

# Hiperalgisia Induzida por Opioides (HIO)

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

**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 <sup>1,2</sup>.

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 <sup>1</sup>.

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

## HIPERALGIESIA INDUZIDA PELO OPIOIDE (HIO)

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

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 <sup>1-3</sup>. A administração de grandes doses por períodos prolongados parece estar associada à maior incidência de HIO <sup>1,2,4</sup>. A HIO também sucede com fármacos administrados durante curto tempo <sup>3</sup>.

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

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) <sup>2,4,8,10</sup>. O uso de opioide de longa duração após a operação pode acobertar o efeito de hiperalgisia <sup>4</sup>. Com uso crônico, ocorre efeito antinociceptivo no primeiro dia, seguido de perda do efeito ou mesmo hiperalgisia progressiva <sup>1</sup>.

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 <sup>8,9</sup>.

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 dor<sup>1</sup>. Esse fenômeno é reversível em algum grau, mas requer um longo período de abstinência<sup>3</sup>.

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<sup>1,2</sup>. 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 tolerabilidade<sup>3</sup>.

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 fármaco<sup>11</sup>. Reflete diminuição da sensibilidade ao opioide, que ocorre por dessensibilização da via antinociceptiva<sup>3</sup>. 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 internalização<sup>3</sup>. Na tolerância, há desvio da curva dose/efeito para a direita<sup>1,2</sup>. É caracterizada por redução da potência analgésica e melhora com o aumento da dose da medicação ou com a troca de opioide<sup>1</sup>. Farmacologicamente, são fenômenos distintos<sup>2</sup>. Podem envolver mecanismos celulares opostos, com dessensibilização (tolerância) e sensibilização (HIO)<sup>6</sup>. Na prática clínica, a distinção dos dois fenômenos é difícil e pode ser impossível. A hiperalgesia pode mascarar a antinociceção, produzindo impressão de tolerância<sup>7</sup>. 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 outros<sup>1</sup>. Outros mecanismos celulares diferem em tolerância e hiperalgesia<sup>3</sup>. 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 estudo<sup>1</sup>.

## 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<sup>1,2,6,7,10,11</sup>. Ocorrem alterações neuroplásticas no sistema nervoso periférico e central, com a sensibilização das vias pronociceptivas<sup>2</sup>. As alterações celulares ocorrem em vários locais anatômicos, como neurônio aferente e da medula espinal, glia, núcleos encefálicos e vias moduladoras descendentes<sup>2,3</sup>. Há alteração de receptores e canais e sensibilização periférica e central<sup>9,11-13</sup>.

## Ativação de receptores NMDA

A ativação de receptores NMDA por glutamato está implicada nos mecanismos de HIO<sup>1,3,6</sup>. 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<sup>5,10</sup>. 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 sintase<sup>10</sup>. 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 hiperalgesia<sup>1</sup>. 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<sup>6,14,15</sup>.

## Facilitação descendente

Outro mecanismo envolve vias descendentes facilitadoras que são mediadas via opioides em *on cells* localizadas na medula rostral ventromedial<sup>16</sup>. 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<sup>2,7</sup>.

## Função da dinorfina

A administração de opioide provoca aumento de dinorfina, que pode ser um dos responsáveis pela HIO<sup>6,7</sup>. 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 sensitiva<sup>7</sup>.

## Outros mecanismos

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

## FATORES RELACIONADOS À HIPERALGESIA

### Dose

A exposição a grandes doses de opioides parece estar associada à HIO<sup>1,4,7,9,10,18</sup>. Estudos demonstram que o uso de grande dose de remifentanil intraoperatório causa aumento da dor pós-operatória<sup>2,4,5,8,9</sup>. Porém, a HIO foi observada após interrupção da infusão de 3,1 ng.mL<sup>-1</sup> de remifentanil<sup>19</sup>. Por outro lado, em um trabalho, não se observou aumento no consumo de opioide pós-operatório após uso de grandes doses de remifentanil<sup>20</sup>.

Grandes ou repetidas doses de fentanil intraoperatório também induziram aumento da intensidade da dor após a operação<sup>5,21</sup>. Porém, a HIO também foi observada com pequena dose de fentanil em período de manutenção em indivíduo dependente<sup>2</sup>. Há relato de um paciente que estava usando adesivo de fentanil (75 µg.dia<sup>-1</sup>) para dor crônica, submetido à anestesia geral com remifentanil, e apresentou dor pós-operatória mais intensa<sup>22</sup>.

