

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA FARMACOLÓGICA: CONCEITOS E  
MECANISMOS EM OPIOIDES E BENZODIAZEPÍNICOS**

**Aluna: Liane Moreira Gonçalves**

**PORTO ALEGRE**

**2019/2**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA FARMACOLÓGICA: CONCEITOS E  
MECANISMOS EM OPIOIDES E BENZODIAZEPÍNICOS**

**Autora: Liane Moreira Gonçalves**

**Monografia apresentada à Faculdade  
de Medicina Veterinária como requisito  
parcial para a obtenção da Graduação  
em Medicina Veterinária**

**Orientador: Prof. Régis Adriel Zanette**

**PORTO ALEGRE**

**2019/2**

**Liane Moreira Gonçalves**

**TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA FARMACOLÓGICA: CONCEITOS E  
MECANISMOS EM OPIOIDES E BENZODIAZEPÍNICOS**

Aprovado em 12 DEZ 2019

APROVADO POR

---

Prof. Dr. Régis Adriel Zanette

Orientadora e Presidente da Comissão

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Fernanda Bastos de Mello

Membro da Comissão

---

Méd. Veterinária Raquel Luísa Breunig

Membro da Comissão



## RESUMO

Opioide é o nome dado a qualquer substância, não derivada do ópio, natural ou sintética, que produza efeitos semelhantes aos da morfina. Os benzodiazepínicos pertencem à família dos tranquilizantes menores, possuem ação ansiolítica-tranquilizante, hipnótica-sedativa, anticonvulsivante, miorelaxante e indutora de amnésia e de alterações psicomotoras. A utilidade dessas classes de fármacos é limitada pelo possível desenvolvimento de um ou ambos efeitos chamados tolerância ou dependência. A hiporreatividade a um fármaco resultante de uma exposição anterior, dá-se o nome de tolerância. A dependência física é caracterizada pelo surgimento de síndrome de abstinência após a suspensão do uso do fármaco. Compreender os mecanismos de tais fenômenos é fundamental para a elaboração de protocolos médicos e garantir a eficácia durante tratamentos de longo prazo. Esse trabalho tem por objetivo revisar esses conceitos com foco em opioides e benzodiazepínicos.

**Palavras-chave:** opioide, benzodiazepínico, tolerância, dependência, mecanismos.

## ABSTRACT

Opioid is the name given to any substance, not derived from opium, natural or synthetic, which produces morphine-like effects. Benzodiazepines belong to the family of minor tranquilizers, have anxiolytic-tranquilizing, hypnotic-sedative, anticonvulsant, and myorelaxant properties and induce amnesia and psychomotor alterations. The usefulness of these classes of drugs is limited by the possible development of one or both effects called tolerance or dependence. Hyperreactivity to a drug resulting from previous exposure is called tolerance. Physical dependence is characterized by the emergence of withdrawal syndrome after discontinuation of drug use. Understanding the mechanisms of such phenomena is crucial for the development of medical protocols and ensuring efficacy during long-term treatments. This work aims to review these concepts focusing on opioids and benzodiazepines.

**Keywords:** opioid, benzodiazepinic, tolerance, dependence, mechanisms.

**LISTA DE ABREVIATURAS**

$\beta$ ARK – Quinase do receptor  $\beta$ -adrenérgico

AMPc – Monofosfato cíclico de adenosina

DOP – Receptor delta opioide

GABA – Ácido gama-aminobutírico

IV – Intravenosa

KOP – Receptor kappa opioide

MOP – Receptor mu opioide

NOP – Receptor nociceptina orfaninina/OFQ

SNC – Sistema Nervoso Central

TTX – Tetrodotoxina

VO – Via oral

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>2 FÁRMACOS</b>	<b>8</b>
<b>2.1 Opioides</b>	<b>8</b>
<b>2.2 Benzodiazepínicos</b>	<b>10</b>
<b>3 TOLERÂNCIA VERSUS DEPENDÊNCIA</b>	<b>15</b>
<b>3.1 Tolerância</b>	<b>15</b>
3.1.1 Mecanismos de tolerância aos opioides	18
3.1.2 Mecanismos de tolerância aos benzodiazepínicos	19
<b>3.2 Dependência</b>	<b>19</b>
3.2.1 Mecanismos de dependência física dos opioides	20
3.2.2 Mecanismos de dependência física dos benzodiazepínicos	20
<b>4 CONCLUSÃO</b>	<b>22</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>23</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os agonistas opioides são o tratamento mais eficaz para a dor, mas seu uso é limitado pelos efeitos colaterais, pela tolerância e pela dependência. Um dos principais objetivos da pesquisa com opioides é desenvolver agonistas com alta eficácia analgésica e um perfil baixo para os efeitos colaterais de tolerância e dependência (MORGAN; CHRISTIE. 2010).

Os benzodiazepínicos são usados clinicamente há mais de 50 anos para tratar distúrbios como insônia, ansiedade e epilepsia, bem como para auxiliar no relaxamento muscular e na anestesia. No entanto, sua utilidade é limitada pelo desenvolvimento de tanto tolerância à maioria de suas ações e quanto de dependência farmacológica. Compreender os mecanismos por trás da tolerância aos fármacos é crucial para projetar protocolos de uso e garantir a eficácia durante tratamentos de longo prazo (GRAVIELLE, 2015).

Este trabalho traz uma revisão bibliográfica sobre os conceitos, os mecanismos de ação de opioides e benzodiazepínicos, bem como a ocorrência de tolerância e dependência de ambas as classes, provocadas pelo seu uso prolongado.



## 2 FÁRMACOS

### 2.1 Opioides

Segundo Górnjak (2017), os compostos puros derivados do ópio – substância extraída da papoula (*Papaver somniferum*) são denominados opiáceos (como a morfina e a codeína). Opióide é o nome dado a qualquer substância, não derivada do ópio, natural ou sintética, que produza efeitos semelhantes aos da morfina. Esses efeitos decorrem desses fármacos interagirem com o mesmo receptor do opiáceo. Tais fármacos são chamados de hipnoanalgésicos, analgésicos narcóticos, analgésicos fortes ou morfínossímiles.

