiperalgisia.

[Rev Bras Anesthesiol 2010;60(6): 639-647] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

Os opioides são medicamentos fundamentais para o tratamento da dor ^{1,2}.

Embora atuem como analgésicos, há evidências de que os opioides causam hiperalgisia. Dessa maneira, paradoxalmente, o medicamento para aliviar a dor torna o paciente mais sensível a ela ¹.

Dessa maneira, provocam efeito analgésico e anti-hiperalgésico inicialmente, mas, subsequentemente, provocam hiperalgisia ¹.

HIPERALGESIA INDUZIDA PELO OPIOIDE (HIO)

Hiperalgisia induzida por opioide é o aumento da sensibilidade à dor causada por exposição ao opioide ². Esse fenômeno afeta de forma negativa o tratamento da dor ³.

Não há relato na literatura sobre incidência de HIO, porém, como pode ocorrer em indivíduos que recebem opioides,

devemos estar atentos a todos esses pacientes. A condição para o desenvolvimento da HIO é o uso de opioide, tanto crônico como agudo ¹⁻³. A administração de grandes doses por períodos prolongados parece estar associada à maior incidência de HIO ^{1,2,4}. A HIO também sucede com fármacos administrados durante curto tempo ³.

A HIO ocorre em animais e pacientes que recebem opioide e em dependentes que estão em manutenção com metadona ^{1,2,5-7}. Em indivíduos dependentes de opioides, observa-se maior sensibilidade à dor, e a interrupção da administração provoca hiperalgisia. Observa-se sensibilidade na região do trauma ¹, mas o tipo e a localização dessa dor podem ser diferentes da dor original ^{2,3,7,8}. A HIO pode desenvolver-se de forma diferente para diferentes tipos de dor ¹. Em animais também ocorre hiperalgisia após suspensão do opioide, variável a diferentes estímulos (mecânico, térmico) ¹. Em pacientes dependentes de opioides, há sensibilidade ao frio, mas não a estímulo elétrico e mecânico ¹. Pode haver aumento da sensibilidade ao frio e ao calor, sem alterar a sensibilidade à pressão ¹. Não se encontrou diferença em dor crônica oncológica e não oncológica ⁴.

Após administração aguda de opioide, ocorre efeito antinociceptivo durante 1 a 5 horas, seguido de redução do limiar da dor durante várias horas (até 10 dias) ^{2,4,8,10}. O uso de opioide de longa duração após a operação pode acobertar o efeito de hiperalgisia ⁴. Com uso crônico, ocorre efeito antinociceptivo no primeiro dia, seguido de perda do efeito ou mesmo hiperalgisia progressiva ¹.

A avaliação da hiperalgisia pode ser feita através do limiar de dor a estímulo mecânico (peri-incisional, na região palmar do carpo ou na parte interna do antebraço) ou com teste de tolerância ao frio ^{8,9}.

Os animais recuperados da HIO permanecem sensibilizados ao efeito hiperalgésico dos opioides, com maior vulnera-

Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP), SP.

1. ME3 do CET/SBA Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da EPM/UNIFESP

2. Preceptor dos Residentes de Anestesiologia da Disciplina de Anestesiologia da EPM/UNIFESP

3. Doutor, Professor da Universidade Federal do Maranhão

4. Doutora, Coordenadora da Setor de Dor e Terapia Intensiva da EPM/UNIFESP

Submetido em 27 de abril de 2009.

Aprovado para publicação em 4 junho de 2010.

Correspondência para:

Dra. Rioko Kimiko Sakata

Rua Três de Maio 61-51

V. Clementino

0404-020 – São Paulo, SP

E-mail: riokoks.dcir@epm.br

bilidade à dor¹. Esse fenômeno é reversível em algum grau, mas requer um longo período de abstinência³.

Portanto, qualquer opioide pode causar hiperalgesia, com uso agudo ou crônico.

