



hiperalgesia induzida por opioides no período perioperatório: desafios para o anesthesiologista e estratégias de prevenção

Opioid-Induced Hyperalgesia in the Perioperative Setting: Challenges for the Anesthesiologist and Prevention Strategies



<https://doi.org/10.5281/zenodo.21481966>

Julia Barrios Rezende

Médica

Universidade Anhanguera-UNIDERP, Brasil

e-mail: barriosrezendejulia@gmail.com

- **Tipo de Estudo:** Revisão de Literatura
- **Recebido:** 10/05/2026
- **Aceito:** 25/06/2026
- **Publicado:** 21/07/2026



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), and a [LOCKSS](https://www.lockss.org/) system.

RESUMO

A hiperalgesia induzida por opioides (Opioid-Induced Hyperalgesia – OIH) é uma resposta paradoxal caracterizada pelo aumento da sensibilidade dolorosa após a administração de opioides, representando um importante desafio para o manejo anestésico no período perioperatório. Sua ocorrência está associada ao aumento da dor pós-operatória, maior consumo de analgésicos, prolongamento da recuperação e maior risco de cronificação da dor. O presente estudo teve como objetivo revisar as principais evidências científicas relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos, fatores de risco, manifestações clínicas e estratégias anestésicas para prevenção da OIH. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os estudos analisados demonstraram que a ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), a sensibilização central e a neuroinflamação constituem os principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento da OIH, sendo o uso de opioides de alta



potência, especialmente remifentanil e fentanil, importante fator de risco. Evidenciou-se ainda que estratégias como analgesia multimodal, anestesia regional e o emprego de fármacos adjuvantes, como cetamina, lidocaína intravenosa e dexmedetomidina, contribuem para a redução da dor pós-operatória e do consumo de opioides. Conclui-se que o reconhecimento precoce da OIH e a adoção de estratégias preventivas pelo anestesiológista são fundamentais para otimizar o controle da dor, melhorar os desfechos perioperatórios e promover o uso racional dos opioides.

Palavras-chave: Sensibilização central; Receptores NMDA; Analgesia multimodal; Dor pós-operatória; Neuroinflamação.

ABSTRACT

Opioid-induced hyperalgesia (OIH) is a paradoxical condition characterized by increased pain sensitivity following opioid administration and represents a major challenge in perioperative anesthetic management. Its occurrence is associated with increased postoperative pain, higher analgesic requirements, prolonged recovery, and a greater risk of persistent postoperative pain. This study aimed to review the main scientific evidence regarding the pathophysiological mechanisms, risk factors, clinical manifestations, and anesthetic strategies for preventing OIH. An integrative literature review was conducted using the PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, SciELO, and Virtual Health Library (VHL) databases. The analyzed studies demonstrated that N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor activation, central sensitization, and neuroinflammation are the main mechanisms involved in the development of OIH, with the use of potent opioids, particularly remifentanyl and fentanyl, representing an important risk factor. Furthermore, multimodal analgesia, regional anesthesia, and adjuvant agents such as ketamine, intravenous lidocaine, and dexmedetomidine were shown to reduce postoperative pain intensity and opioid consumption. It is concluded that early recognition of OIH and the implementation of preventive anesthetic strategies are essential to optimize pain control, improve perioperative outcomes, and promote the rational use of opioids.

Keywords: Central sensitization; NMDA receptors; Multimodal analgesia; Postoperative pain; Neuroinflammation.

1. INTRODUÇÃO

O manejo da dor no período perioperatório constitui um dos principais desafios da anestesiologia moderna, sendo os opioides considerados o pilar da analgesia intra e pós-operatória devido à sua elevada eficácia no controle da dor aguda. Entretanto, o uso desses fármacos está associado a diversos efeitos adversos, como depressão respiratória, náuseas, vômitos, íleo paralítico, tolerância analgésica e, de forma paradoxal, ao desenvolvimento da hiperalgesia induzida por opioides

(Opioid-Induced Hyperalgesia – OIH), condição caracterizada pelo aumento da sensibilidade dolorosa após a exposição aos opioides¹.