Os hipnoanalgésicos podem ser classificados com base na sua estrutura química, sendo divididos em: derivados naturais, semissintéticos ou sintéticos (GÓRNIK, 2017).

Além disso, de acordo com Kukanich e Wiese (2015), os efeitos dos opioides variam conforme o tipo de influência que esses fármacos exercem em cada receptor. Dessa forma, com base nessa interação, os fármacos podem ser divididos em:

- Agonista completo: provoca aumento do efeito dependente da dose até alcançar a estimulação máxima do receptor;
- Agonista parcial: efeito também aumenta conforme a dose, mas o ápice da eficácia é menor que o do agonista completo;
- Antagonista: se liga com alta afinidade ao receptor, mas não produz efeito. A afinidade maior do antagonista em relação à do agonista faz com que esse composto não possa se ligar. O agonista se desloca do receptor e seu efeito é inibido.

Álvarez e Farré (2005) incluem outra categoria nessa lista:

- Agonistas – antagonistas mistos: agem como agonistas em um receptor (KOP) e como agonistas parciais ou mesmo antagonistas em outro (MOP). Quando administrados em conjunto com um agonista mu puro, podem antagonizar seus efeitos e reduzir ou suprimir seu efeito analgésico.

Os opioides são os fármacos de escolha no tratamento de dores crônicas ou intensas, sendo, também, úteis para o alívio da ansiedade concomitante a elas. Eles se ligam a receptores específicos na membrana do Sistema Nervoso Central (SNC) e imitam a ação dos peptídeos endógenos. Esses fármacos interagem de maneira estereoespecífica com os receptores, que se localizam em: determinadas células do SNC, terminais nervosos de tecidos periféricos, células do trato gastrointestinal, entre outros sítios (FINKEL; CABEDDU; CLARK

2010). Os receptores foram identificados em diversas espécies como ascarídeos, vieiras, peixes, répteis, aves e mamíferos (KUKANICH; WIESE, 2015).

Os principais efeitos dessa classe de fármacos são determinados por três famílias de receptores: MOP ( $\mu$ ), KOP ( $\kappa$ ) e DOP ( $\delta$ ) (FINKEL; CABEDDU; CLARK 2010). Cada família de receptores apresenta afinidade específica com os fármacos com os quais se liga. Posteriormente, foi descoberto o receptor nociceptina/orfanina FQ, N/OFQ ou NOP, que tem homologia significativa com os outros receptores, apesar de a naloxona não exercer nele ação antagonista importante. Os detalhes da sua interação com os ligantes e suas implicações clínicas não estão bem descritos. Os antagonistas do receptor NOP provocam analgesia, podendo ser um alvo para a produção de analgésicos ou adjuvantes no futuro (KUKANICH; WIESE, 2015). Os efeitos dos fármacos nas três classes de receptores mais bem descritas estão expostos no Quadro 1.

Quadro 1 – Efeitos de alguns opioides nos receptores clássicos.

<b>Tipo de receptor</b>	<b>Principais efeitos</b>	<b>Agonistas</b>	<b>Antagonistas</b>
MOP	Analgesia supraespinhal Depressão respiratória Euforia e dependência física	Morfina (+++) Etorfina (+++) Fentanila (+++) Meperidina (+++) Metadona (+++) Codeína (++) Buprenorfina (+++)	Naloxona (+++) Naltrexona (+++) Nalorfina (++) Pentazocina (+)
KOP	Analgesia medular Miose Sedação Disforia	Morfina (+) Butorfanol (+++) Etorfina (+++) Meperidina (+++) Codeína (+) Fentanila (++) Nalorfina* (++)	Naloxona (++) Naltrexona (++)
DOP	Analgesia espinhal Depressão respiratória Redução da motilidade gástrica		

Afinidade pelo receptor: (+) discreta; (++) moderada; (+++) grande. \*Agonista parcial.

Fonte: Adaptado de Spinoso, Górnaiak e Bernardi (2017, p. 186).

Os receptores são acoplados à proteína G e inibem a adenilil ciclase, causando a inibição do monofosfato cíclico de adenosina (AMPC). Também são associados a canais iônicos, aumentando a saída do  $K^+$  do neurônio pós-sináptico ou inibindo a entrada do  $Ca^{2+}$  no neurônio pré-sináptico, impedindo o disparo neuronal e a liberação dos neurotransmissores excitatórios que desencadeiam a dor.

Após anos de pesquisas, foram isolados dois pentapeptídeos endógenos com ação agonista opioide significativa. Os compostos receberam o nome de encefalinas. Depois disso, isolaram-se a betaendorfina e a dinorfina. Mais tarde, foram descobertas a nociceptina e a orfanina FQ. A afinidade dos peptídeos opioides endógenos com cada receptor está descrita no Quadro 2.

Quadro 2 – Afinidade dos peptídeos opioides pelos receptores

Peptídeos	MOP	KOP	DOP	NOP
Betaendorfina	+++	+++	+++	-
Encefalina	+	-	+++	-
Dinorfina	++	+++	+	-
Nociceptina/orfanina	-	-	-	+++

Forte: Adaptado de Górnjak (2017, p. 186).

Os hipnoanalgésicos agem na maioria das células nervosas, promovendo hiperpolarização, inibição da deflagração do potencial de ação e inibição pré-sináptica da liberação do neurotransmissor envolvido na dor. A hiperpolarização ocorre porque a ativação do receptor opioide fecha canais de cálcio e abre canais de potássio; além disso, a adenilil ciclase é inibida, reduzindo as concentrações de AMPc (GÓRNIK, 2017).