DISCUSSÃO ENTRE TOLERÂNCIA E HIPERALGESIA

Hiperalgesia associa-se à sensibilização central, com redução no limiar da dor, expansão do campo receptivo (a estimulação de um neurônio no corno posterior da medula espinal provoca a ativação de uma área periférica maior) e aumento da resposta a estímulo nocivo. Na HIO, há desvio da curva dose/efeito para baixo, ou seja, o efeito analgésico diminui ao longo do tempo com determinada dose do opioide, não havendo melhora com o aumento da dose – ao contrário, pode haver agravamento da dor^{1,2}. A dor é mais intensa que a dor original ou inicial, é pouco definida em termos de qualidade e localização, com a redução do limiar e da tolerabilidade³.

Tolerância é o fenômeno no qual a exposição ao opioide leva à diminuição de seu efeito, demandando maiores doses para mantê-lo. Ou seja, o organismo tolerante é menos suscetível ao efeito farmacológico de um fármaco¹¹. Reflete diminuição da sensibilidade ao opioide, que ocorre por dessensibilização da via antinociceptiva³. Na dessensibilização da via antinociceptiva, os receptores de proteína-G tornam-se incapazes de reduzir o AMP cíclico intracelular e, consequentemente, a entrada de sódio e cálcio. Outro motivo para a tolerância é a redução de receptores de membrana por internalização³. Na tolerância, há desvio da curva dose/efeito para a direita^{1,2}. É caracterizada por redução da potência analgésica e melhora com o aumento da dose da medicação ou com a troca de opioide¹. Farmacologicamente, são fenômenos distintos². Podem envolver mecanismos celulares opostos, com dessensibilização (tolerância) e sensibilização (HIO)⁶. Na prática clínica, a distinção dos dois fenômenos é difícil e pode ser impossível. A hiperalgesia pode mascarar a antinociceção, produzindo impressão de tolerância⁷. Ambas as condições provavelmente coexistem e há evidências de que a tolerância e a hiperalgesia compartilham vários mecanismos celulares e alguns sistemas neurotransmissores e receptores, incluindo dinorfina, proteinocinase-C, receptores NMDA, óxido nítrico sintase, hemoxigenase e outros¹. Outros mecanismos celulares diferem em tolerância e hiperalgesia³. Entretanto, os mecanismos podem não contribuir na mesma proporção para a perda do efeito analgésico. A expressão dos dois fenômenos pode variar, dependendo do protocolo de tratamento e tipo de estudo¹.

MECANISMOS PARA HIO

É provável que múltiplos fatores e mecanismos contribuam para a HIO, tais como: sistema antianalgésico, alteração de receptores NMDA e segundos mensageiros intracelulares, ativação de COX espinal, liberação de aminoácidos excitatórios, redução de neurotransmissores inibitórios, aumento de

fosforilação e facilitação descendente^{1,2,6,7,10,11}. Ocorrem alterações neuroplásticas no sistema nervoso periférico e central, com a sensibilização das vias pronociceptivas². As alterações celulares ocorrem em vários locais anatômicos, como neurônio aferente e da medula espinal, glia, núcleos encefálicos e vias moduladoras descendentes^{2,3}. Há alteração de receptores e canais e sensibilização periférica e central^{9,11-13}.

Ativação de receptores NMDA

A ativação de receptores NMDA por glutamato está implicada nos mecanismos de HIO^{1,3,6}. O aumento da liberação de glutamato no corno dorsal da medula espinal e o aumento mantido de resposta de receptores NMDA, pela remoção de magnésio mediada por proteinocinase-C, parecem ser os principais mecanismos implicados na HIO^{5,10}. Os receptores NMDA podem ser ativados por opioides, que atuam como neurotransmissores excitatórios causando entrada de cálcio na célula e sensibilização central. A entrada de cálcio provoca aumento da atividade da proteinocinase-C, fosforilação e inativação de receptores opioides, além de causar aumento de óxido nítrico sintase¹⁰. A ativação de proteinocinase-C causa fosforilação de receptores NMDA, com a remoção do magnésio dos canais e o aumento da entrada de cálcio.

