

Manejo Anestésico em Pacientes com Síndrome de Hipersensibilidade a Opióides

Anesthetic Management in Patients with Opioid Hypersensitivity Syndrome

Manejo Anestésico em Pacientes con Síndrome de Hipersensibilidad a los Opioides

RESUMO

Introdução: A hipersensibilidade a opioides representa um desafio crescente na anestesiologia moderna, podendo manifestar-se desde reações pseudoalérgicas até anafilaxia intraoperatória grave. A necessidade de protocolos seguros e individualizados tem impulsionado o desenvolvimento de estratégias analgésicas alternativas e de anestesia livre de opioides. **Métodos:** Foi conduzida uma revisão sistematizada da literatura segundo as recomendações do PRISMA 2020, com busca na base PubMed (Free full text, 2020–2025). Foram incluídos artigos originais, revisões, relatos de caso e ensaios clínicos que abordassem o manejo anestésico de pacientes com hipersensibilidade, intolerância ou hiperalgesia induzida por opioides. **Resultados:** Dos 303 artigos inicialmente identificados, 13 preencheram os critérios de elegibilidade. Destes, nove apresentaram aplicabilidade direta e quatro indireta. Os estudos evidenciaram que a anestesia livre de opioides (Opioid-Free Anesthesia – OFA) com dexmedetomidina, cetamina, lidocaína EV e bloqueios periféricos oferece analgesia eficaz e estável. Casos clínicos reforçaram a importância da avaliação pré-anestésica detalhada, da identificação de reações cruzadas e da disponibilidade de suporte avançado de vida em anafilaxias. **Conclusão:** O manejo anestésico de pacientes com hipersensibilidade a opioides deve basear-se em três eixos: prevenção, substituição farmacológica e individualização analgésica. Estratégias multimodais e opioid-free reduzem riscos imunológicos e nociceptivos, promovendo maior segurança e qualidade perioperatória.

DESCRIPTORIOS: Hipersensibilidade a opioides; Anestesia livre de opioides; Hiperalgesia induzida por opioides; Anafilaxia perioperatória; Analgesia multimodal.

ABSTRACT

Introduction: Opioid hypersensitivity represents an emerging challenge in modern anesthesiology, ranging from pseudoallergic reactions to severe intraoperative anaphylaxis. The growing need for safe and individualized protocols has driven the adoption of multimodal analgesia and opioid-free anesthesia strategies. **Methods:** A systematic review was conducted following PRISMA 2020 guidelines. Searches were performed in PubMed (Free full text, 2020–2025), including original studies, reviews, case reports, and clinical trials addressing anesthetic management of patients with opioid hypersensitivity, intolerance, or opioid-induced hyperalgesia. **Results:** From 303 initial records, 13 studies met the eligibility criteria, nine with direct applicability and four indirect. Evidence supports that opioid-free anesthesia (OFA) using dexmedetomidine, ketamine, intravenous lidocaine, and regional blocks provides effective and hemodynamically stable analgesia. Clinical reports highlighted the importance of detailed pre-anesthetic assessment, recognition of cross-reactivity, and immediate availability of advanced life support for perioperative anaphylaxis. **Conclusion:** The anesthetic management of patients with opioid hypersensitivity should rely on three key pillars: prevention, pharmacologic substitution, and individualized analgesia. Multimodal and opioid-free approaches reduce immunologic and nociceptive risks, enhancing perioperative safety and patient outcomes.

DESCRIPTORS: Opioid hypersensitivity; Opioid-free anesthesia; Opioid-induced hyperalgesia; Perioperative anaphylaxis; Multimodal analgesia.