Kukanich e Wiese (2015) afirmam que os efeitos farmacológicos e tóxicos dos hipnoanalgésicos apresentam ampla variabilidade individual; por isso, é necessário o ajuste da dose relatada para cada animal. Entre os principais efeitos dos opioides estão: a analgesia (supraespinal, bulbo espinal ou espinal), sedação no homem, no macaco e no cão, excitação nos gatos, nos cavalos, nos porcos, nas vacas, nos caprinos e nos ovinos (GÓRNIK, 2017), inibição do reflexo da tosse (independente da analgesia e da depressão respiratória; ex.: codeína), miose (cães, coelhos e ratos), midríase (gatos, equinos e ruminantes), inibição da motilidade gastrointestinal, depressão respiratória (menor do que nos humanos), efeitos cardiovasculares mínimos, náusea e efeitos antieméticos (variam com o fármaco, a dose e a via de administração), liberação de histamina (principalmente na aplicação intravenosa), tolerância, dependência física e abstinência. É importante ressaltar que a dor pode diminuir alguns efeitos indesejáveis nos animais, como a disforia e os vômitos presentes em cães saudáveis.

## 2.2 Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos pertencem à família dos tranquilizantes menores. Possuem ação ansiolítica-tranquilizante, hipnótica-sedativa, anticonvulsivante, miorelaxante e indutora de

amnésia e de alterações psicomotoras. Todos os fármacos dessa classe induzem esses efeitos em algum nível, e a relação entre tais intensidades define a indicação clínica de cada um. Sendo assim, alguns são mais utilizados como ansiolíticos, enquanto outros têm maior uso como hipnóticos na pré-anestesia (SPINOSA; GÓRNIAK, 2017).

Os benzodiazepínicos têm alta lipossolubilidade, sendo rapidamente absorvidos em diferentes vias. O diazepam e o clorazepato possuem rápida absorção pelo trato gastrointestinal e o lorazepam e o clordiazepóxido têm absorção e início de ação intermediários. A via intramuscular tem a absorção influenciada por vários fatores, como a formação de precipitados no local da injeção, que a torna mais lenta e leva a um menor pico de concentração quando comparada à via oral (diazepam e clordiazepóxido). Entretanto, isso não ocorre com o lorazepam, que tem absorção completa. A hidrossolubilidade do midazolam torna a absorção rápida e bem tolerada, sem a ocorrência de reação local (SPINOSA; GÓRNIAK, 2017).

Os benzodiazepínicos mais adequados ao uso como ansiolíticos são os que atingem o pico plasmático mais devagar com queda gradual da concentração. Para a indução de sono, são mais indicados os lipossolúveis, pelo rápido início de ação e pela distribuição ampla por todo o organismo. Eles atravessam a placenta, atingindo concentrações fetais semelhantes às da mãe, sendo eliminados pelo leite materno, uma vez que se ligam intensamente às proteínas plasmáticas. As reações de biotransformação são a hidroxilação, a dealquilação e, posteriormente, a conjugação glicurônica no sistema microsomal hepático. Há diferenças entre os benzodiazepínicos devido ao surgimento de metabólitos ativos que prolongam seu efeito. A eliminação se dá principalmente pela urina, na forma de metabólitos inativos, pela conjugação com o ácido glicurônico (SPINOSA; GÓRNIAK, 2017).

A ação central dos benzodiazepínicos se dá principalmente no sistema límbico, reduzindo a atividade do hipotálamo e do córtex (SPINOSA; GÓRNIAK, 2017). Estudos realizados em várias regiões do SNC apontaram a existência de moléculas que podem ser farmacologicamente consideradas receptoras de benzodiazepínicos. Como os princípios ativos são sintéticos, supõe-se que existam substâncias endógenas que atuem nessas regiões. Os benzodiazepínicos atuam em receptores do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório, no cérebro. O GABA está presente em todas as regiões do encéfalo, ainda que em concentrações variáveis. Os receptores são de três tipos: GABA-A, GABA-B que são ionotrópicos e GABA-C, do tipo metabotrópico, ou seja, acoplado à proteína G, que abre canais iônicos para outros segundos mensageiros. GABA-A e GABA-C estão acoplados aos canais de cloro, cuja abertura diminui a excitabilidade da membrana neuronal, sendo que os GABA-C estão mais concentrados na retina (SPINOSA; GÓRNIAK,

2017). Um dos sítios de maior concentração de receptores para benzodiazepínicos está localizado em determinadas porções do sistema límbico, como o hipocampo e o bulbo olfatório, o que pode estar ligado à sua ação ansiolítica (BERNIK; SOARES; SOARES, 1990).

Os benzodiazepínicos são agonistas dos receptores GABA-A, juntamente aos barbitúricos, o etanol, o muscimol, etc. Seus antagonistas são o flumazenil, a bicuculina e a picrotoxina. O receptor GABA-A possui cinco subunidades (duas  $\alpha$ , duas  $\beta$  e uma  $\gamma$ ) que formam um poro central por onde passa o íon cloreto. Os sítios de ligação dos benzodiazepínicos se localizam entre as subunidades  $\alpha$  e  $\gamma$ . Após a ligação, há a abertura do canal de cloreto. A entrada do ânion no neurônio promove a hiperpolarização da membrana pós-sináptica, barrando a passagem do estímulo nervoso (SPINOSA; GÓRNIAK, 2017).

Segundo Spinoso e Górnjak (2017), esses fármacos produzem os seguintes efeitos:

- Efeito miorrelaxante: ocorre nos músculos esqueléticos devido à depressão dos reflexos supraespinhais, responsáveis pelo tônus muscular, e ao bloqueio da transmissão em nível dos neurônios intercalares; na formação reticular, inibem os influxos hipertônicos por meio do sistema gama medular;
- Efeito ansiolítico: se deve à atuação no sistema reticular ativador que mantém o estado de alerta, no sistema límbico responsável pela ansiedade e no hipotálamo, que organiza as respostas fisiológicas à ansiedade; reduz o comportamento agressivo espontâneo e induzido;
- Efeito sedativo/hipnótico: alguns benzodiazepínicos têm esse efeito pela atuação na formação reticular e no sistema límbico, responsável pelo ciclo de sono e vigília;
- Efeito anticonvulsivante: evitam as convulsões induzidas por substâncias químicas, como a estriçnina, e por lesões corticais.