Aumento de peptídeos antiopioides

Aminoácidos excitatórios estão implicados no processo de hiperalgesia¹. A HIO tem sido associada ao aumento de calcitonina, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), substância-P e nociceptina na medula rostral ventromedial, devido ao aumento da expressão dos receptores opioides excitatórios, em detrimento dos receptores opioides inibitórios^{6,14,15}.

Facilitação descendente

Outro mecanismo envolve vias descendentes facilitadoras que são mediadas via opioides em *on cells* localizadas na medula rostral ventromedial¹⁶. A exposição à morfina causa alteração neuroplástica na medula ventromedial rostral, facilitação descendente via *on cells*, com o aumento da dinorfina e da liberação de neurotransmissores de fibras aferentes primárias^{2,7}.

Função da dinorfina

A administração de opioide provoca aumento de dinorfina, que pode ser um dos responsáveis pela HIO^{6,7}. A dinorfina espinal é pronociceptiva e há evidência de que provoca liberação de neurotransmissores excitatórios de neurônios aferentes primários, sugerindo retroalimentação positiva que amplifica a aferência sensitiva⁷.

Outros mecanismos

As prostaglandinas podem ter alguma importância. As citocinas e as quimocinas também podem ser relevantes no desenvolvimento de HIO^{1,2}. Os opioides ativam a liberação de citocinas^{1,2,17}. Observa-se aumento de proteína fos-C em neurônios sensitivos da medula^{1,2}. O sistema óxido nítrico sintase e a hemoxigenase podem estar envolvidos na HIO¹. Um possível mecanismo é a redução do controle inibitório glicinérgico¹.

FATORES RELACIONADOS À HIPERALGESIA

Dose

A exposição a grandes doses de opioides parece estar associada à HIO^{1,4,7,9,10,18}. Estudos demonstram que o uso de grande dose de remifentanil intraoperatório causa aumento da dor pós-operatória^{2,4,5,8,9}. Porém, a HIO foi observada após interrupção da infusão de 3,1 ng.mL⁻¹ de remifentanil¹⁹. Por outro lado, em um trabalho, não se observou aumento no consumo de opioide pós-operatório após uso de grandes doses de remifentanil²⁰.

Grandes ou repetidas doses de fentanil intraoperatório também induziram aumento da intensidade da dor após a operação^{5,21}. Porém, a HIO também foi observada com pequena dose de fentanil em período de manutenção em indivíduo dependente². Há relato de um paciente que estava usando adesivo de fentanil (75 µg.dia⁻¹) para dor crônica, submetido à anestesia geral com remifentanil, e apresentou dor pós-operatória mais intensa²².

Com oxicodona (2.400 mg.dia⁻¹) por via oral, metadona (675 mg.dia⁻¹) por via oral e metadona (30 mg.h⁻¹) por via venosa, houve desenvolvimento de hiperalgesia²³. A metadona também causou hiperalgesia na dose de 62 mg.dia⁻¹²⁴.

Tipo de opioide

Os autores de um estudo relataram que para haver desenvolvimento de HIO são necessárias algumas condições na molécula, como estrutura de fenantreno, hidrogênio na posição-14, ligação éter, um ou nenhum grupo metila ligado ao nitrogênio e a posição 3-OH livre ou conjugado glicuronídeo/sulfato nessa posição²⁵. Dessa maneira, a fórmula molecular parece ser importante para produzir HIO¹. Contudo, ocorreu HIO inclusive em derivados piperidínicos, como o fentanil¹.

Parece que a ação nos receptores µ é relevante^{1,2}, porém é possível que opioide com ação em receptores kappa também possa causar HIO¹.

Outro fator implicado parece ser a curta duração da ação do opioide, como o remifentanil^{5,9,21,26-30}. Por outro lado, na maioria dos estudos sobre HIO envolvendo dor crônica, a morfina parece estar implicada, levando à possibilidade de que o metabólito morfina-3-glicuronídeo venha a contribuir². Há desenvolvimento de HIO em quatro semanas após exposição a doses moderadas de morfina (75mg.dia⁻¹)².