RESUMEN

Introducción: La hipersensibilidad a los opioides representa un desafío creciente en la anestesiología moderna, pudiendo manifestarse desde reacciones pseudoalérgicas hasta anafilaxia intraoperatoria grave. La necesidad de protocolos seguros e individualizados ha impulsado el desarrollo de estrategias analgésicas alternativas y de anestesia libre de opioides. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura según las recomendaciones de PRISMA 2020, con una búsqueda en la base de datos PubMed (texto completo gratuito, 2020-2025). Se incluyeron artículos originales, revisiones, informes de casos y ensayos clínicos que abordaban el manejo anestésico de pacientes con hipersensibilidad, intolerancia o hiperalgesia inducida por opioides. **Resultados:** De los 303 artículos identificados inicialmente, 13 cumplían los criterios de elegibilidad. De ellos, nueve presentaban aplicabilidad directa y cuatro indirecta. Los estudios demostraron que la anestesia sin opioides (Opioid-Free Anesthesia, OFA) con dexmedetomidina, cetamina, lidocaína EV y bloqueos periféricos ofrece una analgesia eficaz y estable. Los casos clínicos reforzaron la importancia de la evaluación preanestésica detallada, la identificación de reacciones cruzadas y la disponibilidad de soporte vital avanzado en casos de anafilaxia. **Conclusión:** El manejo anestésico de pacientes con hipersensibilidad a los opioides debe basarse en tres ejes: prevención, sustitución farmacológica e individualización analgésica. Las estrategias multimodales y sin opioides reducen los riesgos inmunológicos y nociceptivos, lo que promueve una mayor seguridad y calidad perioperatoria.

DESCRIPTORIOS: Hipersensibilidad a los opioides; Anestesia sin opioides; Hiperalgesia inducida por opioides; Anafilaxia perioperatoria; Analgesia multimodal.

Maria Fernanda Mazi Finamore

Universidade para o Desenvolvimento do Estado do Pantanal (UNIDERP)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8352-0443>

Lana Paola Almeida Santos Lima

FAMEPP- Faculdade de Medicina de Presidente Prudente
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6239-4577>

Mell Mazuco Jeremias

Universidade Católica de Pelotas
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3810-818X>

Ana Claudia Mendes Ramos Lucatelli

Universidade de Araraquara (UNIARA)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2853-8854>

Caroline da Silva Cardoso

Universidade Estadual do Rio Grande do Sul
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1687-5592>

Felipe Felix de Almeida

Universidade do Oeste Paulista (Unoeste)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0842-2438>

Gabriel Ayres Ferreira

União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1185-3575>

Heike Felipe Rangel Dias

Pós-graduando em Medicina da Dor pelo Hospital Israelita Albert Einstein
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7784-4904>

Recebido em: 07/11/2025

Aprovado em: 18/11/2025

INTRODUÇÃO

Os opioides constituem, há décadas, a base do manejo analgésico perioperatório, devido à sua eficácia no controle da dor aguda e crônica. Contudo, a crescente incidência de reações adversas, hipersensibilidade e fenômenos paradoxais como a hiperalgesia induzida por opioides (OIH) tem despertado atenção crescente na anestesiologia moderna^[1,7-9]. Essas manifestações variam desde reações anafilactoides e pseudoalérgicas leves até anafilaxia grave e colapso cardiovascular intraoperatório, podendo colocar em risco a vida do paciente^[3,6].

A distinção entre reações alérgicas verdadeiras e efeitos farmacológicos previsíveis representa um desafio diagnóstico relevante. Estudos multicêntricos apontam que até 10% dos pacientes cirúrgicos apresentam registro de “alergia a opioide”, embora a maioria não tenha confirmação imunológica^[5]. Essa rotulação incorreta impacta negativamente o manejo anestésico, levando à evitação injustificada de analgésicos potentes e à limitação das opções terapêuticas disponíveis.

Nos últimos anos, surgiram evidências robustas em favor da anestesia livre de opioides (Opioid-Free Anesthesia – OFA) e de protocolos opioid-sparing, que combinam agentes adjuvantes como cetamina, dexmedetomidina, lidocaína intravenosa e bloqueios periféricos^[4,6-8]. Tais abordagens buscam reduzir o risco imunológico e nociceptivo, ao mesmo tempo em que man-

têm estabilidade hemodinâmica e adequada analgesia pós-operatória, representando uma mudança de paradigma no manejo da dor perioperatória.

