

# Programa de Educação Continuada em Fisiopatologia e Terapêutica da Dor 2019

# Tolerância e Dependência aos Opioides

Claudia Palmeira

Doutora em Ciências pela FMUSP

Coordenadora do Grupo de Controle da Dor do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer

Médica da Equipe de Controle de Dor da Divisão de Anestesia do ICHC-FMUSP

• Sem conflitos de interesse para essa aula.

#### REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., Editor

## Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies

Nora D. Volkow, M.D., and A. Thomas McLellan, Ph.D.

and debilitating medical conditions but also among the most controversial and complex to manage. The urgency of patients' needs, the demonstrated effectiveness of opioid analgesics for the management of acute pain, and the limited therapeutic alternatives for chronic pain have combined to produce an overreliance on opioid medications in the United States, with associated alarming increases in diversion, overdose, and addiction. Given the lack of clinical consensus and research-supported guidance, physicians understandably have questions about whether, when, and how to prescribe opioid analgesics for chronic pain without increasing public health risks. Here, we draw on recent research to address com-

From the National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Bethesda, MD (N.D.V.); and the Treatment Research Institute, Philadelphia (A.T.M.). Address reprint requests to Dr. Volkow at the National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, 6001 Executive Blvd., Bethesda, MD 20892, or at nvolkow@nida.nih.gov.

N Engl J Med 2016;374:1253-63.
DOI: 10.1056/NEJMra1507771

Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society.

Wang et al. Int J Mol Sci 2019;20. pii: E4294. doi: 10.3390/ijms20174294.

Valentino, Volkow. Neuropsychopharmacology 2018;43:2514-2520. doi: 10.1038/s41386-018-0225-3.

Dickenson e Kieffer in: Wall PD, Melzack R. <u>Textbook of pain 6<sup>Th</sup> Edition</u>. <u>Edinburgh</u>, <u>Churchill Livingstone</u> <u>2013</u>, p. 413-28.

Hunt e Urch, in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6<sup>Th</sup> Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 351-61.

American Academy of Pain Medicine, American Pain Society, & American Society of Addiction Medicine Committee on Pain and Addiction. (2001).

# **D**EFINIÇÃO DE TERMOS

# Tolerância, dependência e vício não são sinônimos

## Tolerância

Estado de adaptação à exposição contínua a determinado fármaco ou substância, com consequente diminuição de seu efeito, no caso do opioide ao efeito analgésico, sendo necessário um aumento da dose deste para se alcançar o efeito desejado.

# o Dependência

Estado de adaptação ao uso crônico de determinado fármaco ou substância, que se manifesta por um quadro de abstinência após a interrupção aguda, rápida redução da dose, diminuição dos níveis séricos sanguíneos ou administração de um antagonista desta substância.

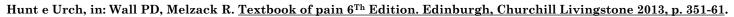
## Vício

- É uma doença neurobiológica crônica primária.
- Sofre influência considerável de fatores genéticos, psicossociais e ambientais.
- o Caracteriza-se por:
- falta de controle sobre o uso de determinada substância (compulsão).
- uso contínuo da substância apesar de prejuízos à saúde e à vida social, profissional e familiar.
- ânsia, *craving*, pelo efeito desta substância.

A tolerância e a dependência estão presentes no vício, e provavelmente contribuem para a sua manutenção desta doença, e à falta de sucesso no tratamento.

### Pseudovício

- o alteração de comportamento relacionado à determinada substância ou fármaco, como opioides.
- o faz lembrar o comportamento de pacientes com vício.
- consequente à tratamento inadequado da dor iatrogenia.
- o Caracteriza-se por:
- o queixa constante de dor- piora dos sintomas álgicos.
- o busca pelo analgésico em consultórios da especialidade ou em unidades de emergência.
- solicitação frequente do analgésico de resgate quando internado.
- o estado de hipervigilância quanto ao horário de prescrição deste analgésico.
  - Na maioria das vezes vem com sintomas neurovegetativos.



## TOLERÂNCIA, DEPENDÊNCIA E VÍCIO EM PACIENTES COM DOR EM USO DE OPIOIDES POR TEMPO PROLONGADO

- O Uso crônico de Opioides:
- Alterações entre estruturas neurais que modulam estados motivacionais e afetivos.