A hiperalgesia induzida por opioides representa um fenômeno neurofisiológico complexo no qual a administração contínua ou em altas doses desses medicamentos promove sensibilização do sistema nervoso central, resultando em amplificação da resposta nociceptiva. Diferentemente da tolerância aos opioides, na qual ocorre redução do efeito analgésico exigindo aumento das doses para manutenção da analgesia, a OIH caracteriza-se pelo agravamento da percepção dolorosa provocado pelo próprio fármaco, tornando o manejo analgésico mais desafiador para o anestesiológico².

Nas últimas décadas, o aumento da utilização de opioides de alta potência, especialmente durante procedimentos cirúrgicos de grande porte, ampliou a preocupação com o desenvolvimento da OIH no período perioperatório. Estudos sugerem que fármacos como remifentanil e fentanil, quando administrados em doses elevadas ou por infusão prolongada, podem favorecer mecanismos de sensibilização central, aumentando a intensidade da dor pós-operatória, o consumo de analgésicos e o risco de cronificação da dor³.

Embora os mecanismos fisiopatológicos da OIH ainda não estejam completamente esclarecidos, evidências apontam para a participação da ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), neuroinflamação, ativação de células da glia, aumento da liberação de neurotransmissores excitatórios e alterações nos sistemas descendentes de modulação da dor. Esses mecanismos reforçam a necessidade de estratégias anestésicas capazes de minimizar a sensibilização central, destacando a importância da analgesia multimodal, da anestesia regional e do uso racional dos opioides durante todo o período perioperatório. Diante da crescente preocupação com a segurança do paciente cirúrgico e com a otimização do controle da dor pós-operatória, torna-se fundamental compreender os mecanismos envolvidos na hiperalgesia induzida por opioides e as estratégias disponíveis para sua prevenção⁴.

Assim, o presente artigo tem como objetivo revisar as principais evidências científicas acerca da fisiopatologia da OIH, seus fatores de risco, manifestações clínicas e métodos de prevenção no período perioperatório, enfatizando o papel do anestesiológico na adoção de práticas que promovam analgesia eficaz, recuperação pós-operatória otimizada e uso racional dos opioides.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida com o objetivo de reunir e sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca da hiperalgesia induzida por opioides no período perioperatório, com ênfase em seus mecanismos fisiopatológicos, fatores de risco, manifestações clínicas e estratégias anestésicas de prevenção. O estudo foi conduzido conforme as etapas propostas por Whittemore e Knafl, amplamente utilizadas na elaboração de revisões integrativas na área da saúde.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os descritores "Opioid-Induced Hyperalgesia", "Perioperative Care", "Anesthesia", "Analgesia" e "Opioids", combinados pelos operadores booleanos AND e OR, de acordo com as especificidades de cada base de dados.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, entre os anos de 2007 e 2026, que abordassem aspectos relacionados à fisiopatologia, fatores de risco, diagnóstico, prevenção e manejo da hiperalgesia induzida por opioides no contexto perioperatório. Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, resumos de congressos, estudos experimentais exclusivamente em animais, publicações duplicadas e estudos que não respondessem ao objetivo da revisão.