Entre os efeitos adversos, a reação extrapiramidal é excepcional. As consequências mais comuns são as ataxias. Foi observada, em alguns casos, excitação paradoxal por possível desinibição da agressividade e da hostilidade latente. O diazepam, principalmente, altera a percepção a ponto de causar quedas em gatos; também há relatos de hiperatividade paradoxal em algumas raças, com aumento da vocalização e do comportamento predatório. Constatou-se amnésia com o uso de alguns desses fármacos, efeito desejável na aplicação pré-anestésica; no entanto, tal efeito pode mascarar comportamentos aprendidos. Apesar do efeito miorrelaxante, os animais ainda podem atacar o médico veterinário com mordidas, por exemplo. O diazepam produz necrose hepática idiopática em felinos que recebem doses baixas em um longo período (sete dias ou mais). A incidência é baixa, mas, em geral, todos os

acometidos vêm a óbito. Há a possibilidade de efeitos teratogênico e carcinogênico. Em humanos, a ingestão materna de clordiazepóxido ou de diazepam foi associada à fenda palatina; por isso, o uso de benzodiazepínicos deve ser evitado em animais de reprodução. O aumento de apetite causado pelos benzodiazepínicos pode ser indesejável, dependendo da sua indicação (SPINOSA; GÓRNIAK, 2017).

Os benzodiazepínicos podem ser considerados para o tratamento de qualquer afecção que possa ter um componente de medo ou de ansiedade, incluindo a agressão por medo e algumas formas de evacuação inadequada em gatos. Não possuem especificidade comportamental, ou seja, podem ser utilizados tanto em quadros agressivos, quanto em crises de medo. Causam redução na ansiedade, hiperfagia, relaxamento muscular, queda na atividade locomotora e níveis diferentes de sedação (LANDSBERG; HUNTHAUSEN; ACKERMAN, 2004). São a primeira opção para o tratamento de emergência do *status epilepticus* (principalmente o diazepam); miorre relaxamento de ação central na pré-anestesia (associado ou não a tranquilizantes maiores); após uso prolongado, recomenda-se a retirada gradual: reduzir a dose diariamente num total de 10 a 25% por semana (SPINOSA; GÓRNIAK, 2017).

Dois exemplos de benzodiazepínicos são descritos a seguir:

- Diazepam: pouco hidrossolúvel, necessita a utilização de solventes orgânicos para sua aplicação parenteral. É utilizado com frequência como anticonvulsivante e sedativo leve em pequenos animais, além do seu uso como adjuvante na anestesia com cetamina em cães, gatos e equinos. É rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal, com elevada biodisponibilidade por essa via; metabolizado pelas enzimas microsossomais hepáticas através de uma via oxidativa; a meia-vida em cães após administração intravenosa é de cerca de 3,2 h, mas seus metabólitos ativos podem ter meia-vida de até 5,7 h; em gatos que recebem doses muito elevadas (5, 10 e 20 mg/kg), a meia-vida é de 5,5 h, podendo a meia-vida dos metabólitos ativos chegar a 21 h; em equinos que recebem de 0,05 a 0,4 mg/kg, via iv, o diazepam tem meia-vida que varia de 2,5 a 21,6 h. Os metabólitos não foram vistos no plasma, mas apareceram na urina. Doses clínicas por via parenteral causam mínima depressão na ventilação, no débito cardíaco e no aporte de oxigênio. A frequência cardíaca, a contratilidade do miocárdio, o débito cardíaco e a pressão arterial permanecem inalteradas em cães que foram medicados com doses de 0,5, 1,0 e 2,5 mg/kg. Os valores de gasometria de equinos que receberam doses de 0,05 a 0,4 mg/kg não sofreram alteração. Em geral, não é um sedativo confiável, mas é útil para o relaxamento muscular central e o controle das convulsões. É administrado com frequência associado a cetamina para evitar os efeitos excitatórios centrais consequentes de seu uso; o uso não é essencial se a medicação pré-

anestésica fornecer sedação suficiente. Tem sido utilizado para reduzir a quantidade de propofol na indução; as doses para ação anticonvulsivante são mais altas do que as requeridas na medicação pré-anestésica; cuidar com doses repetidas devido à eliminação lenta dos metabólitos com alto efeito sedativo e mínima ação anticonvulsivante (RANKIN 2015).

- Midazolam: altamente hidrossolúvel, devido ao anel diazepínico aberto, no entanto, em contato com pH fisiológico, o anel se fecha e o fármaco se torna lipossolúvel, atravessando a barreira hematoencefálica e causando os efeitos centrais. É frequentemente administrado por via intravenosa, mas a via intramuscular também tem absorção satisfatória, sendo essa via utilizada quando os animais são mais reativos ou quando não há cateteres intravenosos. É utilizado em diversas espécies (cães, gatos, suínos, furões, cavalos e aves). A biodisponibilidade enteral é elevada e é afetada pelo pH do trato gastrointestinal, sendo metabolizado pelas enzimas microssomais hepáticas; a meia-vida IV é de 77 min em cães e de 216 a 408 min em equinos. Na maioria dos casos, há efeitos cardiovasculares mínimos; a frequência e o débito cardíaco de cães diminuem em 10 a 20%; a frequência cardíaca e o débito cardíaco reduziram em gatos que receberam midazolam + butorfanol como sedativos na pré-anestesia, no entanto, é necessário levar em consideração os efeitos do butorfanol sobre o sistema cardiovascular. Pode haver queda da pressão arterial devido aos efeitos centrais sobre os centros vasomotores; alteração mínima nos valores de gasometria na maioria dos animais. Os efeitos do midazolam sobre a ventilação de pequenos animais podem ser semelhantes aos do diazepam. Não é confiável como sedativo em cães e gatos. Cães que receberam midazolam intravenoso apresentaram sedação leve e miorelaxamento, mas houve casos de animais que tiveram agitação. Gatos tendem a ter menos sedação, com agitação ou excitação ao passo que a dose aumenta. Equinos não apresentam sedação, mas exibem relaxamento muscular e ataxia. Furões e coelhos têm sedação razoavelmente boa. Foi observada sedação leve a moderada em diversas espécies de aves. Também é utilizado para reverter os efeitos excitatórios centrais da cetamina. O midazolam é administrado com anestésicos injetáveis (propofol ou alfaxalona, por exemplo) durante a indução para reduzir a dose desses medicamentos. Pode ser utilizado como anticonvulsivante em Medicina Veterinária (RANKIN, 2015).