Adaptações, modulações dependentes de atividade

Neuroplasticidade

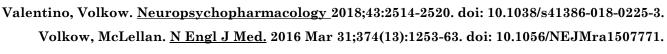
• A ação analgésica dos opioides nos centros corticais, e em especial sua ação na área motivacional e de recompensa, se sobrepõe à ação espinhal.

# Opioide, como toda substância que provoque tolerância, dependência e vício:

Agem nos centros de recompensa aumento da liberação de DA pela ATV para o NAc

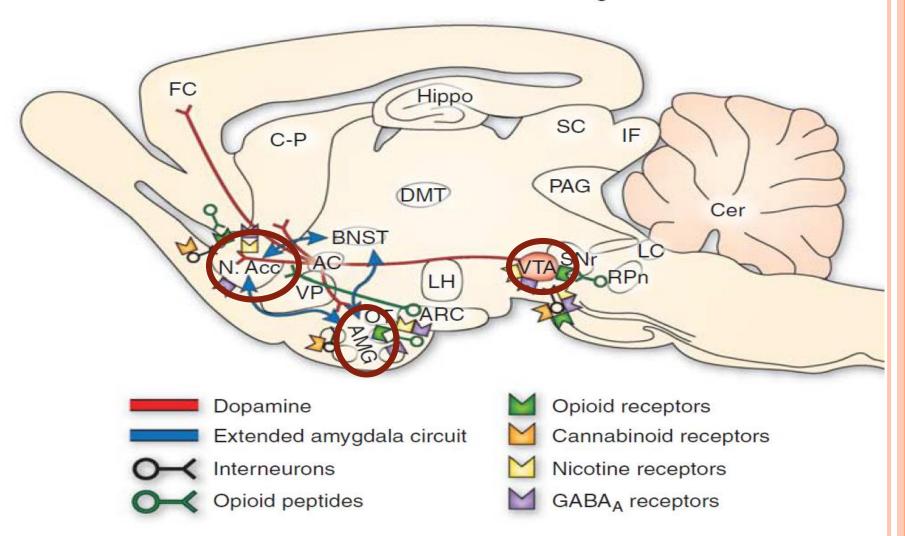
Sensação de bem estar, que associada à ação analgésica pode levar a um reforço positivo associado ao uso do opioide.

Uso crônico — influencia profundamente a plasticidade sináptica que consolida o aprendizado e a memória em sistemas neurais importantes para o desenvolvimento da dependência.



# SISTEMA MESOLÍMBICO DOPAMINÉRGICO E DE RECOMPENSA

Neurochemical neurocircuits in drug reward



# OPIOIDE E O DESENVOLVIMENTO DE TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA

# A tolerâcia e a dependência são respostas adaptativas do SNC ao uso crônico de opioides.

- **Tolerância inata** determinada geneticamente: com o uso de opioide em curtos períodos.
- Tolerância adquirida- resultado do uso prolongado, é mais comum.

# Menor eficácia analgésica e ansiolítica no curso de semanas a meses:

- o aumento da dose na tentativa de se alcançar os efeitos desejados.
- o sofre influência de estados emocionais do paciente- tolerância desenvolvida em situações de estresse ou com a piora de quadros depressivos.

# Tolerância- Alterações adaptativas dos receptores MOR (µ)

- Exposição crônica ao opioide:
- Perda na ação efetora do receptor MOR- μ
- · Perda da ativação da proteína-G
- Aumento na expressão da adenosina monofosfato cíclico (AMPc)- maior ação excitatória
- Aumento da expressão de receptores do Glutamato e proteínas cinases e células da glia
- ✓ Inibição neuronal GABA no Hipocampo maior ação celular piramidal facilitação da memória a aprendizado do bem estar promovido pelo opioide.

 Dessensibilização e internalização do Receptor Opioide:

maior inserção de receptores Glutamatérgicos: AMPA e NMDA na superfície das células-

Manutenção da excitabilidade neuronal

- Ativação de astrócitos e micróglias- alteração na plasticidade sináptica
- Mudanças significativas na atividade neuronal em determinadas regiões corticais:

Neurônios noradrenérgicos do *lócus coeruleus*, NAc, ATV e substância cinzenta periaquedutal

Resposta autonômica, somática e afetiva que caracteriza o estado de abstinência, e a compulsão pelo opioide.