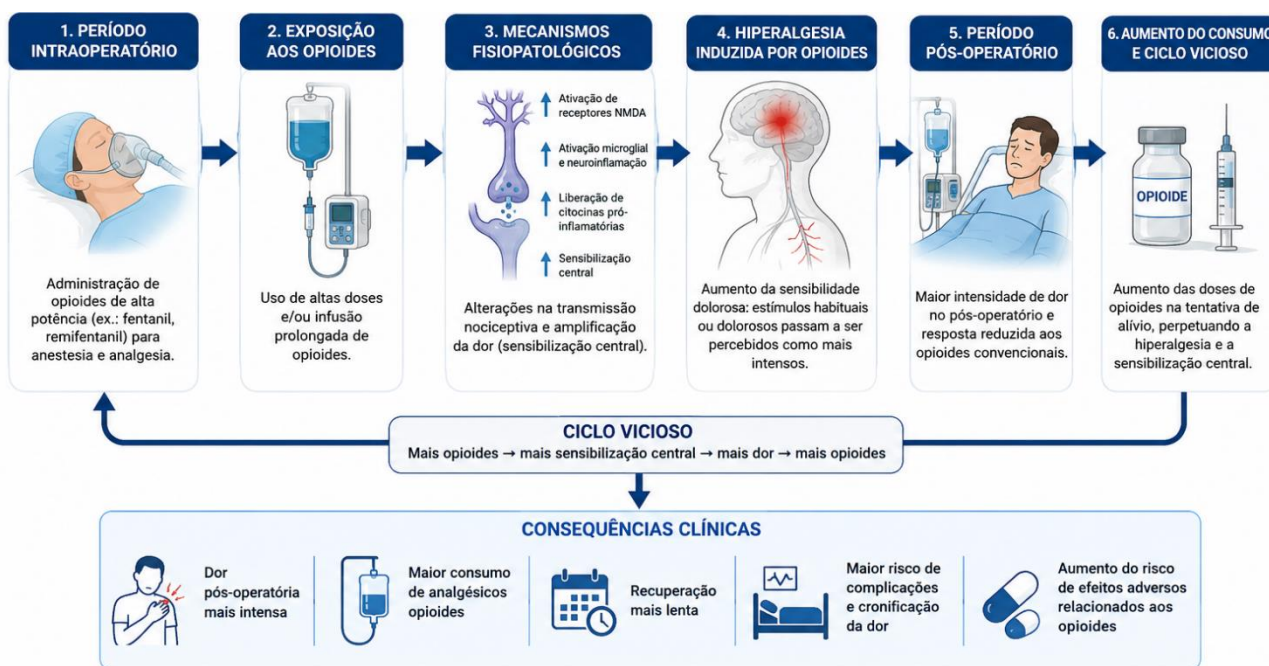
A seleção dos estudos foi realizada por meio da leitura dos títulos e resumos, seguida da análise do texto completo das publicações potencialmente elegíveis. As informações extraídas incluíram delineamento metodológico, população estudada, tipo de procedimento cirúrgico, opioides utilizados, estratégias analgésicas empregadas, principais desfechos clínicos e conclusões dos estudos, permitindo a organização dos achados em categorias temáticas.

Os resultados foram sintetizados de forma descritiva, enfatizando as evidências relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos da hiperalgesia induzida por opioides, seus impactos sobre o controle da dor pós-operatória e as principais estratégias anestésicas para sua prevenção. Por se tratar de uma pesquisa baseada exclusivamente em dados secundários disponíveis em bases públicas, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

