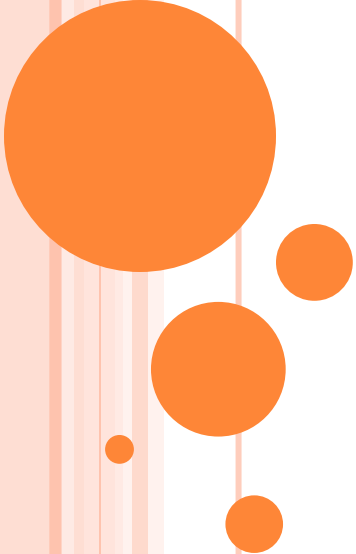




OPIOIDES - TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA

Claudia Palmeira

Doutora em Ciências pela FMUSP

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

- Os opioides são reconhecidos analgésicos de escolha no tratamento de muitos casos de dores agudas e crônicas, porém, seu uso prolongado leva a alterações celulares importantes responsáveis pelo desenvolvimento de **tolerância, dependência, e até do vício.**

Dickenson e Kieffer in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 413-28.

Hunt e Urch, in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6th 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)



DEFINIÇÃO DE TERMOS

Tolerância, dependência e vício não são sinônimos

○ **Tolerância**

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

○ **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.
- **Caracteriza-se por comportamento:**
 - falta de controle sobre o uso de determinada substância (compulsão).
 - uso contínuo da mesma apesar de prejuízos à saúde e à vida social, profissional e familiar.
 - ânsia, *craving* (noia), pelo efeito desta substância.

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



PSEUDOVÍCIO

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

Na maioria das vezes vem com manifestações neurovegetativas.

Volkow, McLellan. N Engl J Med 2016; 374:1253-63.

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

Sehgal et al. Pain Physician. 2012 Jul;15:ES67-92

Weissman, Haddox, .Pain 1989; 36:363-66.



FATORES DE RISCO PARA DEPENDÊNCIA

- Idade jovem
- Dor crônica pós-trauma
- Múltiplas regiões dolorosas
- Dose alta de opioide
- Antecedente de uso de substâncias ilícitas
- Depressão, ansiedade, ou doença psiquiátrica
- História de abuso sexual
- Uso de medicamento psicotrópico
- Dependência de tabaco
- História familiar de vício

O diagnóstico preciso de dependência ao opioide não é fácil de ser estabelecido.

Sehgal et al. Pain Physician. 2012 Jul;15:ES67-92

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

Schäfer et al. Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy. 2015; Early Online:1-2



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.

CHRONIC PAIN NOT CAUSED BY CANCER IS AMONG THE MOST PREVALENT and debilitating medical conditions but also among the most controversial

From the National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Bethesda, MD (N.D.V.); and the Treat-

TOLERÂNCIA, DEPENDÊNCIA E VÍCIO EM PACIENTES COM DOR CRÔNICA NÃO-ONCOLÓGICA EM USO DE OPIOIDES

- **Uso crônico de Opioides:**
- Alterações da função neuronal:
- Adaptações, modulações dependentes de atividade e plasticidade sináptica → **“sistema de recompensa”**

Matriz interconectada de estruturas neurais que modulam estados motivacionais e afetivos.