# Uso crônico de opioide

- Adaptação neuronal à descarga contínua de DA:
- diminuição da produção dopaminérgica em neurônios póssinápticos
- diminuição dos efeitos dopaminérgicos- ação ansiolítica e sensação de bem estar que se tornam menos freqüentes com o tempo

O uso crônico de opioide induz a alterações na plasticidade sináptica na AVT.

Entre 2 a 6% de pacientes em uso crônico de opioide desenvolvem vício, sendo muito maior a incidência nos com história familiar de vício.

Wang et al. Int J Mol Sci 2019;20. pii: E4294. doi: 10.3390/ijms20174294.

Valentino, Volkow. Neuropsychopharmacology 2018;43:2514-2520. doi: 10.1038/s41386-018-0225-3

Dacher, Nugent. Neuropharmacol 2011; 61: 1088-96

Klotz et al. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 54. HHS Publication No. (SMA) 12-4671. Rockville, MD, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2011. Available at:



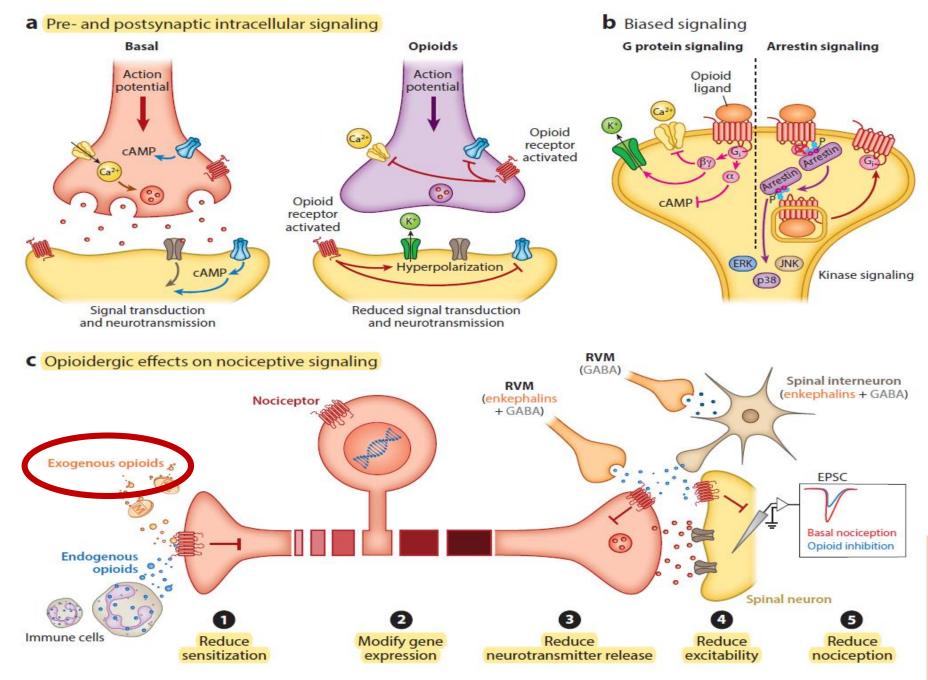


Figure 2

Corder et al. Annu Rev Neurosci. 2018;41:453-473. doi: 10.1146/annurev-neuro-080317-061522.



## **HHS Public Access**

### Author manuscript

Pain. Author manuscript; available in PMC 2019 September 27.

Published in final edited form as:

Pain. 2018 January; 159(1): 175. doi:10.1097/j.pain.0000000000001083.