### 3 TOLERÂNCIA VERSUS DEPENDÊNCIA

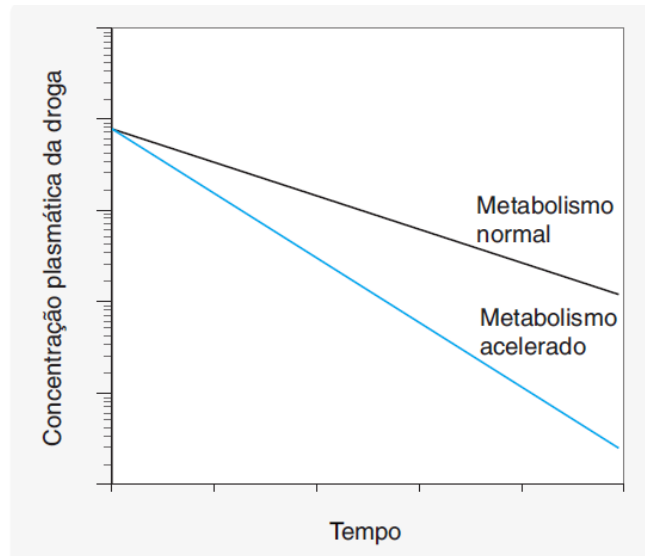
#### 3.1 Tolerância

As reações de alguns indivíduos a determinados fármacos nem sempre correspondem ao esperado, podendo ser exageradas ou diminuídas. Pacientes que apresentam resposta a doses menores do que a maioria da população são denominados hiper-reativos. Em contrapartida, pessoas ou animais que necessitam de doses mais elevadas do mesmo princípio ativo para atingirem o efeito esperado são chamados de hiporreativos. À hiporreatividade a um medicamento resultante de uma exposição anterior, dá-se o nome de tolerância (FLÓRIO, 2017). A tolerância também pode ser definida por estas situações: 1- a necessidade de administrar quantidades cada vez maiores para se obter o efeito desejado; e 2- o efeito das mesmas doses diminui de forma notável com o uso contínuo (CRUZ; LÓPEZ, 2016). O surgimento de tolerância é dependente do grau de ligação do fármaco ao receptor (ROZISKY, 2008). Além disso, o desenvolvimento e o grau de tolerância também dependem da dose e da frequência de administração (CAHILL *et al.*, 2016).

Swift e Lewis (2009) afirmam que a tolerância pode se dar por diversos modos, destacando as formas inata e adquirida. A tolerância inata consiste em variações individuais de sensibilidade a certos fármacos observadas desde a primeira administração. Essa baixa reatividade acontece devido à ocorrência de polimorfismos, tanto nos genes que definem os receptores quanto nos genes relacionados à absorção, à biotransformação ou à excreção desses fármacos. A forma adquirida é a tolerância que ocorre com o passar do tempo. Seu desenvolvimento se dá por meio de três classes de mecanismos: farmacocinética, farmacodinâmica e aprendida. A maior capacidade de biotransformação e excreção do fármaco ao longo do tempo caracteriza a tolerância farmacocinética. Na maioria das vezes, o aumento do metabolismo se dá devido à indução da síntese hepática de enzimas como do complexo citocromo P450. Isso resulta em uma redução na concentração plasmática do fármaco independentemente da dose administrada. Esse fenômeno pode ser observado na Figura 1.



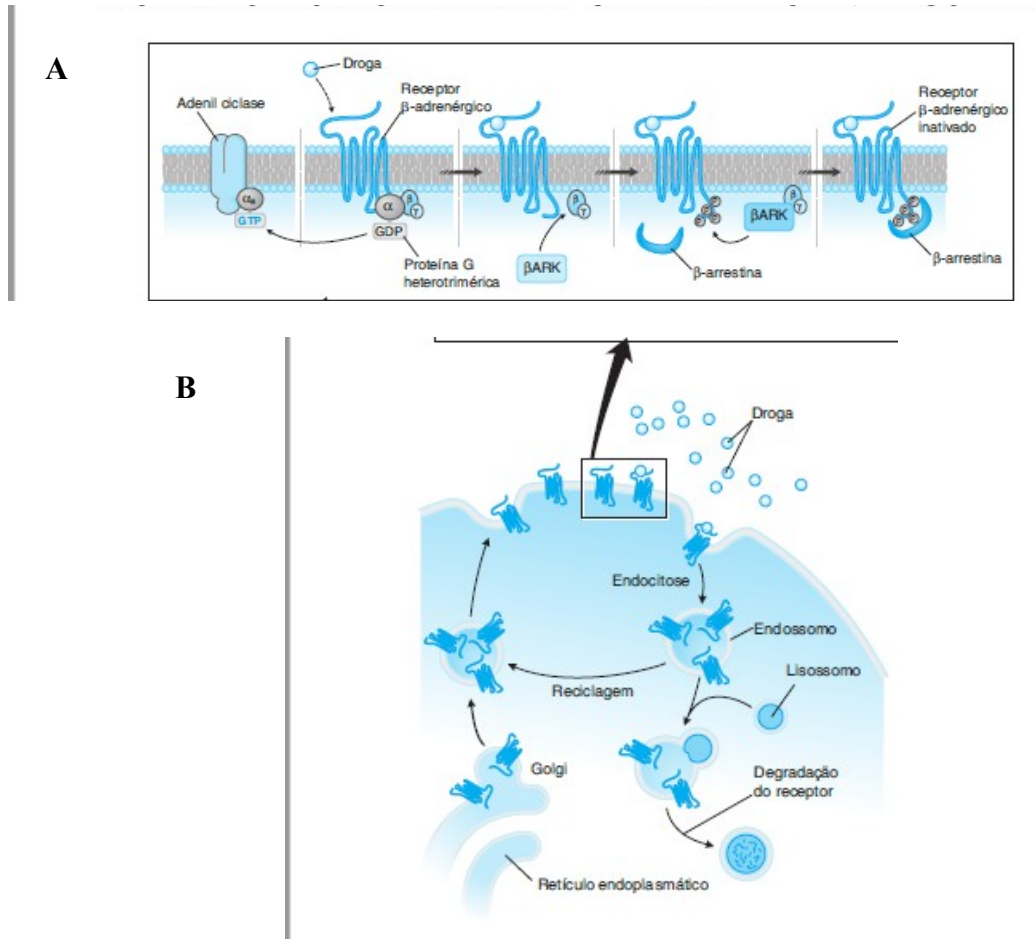
Figura 1. Indução de tolerância por aumento da biotransformação.