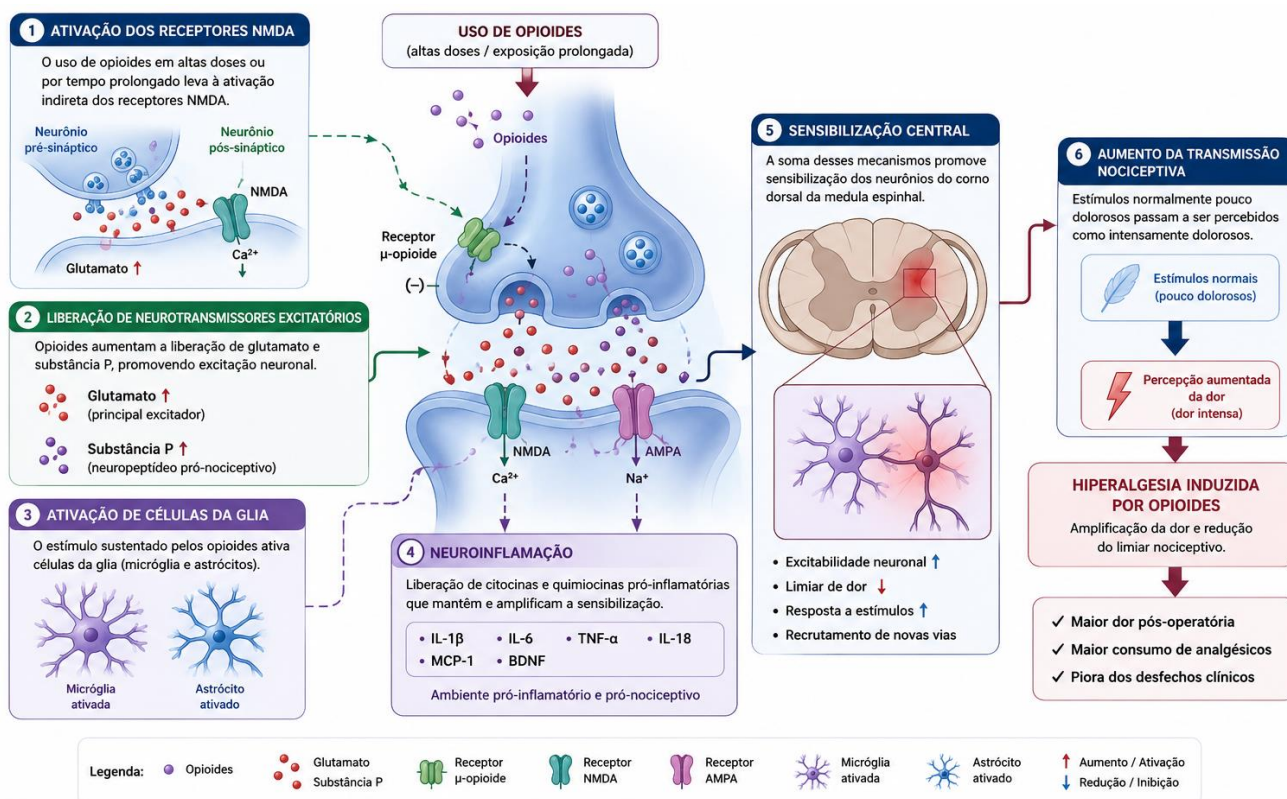
A análise dos estudos incluídos demonstrou que a hiperalgesia induzida por opioides (Opioid-Induced Hyperalgesia – OIH) representa uma complicação relevante no manejo anestésico perioperatório, especialmente em pacientes submetidos ao uso de opioides de alta potência durante procedimentos cirúrgicos (Figura 1). Apesar dos avanços na compreensão desse fenômeno, a OIH ainda permanece subdiagnosticada na prática clínica, sendo frequentemente confundida com tolerância farmacológica ou analgesia insuficiente. Como consequência, muitos pacientes recebem doses adicionais de opioides, perpetuando a sensibilização central e dificultando o adequado controle da dor⁵.

Figura 1. Desenvolvimento da hiperalgesia induzida por opioides no período perioperatório, desde a administração intraoperatória dos opioides até o aumento da sensibilidade dolorosa e do consumo analgésico no pós-operatório.



Os estudos analisados demonstram que a fisiopatologia da OIH é multifatorial e envolve alterações complexas do sistema nervoso central. A ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), a liberação de neurotransmissores excitatórios, a ativação de células da glia e a neuroinflamação constituem os principais mecanismos responsáveis pela sensibilização central. Essas alterações promovem redução do limiar nociceptivo e amplificação da transmissão dolorosa, fazendo com que estímulos normalmente pouco dolorosos passem a produzir dor intensa após a exposição aos opioides (Figura 2)⁶.