# BDNF-mediated projection-specific regulation of depressive-like and nociceptive behaviors in mesolimbic reward circuitry

Di Liu<sup>a,b</sup>, Qian-Qian Tang<sup>a,b,c</sup>, Cui Yin<sup>a,b</sup>, Yu Song<sup>a,b</sup>, Yan Liu<sup>a,b</sup>, Jun-Xia Yang<sup>a,b</sup>, He Liu<sup>a,b,d</sup>, Yue-Man Zhang<sup>a,b</sup>, Si-Yin Wu<sup>a,b</sup>, Ying Song<sup>a,b</sup>, Barbara Juarez<sup>e</sup>, Hai-Lei Ding<sup>a,b</sup>, Ming-Hu Han<sup>e</sup>, Hongxing Zhang<sup>a,b,\*</sup>, Jun-Li Cao<sup>a,b,d,\*</sup>

- <sup>a</sup> Jiangsu Province Key Laboratory of Anesthesiology, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China;
- <sup>b.</sup>Jiangsu Province Key Laboratory of Anesthesia and Analgesia Application Technology, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China;
- <sup>c.</sup>Department of Emergency ICU, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China.
- <sup>d</sup> Department of Anesthesiology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China.
- <sup>e.</sup>Department of Pharmacological Sciences, Friedman Brain Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York 10029, USA.
- ✓ NACs e ATV através do BDNF aprendem a se sensibilizar com o estímulo doloroso – Dor Crônica é QUINTESSÊNCIA de uma doença biopsicossocial.





# Mesolimbic dopamine signaling in acute and chronic pain: implications for motivation, analgesia, and addiction

Anna M.W. Taylor<sup>a,\*</sup>, Susanne Becker<sup>b</sup>, Petra Schweinhardt<sup>c</sup>, Catherine Cahill<sup>d</sup>

#### 1. Introduction

The mesolimbic dopamine system comprises neurons in the ventral tegmental area (VTA) and substantia nigra (SN), projecting to the ventral striatum. This system was originally described to mediate pleasure and goal-directed movement associated with rewarding stimuli. However, it is now clear that dopamine, although crucial for reward processing, drives not the hedonic experience of reward ("liking") but rather the instrumental behavior of reward-driven actions ("wanting"). Phasic dopamine acts as an incentive salience signal underlying reinforcement learning. Moreover, aversive stimuli, such as pain, also stimulate dopamine, further diminishing the idea of dopamine as a "reward" signal. Placent studies suggest that dopamine neurons in the VTA and SN form a heterogeneous population tuned to either (or both) aversive or rewarding stimuli. Review will summarize our current

both rewarding and punishing stimuli are likely to code motivational salience. <sup>9</sup> Neurons coding motivational valence would provide a signal for reward seeking, evaluation, and value learning, in line with current theories on the role of dopamine in reward processing. <sup>7,58</sup> In contrast, neurons coding motivational salience would provide a signal for detection and prediction of highly important events independent of valence, pursuant to dopamine's role in salience processing. <sup>54</sup> These distinct aspects of dopamine neurotransmission might be neuroanatomically separate: dopaminergic neurons coding motivational valence have been found more commonly in the ventromedial SN and lateral VTA with projections to nucleus accumbens shell, whereas neurons coding motivational salience are more often reported in the dorsolateral SN with projections to the nucleus accumbens core (**Fig. 1**). <sup>10,39,41,49</sup>

$$\ddot{Q} + 3H\dot{Q} + V'(Q) = 0.$$

$$w_Q \equiv \frac{p}{\rho} = \frac{\frac{1}{2}\dot{Q}^2 - V(Q)}{\frac{1}{2}\dot{Q}^2 + V(Q)}.$$

## FATORES PREDITIVOS PARA ABUSO

- Idade jovem
- Fatores genéticos maior possibilidade para opioide
- Vida familiar disfuncional
- Estímulo álgico intenso
- Dose alta de opioide
- Dor sem uma etiologia estabelecida
- Transtorno psiquiátrico
- Personalidade impulsiva
- o Uso prévio de substâncias ilícitas e/ou tabagismo
- Uso crônico de benzodiazepínicos

Wang et al. <u>Int J Mol Sci</u> 2019;20. pii: E4294. doi: 10.3390/ijms20174294.

Webster LR. <u>AnesthAnalg.</u> 2017; 125:1741-48. doi: 10.1213/ANE.00000000002496.

Volkow, McLellan. <u>N Engl J Med.</u> 2016 Mar 31;374(13):1253-63. doi: 10.1056/NEJMra1507771.