Alguns opioides podem estar associados à maior possibilidade de induzir HIO. Além disso, existe sensibilidade cruzada a outros opioides⁶

Duração do uso e da hiperalgesia

A HIO é mais evidente na administração prolongada^{3,6,14}. O uso crônico de morfina por via oral durante 4 semanas associou-se à hiperalgesia². Porém, há um estudo demonstrando hiperalgesia em pacientes que utilizam opioide durante curto período de operação no intraoperatório⁸.

Há trabalhos realizados em ratos tratados com grandes doses de morfina e fentanil por via venosa, durante uma hora, em que a duração da hiperalgesia foi de 2 a 3 horas^{3,6,18}. Contudo, a hiperalgesia pode durar entre 2 e 10 dias^{10,31}.

Forma e via de infusão

Diversas vias de administração estão implicadas na HIO^{21,32,33}. A dor ocorre durante a infusão contínua do opioide, contrariando a hipótese de que a alteração sensitiva é associada à suspensão do opioide^{2,5,7}.

MODULAÇÃO DA HIO

Vários fármacos têm sido utilizados para tentar reduzir a possibilidade de HIO^{1,2,15,34}.

Os bloqueadores de receptores NMDA podem impedir ou reduzir o desenvolvimento de HIO⁵. Há evidência de que cetamina em baixa dose pode modular a HIO^{2,9,10,28,35,36}.

A cetamina na dose de 0,15 mg.kg⁻¹, seguida de infusão intraoperatória de 5 µg.kg.min⁻¹ de cetamina, diminuiu o consumo de morfina e os escores de dor, retardando o tempo para a primeira complementação³⁶. Em outro estudo, baixa dose de cetamina (0,5 mg.kg⁻¹) na indução e infusão de 5 µg.kg⁻¹.min⁻¹ impediu a hiperalgesia do remifentanil⁹. Porém, em outro estudo, a cetamina não impediu o desenvolvimento de HIO³⁷.

A metadona é um fraco antagonista de receptores NMDA e, quando se suspeita de hiperalgesia causada por outro opioide, pode-se trocar para metadona². Porém, a metadona pode estar associada a estados de dor aumentada². Portanto, a mudança de opioides para metadona deve ser realizada tendo em mente que ela também pode ativar as vias pronociceptivas²³. O dextromorfano é um antitussígeno, com efeito de antagonista não competitivo de receptores NMDA e efeito controverso na HIO². A memantina é um antagonista de receptores NMDA, utilizado em pacientes com doença de Alzheimer, que necessita de mais avaliações³⁸.

O propofol tem sido proposto como anti-hiperalgésico, por sua ação em receptores ácido gama-aminobutírico em nível supraespinhal^{2,30}. Em um estudo, o propofol na dose de 1,5 µg.mL⁻¹ promoveu retardo no efeito hiperalgésico do remifen-

tanil, porém houve aumento da hiperalgesia após a suspensão do fármaco, devendo-se estar atento ao possível efeito de ativar as vias pronociceptivas ³⁴.

Os inibidores de COX-2 parecem desempenhar papel relevante na inibição da hiperalgesia por estimular a recaptação de glutamato no corno dorsal da medula espinal, além de realizar o bloqueio de receptores NMDA ². Em voluntários, a administração prévia de parecoxibe 40 mg por via venosa reduziu a hiperalgesia induzida pelo remifentanil (0,1 µg.kg⁻¹.min⁻¹). Porém, com a administração de parecoxibe concomitante ao remifentanil, não houve tal efeito ³⁹.

Em voluntários, a clonidina na dose de 2 µg.kg⁻¹ diminuiu os escores de dor causada por remifentanil (0,1 µg.kg⁻¹.min⁻¹) ⁴⁰.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Muitas vezes, é difícil determinar se ocorreu HIO após a administração de opioide. A redução da eficácia analgésica pode ser por tolerância ao opioide, HIO ou ambas ⁶.