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

Sehgal et al. Pain Physician. 2012 Jul;15:ES67-92

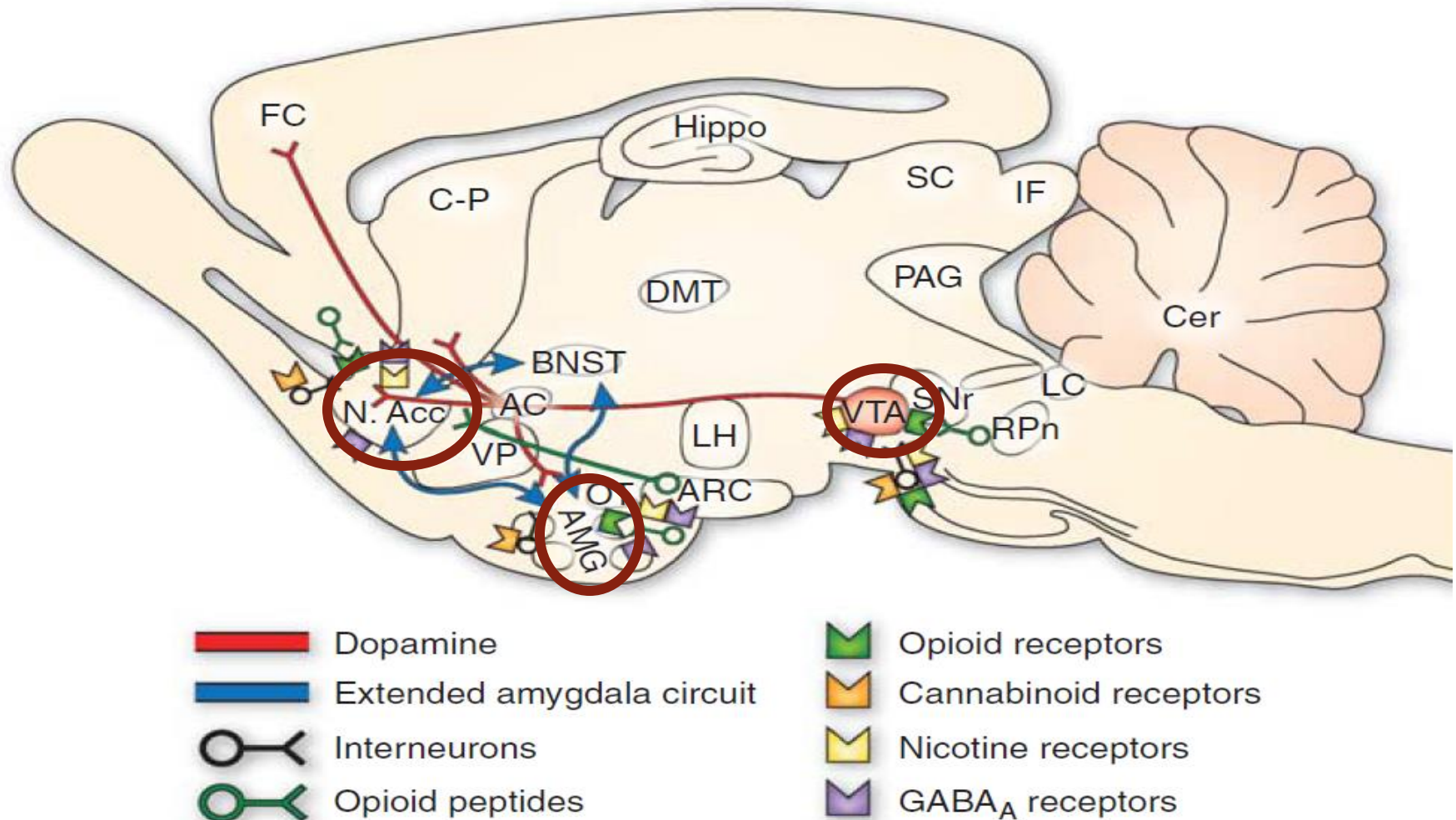
Hunt e Urch, in: Wall PD, Melzack R. Textbook of pain 6th Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone 2013, p. 351-61