Fonte: Swift e Lewis (2009, p. 263).

O mecanismo mais importante é a tolerância farmacodinâmica. Essa forma de hiporreatividade é provocada por mudanças na interação entre fármaco e receptor. Tais modificações incluem a redução no número de receptores ou alterações nas vias de transdução de sinais. Em curto prazo, a variação no número de receptores ou no grau de afinidade da ligação pode se dar por inativação dos receptores (como, por exemplo, a fosforilação), interiorização ou degradação dos receptores da superfície celular, entre outros métodos. No caso de certos receptores ligados à proteína G, os ajustes a curto prazo podem envolver mecanismos que alteram o acoplamento entre a proteína G e o receptor. Outro artifício que pode gerar tolerância é a modificação na condutância de canais iônicos por meio da fosforilação mediada pelo receptor. Em condições normais, o efeito da ligação do fármaco com o receptor se dá por meio de um sistema de segundos mensageiros. A Figura 2 demonstra que a ligação de um agonista ao receptor  $\beta$ -adrenérgico estimula a adenilil ciclase (A; à esquerda). O receptor pode ser inativado pela administração repetida ou prolongada do fármaco. A ativação da quinase do receptor  $\beta$ -adrenérgico ( $\beta$ ARK) provoca sua fosforilação, além da ligação de  $\beta$ -arrestina, inativando o receptor (setas à direita). A tolerância também pode ser consequência da endocitose e/ou da degradação dos receptores da superfície celular (Figura 2B) (SWIF; LEWIS 2009).

Figura 2. Mecanismos de tolerância farmacodinâmica: A) Inativação por inativação do receptor decorrente de repetidas administrações do fármaco; B) Endocitose ou degradação do receptor.



Fonte: Swift e Lewis (2009).

A longo prazo, as mudanças no número de receptores ou as alterações em outros sinalizadores podem ser induzidas pela regulação dos genes que codificam essas proteínas. Além disso, modificações celulares prolongadas induzidas pela liberação de fatores neurotróficos podem provocar adaptações permanentes ao uso do fármaco, alterando as sinapses existentes e criando novas, “reprogramando” o cérebro.

A terceira forma de tolerância é a aprendida, em que o fármaco gera adaptações compensatórias que não estão relacionadas à sua ação. O mecanismo mais comum desse tipo de hiporreatividade é a tolerância comportamental, em que o indivíduo altera seu comportamento visando esconder os efeitos da substância. Tal método é mais bem observado em humanos. Uma classe de tolerância aprendida é a tolerância condicionada, que acontece quando sinais do ambiente associados à administração da substância geram uma resposta de oposição compensatória. Isso ocorre, por exemplo, quando uma pessoa vê objetos

relacionados à cocaína, que causa taquicardia, e apresenta uma bradicardia preventiva (SWIFT; LEWIS, 2009).

### 3.1.1 Mecanismos de tolerância aos opioides

Górniak (2017) afirma que a tolerância aos hipnoanalgésicos está relacionada à dessensibilização dos receptores. É provável que esse efeito seja devido a alterações adaptativas como a regulação negativa (*down regulation*), caracterizada pela perda de receptores de superfície e intracelulares. Outros mecanismos estão ligados a segundos mensageiros e a outros sistemas de neurotransmissores. Também pode haver internalização pela fosforilação do receptor. Nesse caso, a proteína arrestina se liga ao receptor e o incapacita. Além disso, é possível que ocorra o desacoplamento da proteína G aos receptores, o que impossibilita a transmissão do sinal.

A tolerância à analgesia nem sempre é relevante e muitos médicos dizem que ela pode ser superada aumentando a dose ou implementando o uso rotativo de opioides. Contudo, aumentar a dose dos opioides pode precipitar ou exacerbar a hiperalgesia induzida por esses fármacos, o que contribui para a piora da tolerância e pode ser erroneamente diagnosticado como aumento da dor devido à progressão da doença. Ademais, a tolerância é um componente-chave da suscetibilidade à adicção (CAHILL, *et al.*, 2016).

Os agonistas MOP são capazes de induzir a internalização dos receptores, afetando vários processos de regulação negativa. Isso contribui para que o sinalossoma do receptor e da célula desenvolvam a tolerância. A sinalização do MOP principia uma cascata de adaptações celulares que medeiam modificações no perfil dos transcriptomas e dos proteomas, além de provocar alterações morfológicas no receptor. Nem todas as adaptações causadas pela ativação de MOP contribuem para a tolerância, mas esse conjunto de alterações é indispensável para que ela ocorra.

Sabe-se que os agonistas DOP e MOP inibem a adenilil ciclase, diminuindo os níveis de AMPc. Os mecanismos que causam essas adaptações incluem a regulação dos níveis das diferentes isoformas da adenilil ciclase e da proteína quinase A. Além disso, foi proposta uma mudança da sinalização acoplada à proteína G para uma que envolve a Src (CAHILL, *et al.*, 2016), uma tirosina quinase não receptora citoplasmática. As proteínas quinases são enzimas catalisadoras da fosforilação de proteínas (SILVA *et al.*, 2009). Isso leva à fosforilação de isoformas específicas da ciclase, aumentando os níveis de AMPc. Muitas adaptações celulares ocorrem como resultado da sinalização prolongada via receptores de opioides, modificando não apenas o sinalossoma, mas também o transcriptoma e proteoma para afetar a integridade estrutural, conectividade e atividade de neurônios contendo receptores opioides (CAHILL, *et al.*, 2016).