A HIO deve ser considerada quando o aumento repetido da dose falha em promover efeito analgésico, provoca exacerbação da dor ou diminui o efeito do opioide de forma inexplicável, ou ocorre alodínia difusa não associada à dor prévia e outras causas, como progressão da doença ou lesão aguda, foram descartadas ^{2,3}.

Pode-se obter tratamento mais eficaz quando essas condições são reconhecidas ³.

Poupar ou trocar opioide são estratégias adotadas para prevenir ou tratar HIO, embora não existam evidências convincentes para essas condutas ³. Outra estratégia seria o uso concomitante de baixas doses de antagonistas opioides ou uso de antagonista de receptores colecistocinina ou NMDA ^{1,3}.

A estratégia mais usada para evitar tolerância e hiperalgesia do opioide é o uso concomitante de outros analgésicos, além de tratamento não medicamentoso ^{3,6}.

Em geral, a redução do efeito analgésico do opioide durante um tratamento é considerada tolerância ao opioide, sendo aumentada a dose. Ao contrário, a HIO pode ser agravada por aumento da dose de opioide ^{1,6}. A HIO deve ser tratada com a redução da dose, a troca do opioide ou a associação de outros analgésicos ³.

Entretanto, mistura de tolerância e hiperalgesia pode ser produzida com exposição a grandes doses de opioide ⁴.

CONCLUSÃO

A HIO é bastante complexa, envolvendo uma série de mecanismos que podem contribuir para o desconforto do paciente, trazendo consequências danosas quando não diagnosticada.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

01. Angst MS, Clark JD – Opioid-induced hyperalgesia: a quantitative systematic review. *Anesthesiology*, 2006;104:570-587.

02. Chu LF, Angst MS, Clark D – Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain*, 2008;24:479-496.
03. DuPen A, Shen D, Ersek M – Mechanisms of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Pain Manage Nurs*, 2007;8:113-121.
04. Guignard B, Bossard AE, Coste C et al. – Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*, 2000;93:409-417.
05. Reznikov I, Pud D, Eisenberg E – Oral opioid administration and hyperalgesia inpatients with cancer or chronic nonmalignant pain. *Br J Clin Pharmacol*, 2005;60:311-318.
06. Mao J – Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain*, 2002;100:213-217.
07. Vanderah TW, Ossipov MH, Lai J et al. – Mechanisms of opioid-induced pain and antinociceptive tolerance: descending facilitation and spinal dynorphin. *Pain*, 2001;92:5-9.
08. Schmidt S, Bethge C, Förster M et al. – Enhanced postoperative sensitivity to painful pressure stimulation after intraoperative high dose remifentanil in patients without significant surgical site pain. *Clin J Pain*, 2007;23:605-611.
09. Joly V, Richebe P, Guignard B et al. – Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*, 2005;103:147-155.
10. Célerier E, Rivat C, Jun Y et al. – Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in
11. Collett BJ – Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br J Anaesth*, 1998;81:58-68.
12. Bruera E, MacMillan K, Hanson J et al. – The Edmonton staging system for cancer pain: preliminary report. *Pain*, 1989;37:203-209.
13. Jage J – Opioid tolerance and dependence: do they matter? *Eur J Pain*, 2005;9:157-162.
14. Simonnet G, Rivat C – Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport*, 2003;14:1-7.
15. Ossipov MH, Lai J, King T et al. – Underlying mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure. *Biopolymers*, 2005;80:319-324.
16. Gebhart GF – Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev*, 2004; 27:729-737.
17. Liang D, Shi X, Qiao Y, et al. – Chronic morphine administration enhances nociceptive sensitivity and local cytokine production after incision. *Mol Pain*, 2008;4:7.
18. Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ et al. – The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003;100:4867-4872.
19. Hood D, Curry R, Eisenach, JC – Intravenous remifentanil produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-Induced hyperalgesia. *Anesth Analg*, 2003;97:810-815.
20. Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR et al. – No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanil-based anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2001;87:866-869.
21. Koppert W, Schmelz M – The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2007;21:65-83.
22. Guntz E, Talla G, Roman A et al. – Opioid-induced hyperalgesia. *Eu J Anaesthesiol*, 2007;24:205-207.
23. Davis MP, Shaiova LA, Angst MS – When opioids cause pain. *J Clin Oncol*, 2007;25:4497-4498.
24. Doverty M, White JM, Somogyi A et al. – Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain*, 2001;90:91-96.
25. Yaksh TL, Harty GJ – Pharmacology of the allodynia in rats evoked by high dose intrathecal morphine. *J Pharmacol Exp Ther*, 1988;244:501-507.
26. Kissin I, Brown PT, Bradley EL – Magnitude of acute tolerance to opioids is not related to their potency. *Anesthesiology*, 1991;75:813-816.
27. Kissin I, Brown PT, Robinson CA et al. – Acute tolerance in morphine analgesia: continuous infusion and single injection in rats. *Anesthesiology*, 1991;74:166-171.
28. Crawford MW, Hickey C, Zaarour C et al. – Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanil for pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg*, 2006;102:1662-1667.