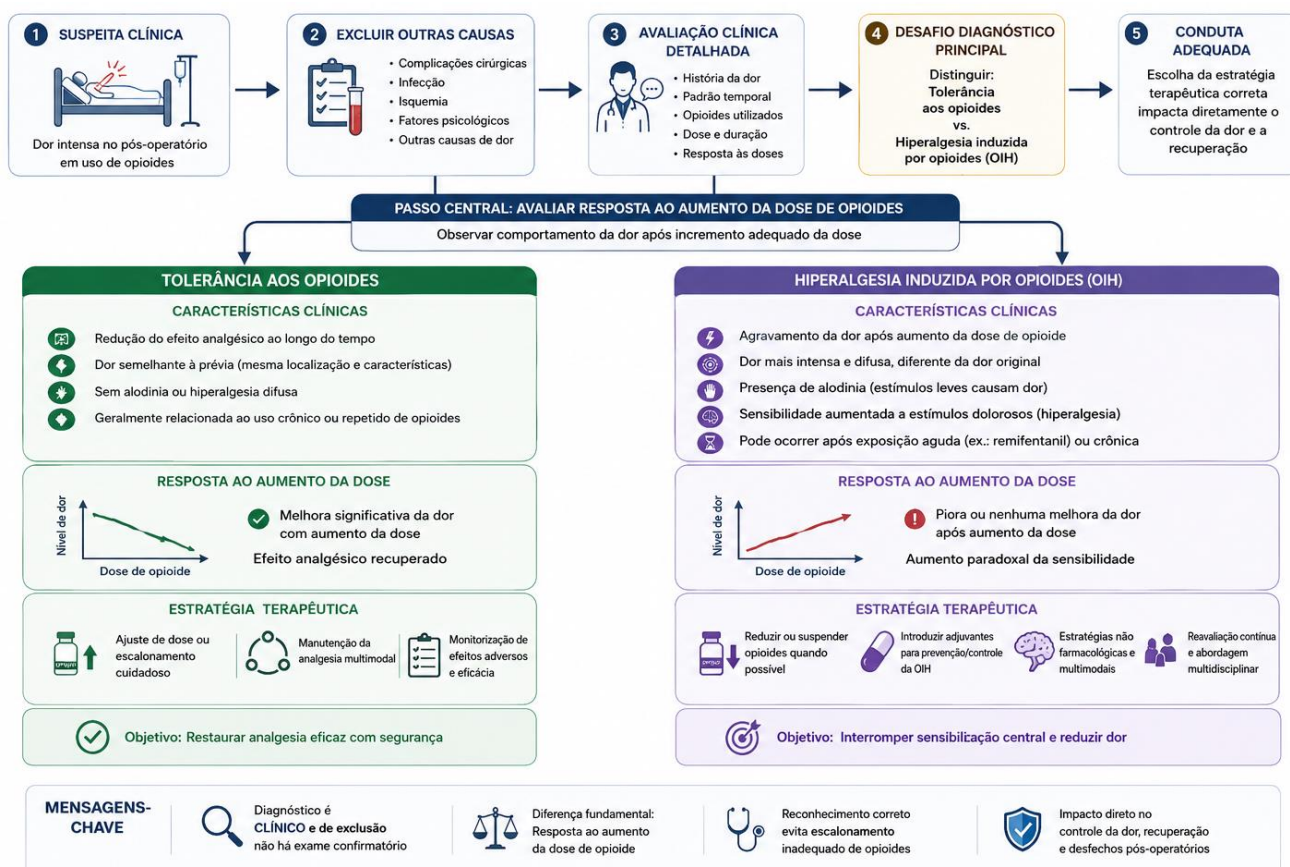
Figura 2. Esquema ilustrando os mecanismos fisiopatológicos da hiperalgesia induzida por opioides, destacando ativação dos receptores NMDA, neuroinflamação, ativação microglial, sensibilização central e aumento da transmissão nociceptiva.



Outro aspecto amplamente discutido refere-se aos fatores de risco para o desenvolvimento da OIH durante o período perioperatório. A literatura demonstra maior incidência em pacientes submetidos à infusão contínua de remifentanil, utilização de elevadas doses de fentanil, procedimentos cirúrgicos prolongados e indivíduos com uso crônico de opioides antes da cirurgia. Além disso, a intensidade do trauma cirúrgico e a ausência de estratégias de analgesia multimodal podem potencializar a sensibilização central e favorecer o desenvolvimento da síndrome⁷.