Mais recentemente, identificou-se o papel do eixo intestino-encefálico nos processos fisiológicos e surgiram novos conceitos em relação aos mecanismos pelos quais os efeitos dos opioides no trato gastrointestinal alteram o que se pensava ser um efeito central exclusivo da tolerância analgésica e hiperalgesia. Os principais aspectos da função opioide na motilidade gastrintestinal ocorrem como resultado da ativação de MOP. A redução da excitabilidade dos neurônios é devida à modulação opioide das condutâncias iônicas, particularmente aos canais de potássio que retiram para dentro e à inibição dos canais de sódio e cálcio. Vários agonistas MOP aumentam a condutância do potássio, que resulta em hiperpolarização da membrana, impedindo a geração do potencial de ação. Além disso, estudos demonstraram que a morfina inibe os canais de sódio resistentes à tetrodotoxina (TTX) nos corpos celulares neuronais, afetando o limiar de potenciais de ação (AKBARALI e DEWEY, 2017).

### 3.1.2 Mecanismos de tolerância aos benzodiazepínicos

A tolerância aos benzodiazepínicos costuma aparecer em 2 a 4 semanas de tratamento. As síndromes de descontinuação podem ser por rebote, recorrência e abstinência. Sua aparência é mais provável com benzodiazepínicos de meia-vida mais curta, maior potência, quando eles são usados em doses mais altas, durante os tratamentos prolongados e após a suspensão abrupta. Essas síndromes começam depois de 24 h, no caso de fármacos de meia-vida curta e em 3 a 8 dias nos de meia-vida mais prolongadas. Recorrência ou recaída é o retorno dos sintomas originais antes do tratamento. Em geral, aparece lentamente que está relacionado com a duração do efeito do benzodiazepínico. Rebote é a aparência dos sintomas anteriores ao tratamento, mas com maior intensidade. Pode acontecer após quatro semanas de tratamento. Uma das manifestações clínicas mais relevantes é a insônia rebote, que é mais intensa na primeira e segunda noite após a suspensão do tratamento, o que leva ao consumo novamente do medicamento, favorecendo o aparecimento da dependência. Outra manifestação é a interdose da ansiedade que leva a aumentar as doses e reduzir os intervalos de interdose, o que também favorece a dependência. Os sintomas de rebote geralmente retornam aos níveis antes do início do tratamento em cerca de três semanas (DANZA; CRISTIANI; TAMOSIUNAS, 2009).

## 3.2 Dependência

A dependência física é caracterizada pelo surgimento de síndrome de abstinência após a suspensão do uso do fármaco. Ela significa que o organismo já estava adaptado a funcionar com a substância e sua ausência provoca transtornos importantes (CRUZ; LÓPEZ, 2016). A síndrome de abstinência é caracterizada pela aparência de novos sintomas, como sudorese, taquicardia, fadiga, náuseas, perda de apetite, hiperreflexia, convulsões, ataxia e agravamento

dos sintomas preexistentes. Os pacientes com maior risco de desenvolver abstinência são aqueles com depressão, altos níveis de ansiedade, distúrbios personalidade, transtornos de pânico e abuso de substâncias (DANZA; CRISTIANI; TAMOSIUNAS, 2009). Esse fenômeno, normalmente, está associado à tolerância e seus mecanismos costumam ser semelhantes aos da tolerância farmacodinâmica (SWIFT; LEWIS, 2009).

A exemplo da tolerância, a dependência física também pode ser provocada por modificações nas vias de sinalização celular. Por exemplo, um fármaco que induz essa hiporreatividade por meio da suprarregulação da via do AMPc causa, igualmente, a dependência, pois a suspensão repentina do fármaco faz a adenilil ciclase apresentar uma resposta acima do normal diante do mesmo estímulo. A tolerância e a dependência são induzidas por mecanismos celulares similares, todavia, como ambos os fenômenos podem ocorrer de maneira independente, nota-se que seu entendimento não está completo (SWIFT; LEWIS, 2009).

### 3.2.1 Mecanismos de dependência física dos opioides

A dependência aos opioides no homem pode ser física ou psicológica. Nos animais não humanos, a dependência psicológica parece ser rara ou não ocorrer. Entretanto, a dependência física pode acontecer nessas espécies, ainda que pareça ser menos comum (KUKANICH; WIESE, 2015). Os agonistas dos receptores MOP, independentemente de sua eficácia de internalização, provocam sintomas de abstinência física (CAHILL, *et al.*, 2016).

Cães tratados com agonistas MOP por sete dias ou mais exibem sinais de abstinência (letargia, anorexia, náuseas, vômitos agressão, contrações e fraqueza musculares) se não for administrado neles um fármaco que reverta os efeitos de MOP (agonistas parciais, antagonistas ou uma combinação de agonistas MOP e KOP) (KUKANICH; WIESE, 2015).

### 3.2.2 Mecanismos de dependência física dos benzodiazepínicos

A dependência física de benzodiazepínicos em animais foi extensivamente estudada por meio de três métodos: (a) medida direta dos sinais de abstinência quando benzodiazepínicos são interrompidos abruptamente; (b) testes de substituição, em que se testa a capacidade do benzodiazepínico de suprimir os sintomas de abstinência em animais dependentes de outro fármaco como, por exemplo, um barbitúrico; (c) retirada precipitada com benzodiazepínico antagonista (BUSTO; SELLERS, 1991).

Estudos em várias espécies animais mostraram que todos os benzodiazepínicos produzem algum grau de dependência física nos três testes acima mencionados. A gravidade da retirada é uma função crescente da dose e duração de administração de benzodiazepínicos.