<u>Comprehensive Textbook of Psychiatry</u>. 9th ed. Lippincott: Williams e Wilkins.

# PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES

- O opioide só deve ser prescrito a pacientes com fatores de risco em situação excepcional.
- A avaliação deve ser extremamente rígida
   em pacientes com histórico de vício pessoal ou familiar,
   e nos que são dependentes químicos em abstenção ou
  - não, e em adolescentes.
- Nos dependentes químicos o tratamento da dor com opioide deve ser criteriosamente avaliado, e se possível outras opções devem ser escolhidas como os bloqueios regionais.
- o É mandatório equipe multidisciplinar integrada.

- É imperativo orientar aos pacientes em uso crônico quanto à possibilidade de controle inadequado do quadro álgico pelo desenvolvimento de tolerância, e o risco de abstinência caso haja uma suspensão abrupta do opioide.
- É fundamental uma avaliação contínua do quadro álgico e dos efeitos relacionados ao uso do opioide.
- A interrupção do uso do opioide deve ser a meta, sempre aos poucos e atento às complicações possíveis.

- Tolerância e abstinência não são critérios absolutos de vício.
- Quando os opioides forem opção mandatória em pacientes com histórico de vício ou dependentes químicos:

Devem ser prescritos por especialistas em dor e com acompanhamento de um psiquiatra.

- A melhor opção são os opioides de ação prolongada, evitando os efeitos "agradáveis" mais rápidos dos fármacos de liberação imediata.
- Geralmente os pacientes morrem por exagero na dose do opioide.

Wang et al. <u>Int J Mol Sci</u> 2019 ;20. pii: E4294. doi: 10.3390/ijms20174294.

Webster LR. <u>AnesthAnalg.</u> 2017; 125:1741-48. doi: 10.1213/ANE.0000000000024<mark>96</mark>

#### Table 3. Factors Associated With Serious Table 3. Continued Opioid-Induced Respiratory Depression<sup>a,b</sup> **Odds Ratio** Odds Ratio (95% Confidence (95% Confidence Covariate Interval) Covariate Interval) Demographic Age group, y Prescription drugs 18-34 (reference) Opioids 1.05 (0.95-1.15) 35-54 By active ingredient 55 +1.16 (1.04-1.29) H' arocodone 1.30 (1.20-1.41) 1.03 (0.95-1.11) Male US census region Oxycodone 1.32 (1.19-1.45) Northeast (reference) 1.50 (1.38-1.64) Hydromorphone 1.20 (1.08-1.33) Midwest 2.93 (2.49-3.43) Morphine 1.09 (0.99-1.23) South 1.39 (1.23-1.58) West 3.72 (3.10-4.46) Fentanyl Clinical Methadone 2.80 (2.22-3.51 Individual CCI comorbidities 1.19 (1.00 1.31) Iran adol 2.06 (1.74-2.44) Heart failure By formulation-0.91(0.72-1.14)Peripheral vascular disease Cerebrovascular disease 2.52 (2.18-2.92) Not ER/LA (reference) Chronic pulmonary disease 1.72 (1.56–1.89) ER/LA 1.73 (1.51-1.99) Serious autoimmune rheumatologic disease 1.47 (1.23-1.77) By route Chronic hepatitis/cirrhosis 1.39 (0.96-2.00) Nonoral (reference) Warfarin treatment 0.79(0.66-0.95)Renal disease with renal impairment 2.17 (1.83-2.57) **Oral** 1.90 (1.54-2.34) Any malignancy, including leukemia and 1.09 (0.93-1.29) Maximum prescribed daily MED, mg/d lymphoma <100 (reference) Skin (pressure) ulcers 1.50 (1.18-1.90) Metastatic solid tumor 0.95 (0.73-1.23) ≥100 2.04 (1.87-2.24) Other selected comorbidities Selected nonopioid drugs Non-pain-related Benzodiazepines 2.35 (2.18-2.54) Substance-use disorder 12.74 (11.46-14.1 Antidepressants 2.19 (2.03-2.36) 2.85 (2.44-3.32) Bipolar disorder/schizophreniac All-cause health care utilization 1.33 (1.16-1.52) Sleep apnea 1.52 (1.41-1.65) ≥1 ED visit Cardiovascular disease 0.98 (0.81-1.20) Nonmalignant pancreatic disease 2.07 (1.56-2.75) 1.12 (1.02–1.23) ≥1 d of hospitalization Skin infections/abscesses 1.14 (1.00-1.30) Pain-related Recurrent headache Webster LR. AnesthAnalg. 2017; 125:1741-48. 1.73 (1.57-1.90)