Com oxicodona (2.400 mg.dia<sup>-1</sup>) por via oral, metadona (675 mg.dia<sup>-1</sup>) por via oral e metadona (30 mg.h<sup>-1</sup>) por via venosa, houve desenvolvimento de hiperalgesia<sup>23</sup>. A metadona também causou hiperalgesia na dose de 62 mg.dia<sup>-1</sup><sup>24</sup>.

### 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 posição<sup>25</sup>. Dessa maneira, a fórmula molecular parece ser importante para produzir HIO<sup>1</sup>. Contudo, ocorreu HIO inclusive em derivados piperidínicos, como o fentanil<sup>1</sup>.

Parece que a ação nos receptores  $\mu$  é relevante<sup>1,2</sup>, porém é possível que opioide com ação em receptores kappa também possa causar HIO<sup>1</sup>.

Outro fator implicado parece ser a curta duração da ação do opioide, como o remifentanil<sup>5,9,21,26-30</sup>. 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 contribuir<sup>2</sup>. Há desenvolvimento de HIO em quatro semanas após exposição a doses moderadas de morfina (75mg.dia<sup>-1</sup>)<sup>2</sup>.

Alguns opioides podem estar associados à maior possibilidade de induzir HIO. Além disso, existe sensibilidade cruzada a outros opioides<sup>6</sup>

### Duração do uso e da hiperalgesia

A HIO é mais evidente na administração prolongada<sup>3,6,14</sup>. O uso crônico de morfina por via oral durante 4 semanas associou-se à hiperalgesia<sup>2</sup>. Porém, há um estudo demonstrando hiperalgesia em pacientes que utilizam opioide durante curto período de operação no intraoperatório<sup>8</sup>.

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<sup>3,6,18</sup>. Contudo, a hiperalgesia pode durar entre 2 e 10 dias<sup>10,31</sup>.

### Forma e via de infusão

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

## MODULAÇÃO DA HIO

Vários fármacos têm sido utilizados para tentar reduzir a possibilidade de HIO<sup>1,2,15,34</sup>.

Os bloqueadores de receptores NMDA podem impedir ou reduzir o desenvolvimento de HIO<sup>5</sup>. Há evidência de que cetamina em baixa dose pode modular a HIO<sup>2,9,10,28,35,36</sup>.

A cetamina na dose de 0,15 mg.kg<sup>-1</sup>, seguida de infusão intraoperatória de 5 µg.kg.min<sup>-1</sup> de cetamina, diminuiu o consumo de morfina e os escores de dor, retardando o tempo para a primeira complementação<sup>36</sup>. Em outro estudo, baixa dose de cetamina (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>) na indução e infusão de 5 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> impediu a hiperalgesia do renifentanil<sup>9</sup>. Porém, em outro estudo, a cetamina não impediu o desenvolvimento de HIO<sup>37</sup>.

A metadona é um fraco antagonista de receptores NMDA e, quando se suspeita de hiperalgesia causada por outro opioide, pode-se trocar para metadona<sup>2</sup>. Porém, a metadona pode estar associada a estados de dor aumentada<sup>2</sup>. Portanto, a mudança de opioides para metadona deve ser realizada tendo em mente que ela também pode ativar as vias pronociceptivas<sup>23</sup>. O dextromorfano é um antitussígeno, com efeito de antagonista não competitivo de receptores NMDA e efeito controverso na HIO<sup>2</sup>. A mementina é um antagonista de receptores NMDA, utilizado em pacientes com doença de Alzheimer, que necessita de mais avaliações<sup>38</sup>.

O propofol tem sido proposto como anti-hiperalgésico, por sua ação em receptores ácido gama-aminobutírico em nível supraespinhal<sup>2,30</sup>. Em um estudo, o propofol na dose de 1,5 µg.mL<sup>-1</sup> 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<sup>34</sup>.

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<sup>2</sup>. Em voluntários, a administração prévia de parecoxibe 40 mg por via venosa reduziu a hiperalgesia induzida pelo remifentanil (0,1 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>). Porém, com a administração de parecoxibe concomitante ao remifentanil, não houve tal efeito<sup>39</sup>.

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

## 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<sup>6</sup>.

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<sup>2,3</sup>.

Pode-se obter tratamento mais eficaz quando essas condições são reconhecidas<sup>3</sup>.

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

A estratégia mais usada para evitar tolerância e hiperalgesia do opioide é o uso concomitante de outros analgésicos, além de tratamento não medicamentoso<sup>3,6</sup>.

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<sup>1,6</sup>. A HIO deve ser tratada com a redução da dose, a troca do opioide ou a associação de outros analgésicos<sup>3</sup>.

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

## 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. Doherty 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 – Hiperalgia 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 hiperalgia. 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 hiperalgia 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 hiperalgia 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.