Agitação grave e convulsões estão entre os sintomas mais severos observados na retirada (BUSTO; SELLERS, 1991).

#### 4. CONCLUSÃO

Estudos em animais revelam diferenças claras na eficácia antinociceptiva e na responsabilidade pela tolerância e dependência, dependendo do opioide. Além disso, o opioide que produz esses diferentes efeitos tem sido associado a diferentes cascatas de sinalização. Futuros estudos permitirão que sejam rastreados novos compostos que estimulem as vias de sinalização envolvidas com a antinocicepção, mas não aquelas que contribuam para a tolerância ou dependência (MORGAN; CHRISTIE, 2010).

Numerosas experiências *in vivo* e *in vitro* demonstraram que a exposição crônica ao benzodiazepínico induz diferenças alterações os receptores GABAA. Embora a maioria desses relatórios sugira que a ocorrência de tolerância aos benzodiazepínicos não está associada a uma regulação negativa do número total de receptores GABAA, a tolerância pode então ser consequência das alterações no tráfico intracelular de receptores GABAA, levando, por sua vez, a uma redução no número de receptores na membrana plasmática. Alternativamente, a exposição crônica a benzodiazepínicos resulta em desacoplamento das interações do local GABA/benzodiazepínico. Portanto, a relevância desse fenômeno para a tolerância permanece claro (GRAVIELLE, 2015).

A promessa futura de estudos para a identificação de mecanismos específicos de opioides e benzodiazepínicos, para o controle da dor e hiperexcitação neurológica, proporcionarão melhor desenvolvimento de protocolos a serem utilizados na clínica médica veterinária, visando a menor ocorrência de tolerância e/ou dependência a esses fármacos.

## REFERÊNCIAS

AKBARALI, Hamid I.; DEWEY, William L. The gut-brain interaction in opioid tolerance. **Curr Opin Pharmacol.** 2017 Dezembro; 37: 126-130. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725258/>

ÁLVAREZ, Yolanda; FARRÉ, Magí. Farmacología de los opioides. **Adicciones.** 2005; 17 (2): 21-40. Disponível em: <https://ddd.uab.cat/pub/artpub/2005/69363/02144840v17n2p21.pdf>

BERNIK, Márcio. Antonini; SOARES, Márcia B. De Macedo; SOARES, Cláudio de Novaes. Benzodiazepínicos: padrões de uso, tolerância e dependência. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** 1990; 48: 131-137.

BUSTO, U.; SELLERS, E. M.. Pharmacological Aspects of Benzodiazepine Tolerance and Dependence. **Journal of Substance Abuse Treatment.** 1991; 8: 29-33.

CAHILL, Catherine M.; et al. Allostatic mechanisms of opioid tolerance beyond desensitization and down regulation. **Trend Pharmacol Sci.** 2016; 37(11): 963-976. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5240843/>

CRUZ, Sílvia L.; LÓPEZ, Carolina. Fármacos que producen dependencia física y adicción. **Avance y Perspectiva.** 2016 Março; 1(3): 211-217. Disponível em: <http://micrositios.cinvestav.mx/avance/Numeros-Anteriores/ArtMID/5280/ArticleID/362/F225rmacos-que-producen-dependencia-y-adicci243n>

DANZA, Álvaro; CRISTIANI, Frederico; TAMOSIUNAS, Gustavo. Riesgos asociados al uso de Benzodiazepinas. **Arch Med Interna.** 2009; 4: 103-107. Disponível em: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v31n4/v31n4a05.pdf>

FINKEL, Richard; CABEDDU, Luigi x., CLARK, MICHELLE A. **Farmacologia Ilustrada.** 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. p. 159-167.

FLÓRIO, J. C. Mecanismos de ação e relação dose-resposta. In: SPINOSA, Helenice de Souza; GÓRNIAC, Silvana Lima; BERNARDI, Maria Martha. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária.** 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 32-33.

GÓRNIAC, Silvana Lima. Hipnoanalgésicos. In: SPINOSA, Helenice de Souza; GÓRNIAC, Silvana Lima; BERNARDI, Maria Martha. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária.** 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 186-188; 190-192.

GRAVIELLE, María Clara. Activation-induced regulation of GABA receptors: Is there a link with the molecular basis of benzodiazepine tolerance? **Pharmacol Res.** 2016. 109, 92 – 100.

KUKANICH, Butch; WIESE, Ashley, J. Opioides. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones Anestesiologia e analgesia em veterinária.** 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2015. p.199-206.

LANDSBERG, Gary M.; HUNTHAUSEN, Wayne; ACKERMAN, Lowell. **Problemas comportamentais do cão e do gato.** 2. ed. São Paulo: Editora Roca, 2004. p. 115-117.



RANKIN, C. R. Sedativos e Tranquilizantes. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2015. p. 189-191.

MORGAN, Michael M; CHRISTIE, MacDonald J. Analysis of opioid efficacy, tolerance, addiction and dependence from cell culture to human. **Br J Pharmacol**. 2010; 164: 1322 – 1334.

ROZISKY, Joana Ripoll. **Administração repetida de morfina em ratos infantis**: efeitos em curto, médio e longo prazos nas atividades nociceptiva, comportamental e ectonucleotídicas. 2008. 141 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica)-Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

SILVA, Bárbara V. *et al.* Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. **Química Nova**, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 453-462, fev. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v32n2/v32n2a32.pdf>

SPINOSA, Helenice de Souza. Introdução à farmacologia veterinária. In: SPINOSA, Helenice de Souza; GÓRNIK, Silvana Lima; BERNARDI, Maria Martha. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 4.

SPINOSA, Helenice de Souza; GÓRNIK, Silvana Lima. Tranquilizantes, Agonistas de  $\alpha 2$  – adrenorreceptores e Relaxantes Musculares de Ação Central. In: SPINOSA, Helenice de Souza; GÓRNIK, Silvana Lima; BERNARDI, Maria Martha. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p.175-178.

SWIFT, Robert M.; LEWIS, David C. Farmacologia da dependência e abuso de drogas. In: GOLAN, David E.; et al.. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 260-278.