29. Vinik HR, Kissin I – Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesth Analg*, 1998;86:1307-1311.
30. Koppert W, Angst M, Alsheimer M et al. – Naloxone provokes similar pain facilitation as observed after short-term infusion of remifentanil in humans. *Pain*, 2003;106:91-99.
31. Rivat C, Laulin JP, Corcuff JB et al. – Fentanyl enhancement of carrageenan-induced long-lasting hyperalgesia in rats: prevention by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine. *Anesthesiology*, 2002;96:381-391.
32. Ali NM – Hyperalgesic response in a patient receiving high concentrations of spinal morphine. *Anesthesiology*, 1986;65:449-450.
33. Mao J, Price DD, Mayer DJ – Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain*, 1995;62:259-274.
34. Singler B, Tröster A, Manering N et al. – Modulation of remifentanil-induced postinfusion hyperalgesia by propofol. *Anesth Analg*, 2007;104:1397-1403.
35. DeKock MF, Lavand'homme PM – The clinical role of NMDA receptor antagonist for the treatment of postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2007;21:85-98.
36. Guignard B, Coste C, Costes H et al. – Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg*, 2002;95:103-108.
37. Engelhardt T, Zaarour C, Naser B et al. – Intra-operative low-dose ketamine does not prevent a remifentanil-induced increase in morphine requirement after pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg*, 2008;107:1170-1175.
38. Grande LA, O'Donnell BR, Fitzgibbon DR et al. – Ultra-low dose ketamine and memantine treatment for pain in an opioid-tolerant oncology patient. *Anesth Analg*, 2008;107:1380-1383.
39. Troster A, Sittl R, Singler B et al. – Modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in humans. *Anesthesiology*, 2006;105:1016-1023.
40. Koppert W, Sittl R, Scheuber K et al. – Differential modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology*, 2003;99:152-159.

Resumen: Leal PC, Clivatti J, Garcia JBS, Sakata RK – Hiperálgesia Inducida por Opioides (HIO).

Justificativa y objetivos: Los opioides son medicamentos a menudo usados para el control del dolor y que sin embargo pueden causar hiperálgesia. La circunstancia por la cual ese fenómeno puede ocurrir no está totalmente aclarada. El objetivo de esta revisión es describir los mecanismos, los factores que están involucrados y la modulación por medicamentos.

Contenido: Fueron descritos los factores involucrados en el desarrollo de la hiperálgesia inducida por opioides (HIO), como la duración en el uso, la dosis y el tipo de opioide. Los mecanismos incluyen los sistemas glutamatérgico y los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), activación de ciclo-oxigenasa (COX) espinal, aminoácidos excitatorios, dinorfina, citocinas y quimocinas; prostaglandinas y facilitación descendente. La modulación de la hiperálgesia se puede lograr con los antagonistas de receptores NMDA, los agonistas adrenérgicos-alfa2 y con los inhibidores de (COX).

Conclusiones: El tema es bastante complejo, e involucra una serie de mecanismos fisiopatológicos que pueden contribuir para la HIO y la incomodidad del paciente, con consecuencias dañinas para la salud.