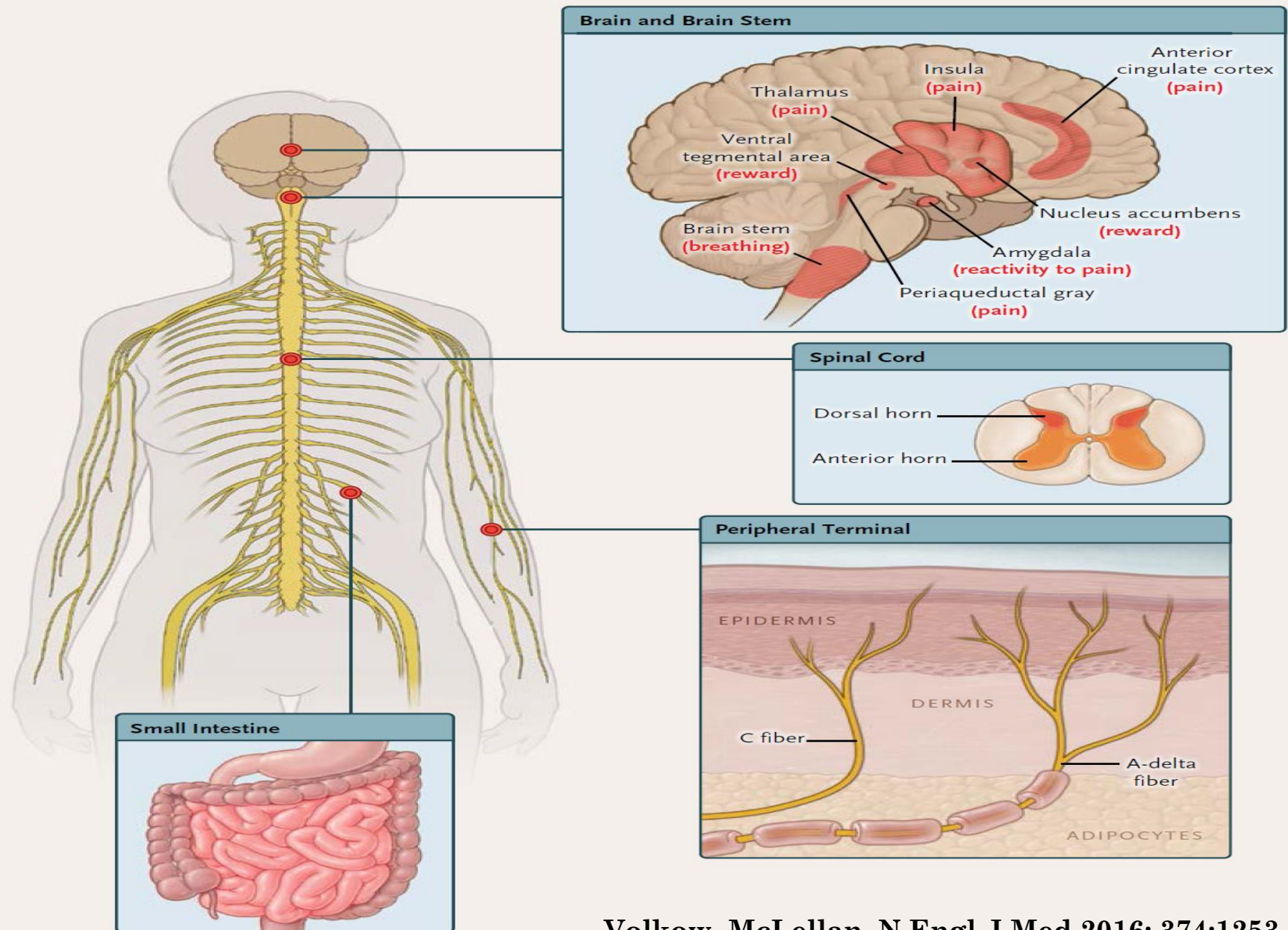
Schäfer et al. Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy. 2015; Early Online:1-2

Sehgal et al. Pain Physician. 2012 Jul;15:ES67-92

SISTEMA MESOLÍMBICO DOPAMINÉRGICO E DE RECOMPENSA

Neurochemical neurocircuits in drug reward





Volkow, McLellan. N Engl J Med 2016; 374:1253-63.

Figure 1. Location of Mu-Opioid Receptors.

OS OPIOIDES, 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.**



OPIOIDES E O DESENVOLVIMENTO DE TOLERÂNCIA

A tolerância 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

- aumento da dose na tentativa de se alcançar os efeitos desejados.
- 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:**
 - diminuição da expressão do receptor , *dowregulation*.
 - perda na ação efetora do receptor μ .
 - **perda da ativação da proteína-G.**
 - **aumento na expressão da adenosina monofosfato cíclico (AMPc)- maior ação excitatória.**
 - ativação de proteínas cinases e células da glia - estado e excitabilidade neuronal disfuncional e persistente.

O mesmo ocorre nos estados de abstinência.



- **Dessensibilização e internalização do Receptor Opióide:**
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.

Learning about addiction from the genome

Eric J. Nestler* & David Landsman†

* Department of Psychiatry, The University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Boulevard, Dallas, Texas 75390-9070, USA

† National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, Computational Biology Branch, Building 45, Room 6AN12J, 45 Center Drive, MSC 6510, Bethesda, Maryland 20892-6510, USA

.....