1.53 (1.41-1.65)

Active traumatic injury

# CASO CLÍNICO

- o EBC, 48 anos, ator e funcionário público.
- Solteiro.
- Doença prévia HAS controlada, Doença Vascular Periférica, Depressão e Ansiedade (ambas sem tratamento regular).
- Antecedentes pessoais Tabagista (½ maço/dia), relata que faz uso de Benzodiazepínicos quando está ansioso, e Cocaína em algumas ocasiões.
- Deu entrada no PS do HC com infecção em ferida por lesão vascular isquêmica em MID – região maleolar, com queixa de dor intensa (à EVN 8 a 9/10).

- Foi admitido pela Equipe da Cirurgia Vascular, queixando-se muito, e com quadro de ansiedade.
- Planejou-se um procedimento cirúrgico no 3º dia de internação para desbridamento de área necrótica na lesão.
- `A avaliação pré-anestésica não houve questionamento sobre o uso crônico de opioides ou de outras substâncias, nem a possibilidade de transtorno do humor.
- À cirurgia recebeu como Anestesia Raqui com 100 mcg de Morfina, 30 mcg de Fentanil e Bupivacaína 15 mg, e sedação com Midazolam 10mg.
- O procedimento durou 50 minutos, sem intercorrências.

- No pós-operatório (PO) imediato o paciente evolui bem, e teve alta para a enfermaria do hospital.
- Como prescrição pela equipe médica recebeu para analgesia Tramadol 100 mg de 8/8 horas.
- No 1º PO o paciente estava agitado, com sudorese, ameaçando a equipe de enfermagem, e jogando-se do leito. O paciente tentou se enforcar com o lençol, tendo de ser contido, porém mantinha-se gritando.
- > Foi solicitada a Equipe de Controle da Dor : foi feita avaliação da história prévia do paciente quanto ao uso de opioides e outras substâncias, e dos fatores preditivos para abuso, e estado emocional deste.
- » 3º PO solicitamos avaliação da psiquiatria, que enviou residente do 1º ano, com pouca experiência em abuso de substância. A residente sugeriu que fosse seguida a minha orientação para o caso de abuso de opioide, e manteve a nossa prescrição.

- O Paciente era usuário crônico de Oxicodona 40mg/dia há pelo menos 1 ano, bem como usuário das substâncias relatadas previamente.
- A Equipe de Controle da Dor instalou uma bomba de ACP EV de Metadona, 2 mg de *bolus* e ritmo, e introduziu Amitriptilina 50 mg/ noite, e Gabapentina 900mg/dia, Quetiapina 100mg/dia, e Haldol 05 mg EV de 8/8 horas se necessário.
- O paciente apresentou melhora considerável do quadro álgico, à EVN 4/10, e do estado emocional.
- No 6º dia o paciente teve alta com a prescrição de Metadona, Amitriptilina, Gabapentina e Quetiapina por VO, para casa.
- O paciente foi encaminhado ao ambulatório da Equipe de Controle da Dor da Anestesia.

# CONSIDERAÇÕES QUANTO AO CASO

- O paciente fazia uso de 40mg/dia de Oxicodona
   = 80/dia mg de Morfina <u>há 1 ano.</u>
- o Recebeu apenas 100 mcg de Morfina na Raqui, e Tamadol 300 mg/dia.
- Paciente com antecedentes de transtorno psiquiátrico, e uso de substâncias ilícitas provável Transtorno de Personalidade Fronteiriça?
- o Diagnóstico:
- VÍCIO
- o Dependência ao Opioide
- Síndrome de Abstência ao Opioide
- o Transtorno de Ansiedade Histérica

Obrigada!