Em relação ao diagnóstico, verificou-se consenso de que a OIH permanece essencialmente clínica, não existindo exames laboratoriais ou métodos de imagem capazes de confirmá-la. O principal desafio consiste em diferenciá-la da tolerância aos opioides. Enquanto a tolerância caracteriza-se pela redução do efeito analgésico que melhora com aumento da dose, na OIH ocorre agravamento da dor após a intensificação da terapia opioide. O reconhecimento dessa diferença possui impacto direto na conduta anestésica e no manejo da analgesia pós-operatória (Figura 3)⁸.

Figura 3. Algoritmo para diferenciação entre tolerância aos opioides e hiperalgesia induzida por opioides, destacando características clínicas, resposta ao aumento da dose e estratégias terapêuticas.



As evidências atuais apontam que a prevenção da OIH deve iniciar ainda no planejamento anestésico. Estratégias como analgesia multimodal, anestesia regional, redução do consumo intraoperatório de opioides e utilização de fármacos adjuvantes, como cetamina, lidocaína intravenosa, dexmedetomidina e sulfato de magnésio, demonstraram resultados promissores na redução da sensibilização central e da intensidade da dor pós-operatória. Protocolos ERAS também têm apresentado impacto positivo na diminuição do consumo de opioides e na aceleração da recuperação cirúrgica (Figura 4) ⁹.

Figura 4. Algoritmo de prevenção da hiperalgesia induzida por opioides, incluindo analgesia multimodal, bloqueios regionais, infusão de lidocaína intravenosa, cetamina, dexmedetomidina e protocolos ERAS.





De maneira geral, os estudos reforçam que a hiperalgesia induzida por opioides representa um importante desafio para a anestesiologia contemporânea. O reconhecimento precoce dos pacientes de maior risco, associado à adoção de estratégias preventivas e ao uso racional dos opioides, contribui para melhor controle da dor pós-operatória, redução do consumo de analgésicos, menor incidência de complicações e recuperação mais rápida. Dessa forma, o anestesiologista desempenha papel central na implementação de protocolos baseados em evidências capazes de minimizar os efeitos da OIH e promover maior segurança ao paciente cirúrgico.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hiperalgesia induzida por opioides constitui uma importante complicação relacionada ao uso desses fármacos no período perioperatório, podendo comprometer o controle da dor, aumentar o consumo de analgésicos e retardar a recuperação pós-operatória. O reconhecimento de seus mecanismos fisiopatológicos e a diferenciação entre hiperalgesia e tolerância aos opioides são fundamentais para a tomada de decisão clínica pelo anestesiologista.

As evidências demonstram que estratégias como analgesia multimodal, anestesia regional e utilização de fármacos adjuvantes podem reduzir significativamente a ocorrência da OIH e melhorar os desfechos clínicos. A adoção dessas medidas deve fazer parte do planejamento anestésico, especialmente em pacientes submetidos a procedimentos de grande porte ou com uso crônico de opioides.

Diante da crescente preocupação com a segurança do paciente e com a racionalização do uso de opioides, torna-se indispensável ampliar o conhecimento sobre a OIH e estimular novas pesquisas voltadas ao desenvolvimento de protocolos preventivos e terapêuticos baseados em evidências, contribuindo para uma anestesia mais segura, eficaz e centrada no paciente.



REFERÊNCIAS

1. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. **Anesthesiology**. 2006;104(3):570-587. doi:10.1097/00000542-200603000-00025.
2. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. **Pain Physician**. 2011;14(2):145-161.
3. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. **Br J Anaesth**. 2014;112(6):991-1004.
4. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia—when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. **Lancet**. 2019;393(10180):1558-1568.
5. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. **Br J Anaesth**. 2014;112(6):991-1004. doi:10.1093/bja/aeu137.
6. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. **Pain**. 2002;100(3):213-217. doi:10.1016/S0304-3959(02)00326-3.
7. Fishbain DA, Cole B, Lewis J, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review. **Pain Med**. 2009;10(5):829-839. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00647.x.
8. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia—when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. **Lancet**. 2019;393(10180):1558-1568. doi:10.1016/S0140-6736(19)30430-1.
9. Chia PA, Cannesson M, Bui CCM. Opioid free anesthesia: feasible? **Curr Opin Anaesthesiol**. 2020;33(4):512-517.