Drug addiction can be defined as the compulsive seeking and taking of a drug despite adverse consequences. Although addiction involves many psychological and social factors, it also represents a biological process: the effects of repeated drug exposure on a vulnerable brain. The sequencing of the human and other mammalian genomes will help us to understand the biology of addiction by enabling us to identify both genes that contribute to individual risk for addiction and those through which drugs cause addiction.

Challenges in addiction

A cardinal feature of addiction is its chronicity. Individuals can experience intense craving for drug and remain at increased risk for relapse even after years of abstinence, so addiction must involve very stable changes in the brain. But it has been difficult to identify such changes at the molecular, cellular or circuit levels. The molecular

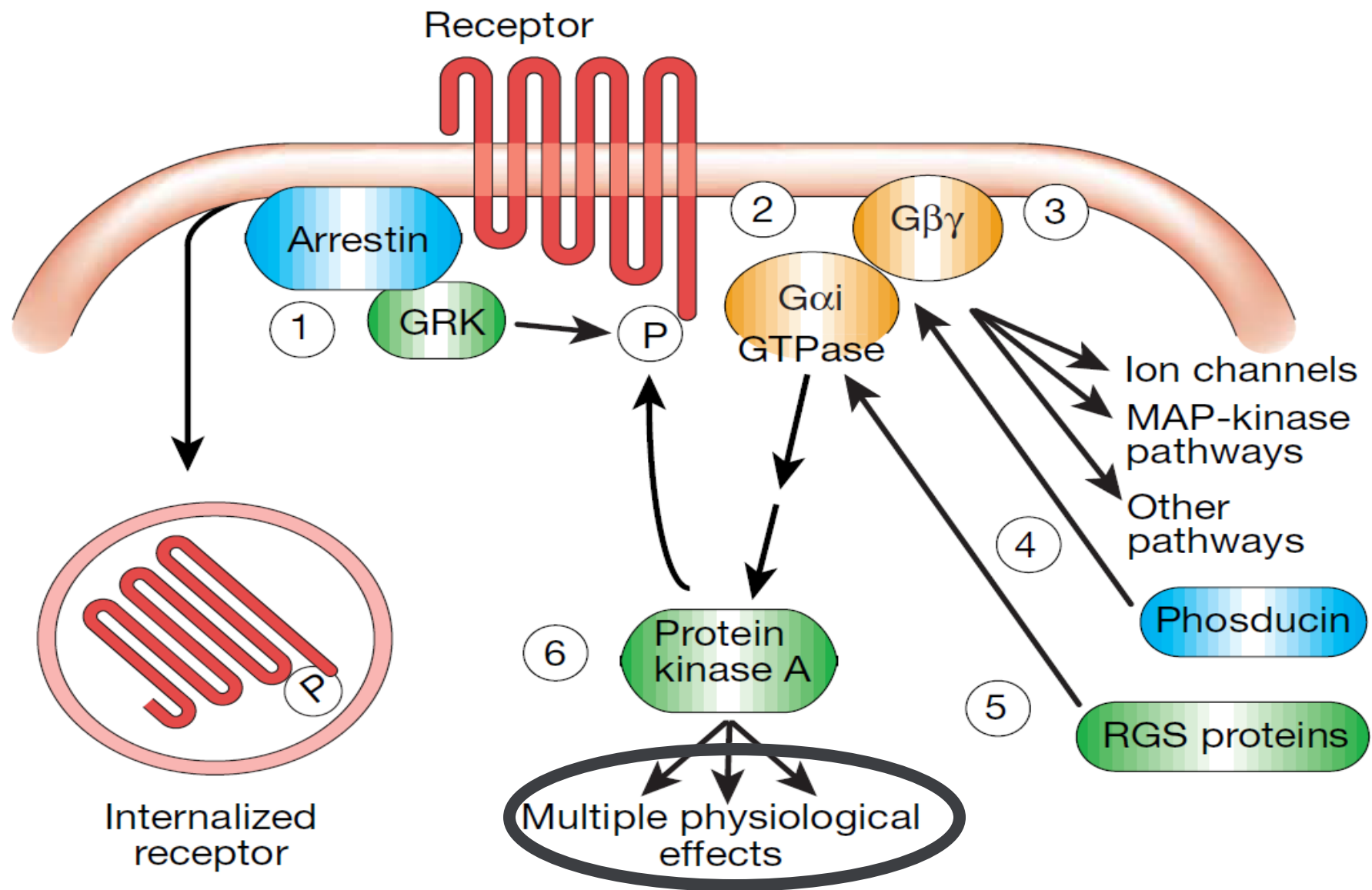


Figure 1 Possible mechanisms of drug-induced changes in the sensitivity of a G_i -coupled receptor (for example, opioid, cannabinoid and certain dopamine receptors). Nestler Landsman . *Nature*. 2001; 409:834-35.

Table 1 Diversity in genes that regulate desensitization of G-protein-coupled receptors

Gene	PSIBLAST ¹³ hits	SSEARCH ^{14,15} hits	New sequences PSIBLAST	New sequences SSEARCH	EST match
G protein-receptor	576	361	91	57	48
kinases					
Arrestins	5	5	1	1	1
RGS proteins	31	23	9	4	5
Phosducins	14	9	8	6	4

We queried the human protein dataset (42,227 sequences from the ENSEMBL dataset, <http://www.ensembl.org/>) with four human protein sequences: G adrenergic receptor, kinase 1

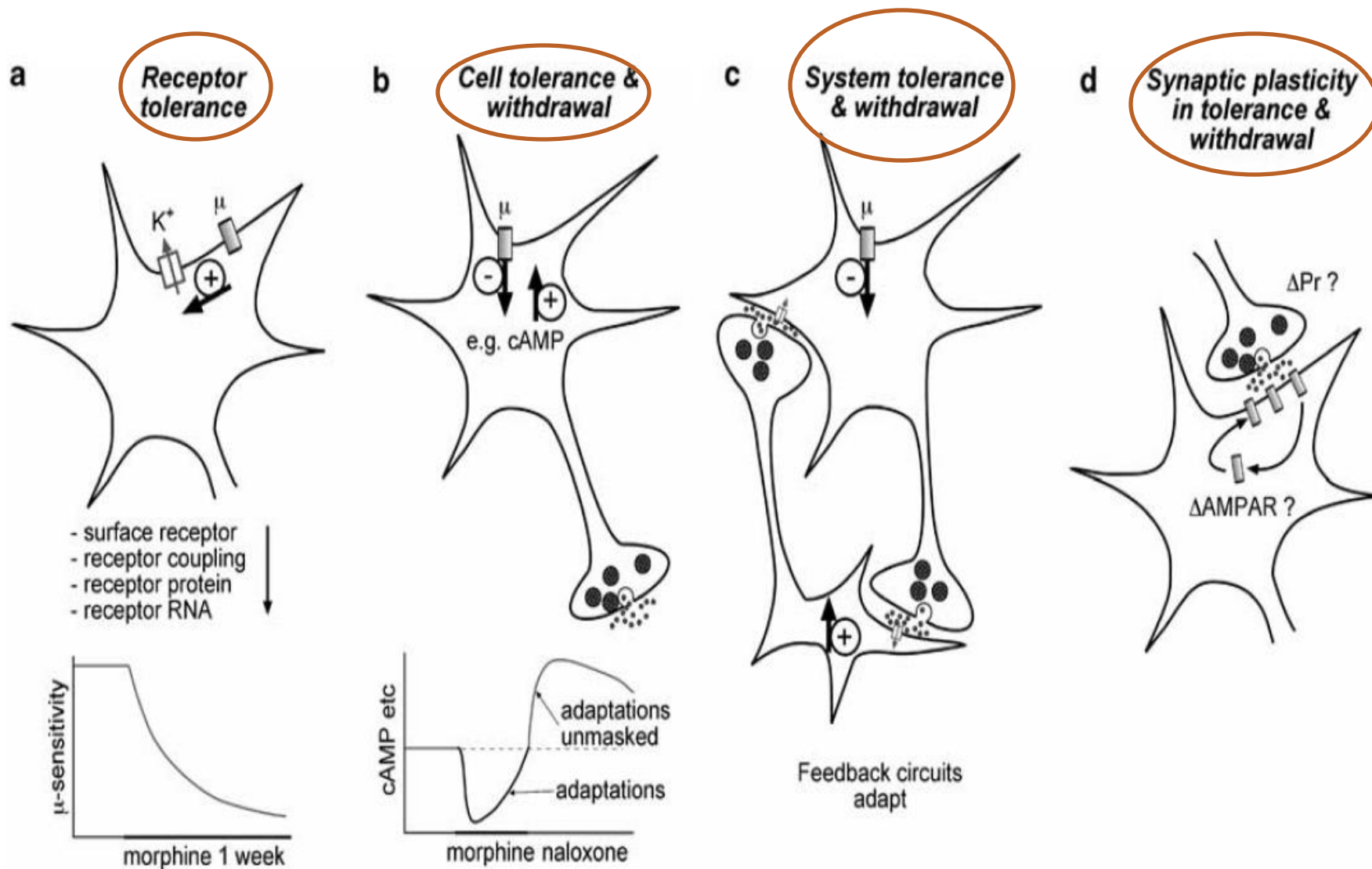


Figure 1 Organization of opioid adaptations in the nervous system including: (a) receptor tolerance at the MOPr itself showing loss in the coupling of MOPr to a major cellular effector, the G-protein-regulated inwardly rectifying potassium channel, K^+ channel. Several potential

USO CRÔNICO DE OPIOIDES

- **Adaptação neuronal à descarga contínua de DA:**
 - diminuição da produção desta em neurônios pós-sinápticos.
 - diminuição dos efeitos dopaminérgicos - ação ansiolítica e sensação de bem estar se tornam menos frequentes com o tempo.

O uso crônico de morfina induz a alterações na plasticidade sináptica na AVT chegando a reduzir o número de neurônios dopaminérgicos em até 25%.

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:

<http://store.samhsa.gov/shin/content/SMA12-4671/TIP54.pdf>

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



DOR CRÔNICA, OPIOIDES E VÍCIO

- **A dor crônica e o vício envolvem um processamento neuronal disfuncional em vários níveis do SNC e periférico, porém no vício a ênfase é no SNC.**
- compartilham padrões neurofisiológicos semelhantes com mudanças permanentes no SNC.
- sofrem influências de fatores genéticos e ambientais.
- apresentam alterações de comportamento e prejuízo à atividade funcional.
- necessitam de tratamento multidisciplinar e contínuo.
- podem ter sérias consequências quando não tratados de forma adequada.
- ocorrem com uma frequência considerável.

Sehgal et al. Pain Physician. 2012 Jul;15:ES67-92

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:

<http://store.samhsa.gov/shin/content/SMA12-4671/TIP54.pdf>

- Entre 2 a 6% de pacientes em uso crônico de opioide desenvolvem vício.
- Estudos epidemiológicos indicam que o fator genético de risco para o vício é de **40 a 60% para o álcool, à cocaína ou os opioides**, porém, ainda não foram identificados genes específicos para o vício.
- **A dor interfere com o comportamento, dor não tratada ou tratada de forma inadequada em pacientes com histórico de abuso de substâncias irá reforçar o quadro de vício.**



CONSIDERAÇÕES FINAIS

- **O opioide só deve ser prescrito em pacientes com fatores de risco em situação excepcional.**
- A avaliação deve ser extremamente rígida em pacientes com histórico de vício, e nos que são dependentes químicos em abstenção ou não.
- 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**.
- 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.
- devem-se evitar os efeitos “agradáveis”, mais rápidos, dos fármacos de liberação imediata.

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: <http://store.samhsa.gov/shin/content/SMA12-4671/TIP54.pdf>

Sehgal et al. Pain Physician. 2012 Jul;15:ES67-92

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



THE MANAGEMENT OF PAIN IN PEOPLE WITH A PAST OR CURRENT HISTORY OF ADDICTION

January, 2013

The Royal College of Psychiatrists endorses this study.

The specific issues to be considered are:

- **Acute pain in the abstinent, recovering heroin addict**
- **Acute pain in current heroin users**
- **Acute pain in patients on methadone treatment**
- **Acute pain in people on buprenorphine treatment**
- **Acute pain in individuals misusing drugs such as alcohol, cannabis or psychostimulants**

A TREATMENT IMPROVEMENT PROTOCOL

Managing Chronic Pain in Adults With or in Recovery From Substance Use Disorders



Substance Abuse and Mental Health Services Administration

SAMHSA

www.samhsa.gov • 1-877-SAMHSA-7 (1-877-726-4727)

○ Obrigada!

claudia.palmeira@hc.fm.usp.br