Avanços na compreensão dos mecanismos neuroimunes e gliais demonstram que a OIH e a hipersensibilidade a opioides compartilham vias fisiopatológicas relacionadas à ativação de receptores NMDA, microglia e liberação de citocinas pró-inflamatórias^[1,7,9]. Esses achados reforçam a importância de estratégias de prevenção, diagnóstico preciso e substituição racional de opioides, sobretudo em pacientes com histórico de reações adversas graves.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do Estudo

Trata-se de uma revisão sistematizada de literatura, de caráter descritivo e exploratório, desenvolvida de acordo com as diretrizes do PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

O objetivo foi identificar, reunir e analisar criticamente as evidências científicas mais recentes sobre o manejo anestésico em pacientes com hipersensibilidade ou intolerância a opioides, abrangendo manifestações como reações anafilactoides, pseudoalérgicas e hiperalgesia induzida por opioides.

Fontes de Dados e Estratégia de Busca

A busca bibliográfica foi conduzida na base de dados PubMed (National Library of Medicine), utilizando o filtro “Free full

text” e o recorte temporal de 2020 a 2025, de modo a garantir a inclusão de estudos contemporâneos e acessíveis integralmente.

Foram aplicadas as seguintes combinações de descritores livres (em inglês), identificadas após refinamento semântico e leitura exploratória de títulos e resumos:

- opioid hypersensitivity AND anesthesia management AND perioperative
- opioid allergy AND anesthesia AND perioperative management
- opioid-induced hyperalgesia AND anesthesia management
- opioid allergy AND multimodal analgesia AND perioperative

Essas combinações abrangeram os principais termos relacionados à hipersensibilidade e resposta paradoxal aos opioides, com ênfase em sua implicação na prática anestésica perioperatória.

Crerios de Inclusão

Foram incluídos os estudos que atendessem aos seguintes critérios:

- Artigos originais, revisões sistemáticas ou narrativas, ensaios clínicos, relatos de caso e protocolos de estudo;
- Publicações redigidas em inglês;
- Pesquisas envolvendo pacientes submetidos à anestesia geral, regional ou combinada e que apresentassem hipersensibilidade, alergia ou hiperalgesia induzida por opioides;

- Disponibilidade em texto completo gratuito (Free full text).

Crítérios de Exclusão

Foram excluídos:

- Estudos pré-clínicos ou experimentais sem correlação direta com a prática anestésica;
- Trabalhos duplicados, incompletos ou sem revisão por pares;
- Cartas ao editor, editoriais e resumos de congresso sem dados clínicos detalhados.

Processo de Seleção e Extração de Dados

A triagem dos artigos ocorreu em duas etapas sequenciais:

1. Leitura de títulos e resumos, com exclusão dos trabalhos que não abordavam anestesia, hipersensibilidade medicamentosa ou manejo perioperatório.
2. Leitura integral dos textos elegíveis, com extração manual dos se-

guintes dados:

- Autores e ano de publicação;
- Tipo e desenho do estudo;
- População e contexto clínico;
- Tipo de opioide envolvido e natureza da reação adversa;
- Estratégias anestésicas utilizadas (analgesia multimodal, anestesia livre de opioides, adjuvantes e bloqueios);
- Desfechos clínicos e complicações relatadas.

Síntese e Classificação dos Estudos

Dos 303 artigos identificados inicialmente, 13 atenderam aos critérios de inclusão após triagem completa. Destes, 9 apresentaram aplicabilidade direta ao tema, abordando de forma específica o manejo anestésico em situações de alergia, hipersensibilidade ou hiperalgesia por opioides. Outros 4 artigos foram classificados como de aplicabilidade indireta, por tratarem de temas adjacentes, como estratégias não opioides de controle da dor e

impacto de doses anestésicas na resposta nociceptiva.

Os dados foram sintetizados de forma qualitativa e descritiva, com categorização segundo:

- *Tipo de resposta adversa aos opioides* (imunológica, pseudoalérgica ou hiperalgésica);
- *Abordagem anestésica adotada* (opioid-free anesthesia, analgesia multimodal, uso de adjuvantes);
- *Desfechos clínicos e segurança perioperatória*.

Referências Utilizadas na Amostra Final

Foram incluídos os seguintes 13 estudos: *Com aplicabilidade direta*:

Gregus et al. (2021); Chen et al. (2024); Sirohiya et al. (2025); Atlapure et al. (2025); Thomas et al. (2021); Bansal et al. (2024); Wilson et al. (2021); Koponen et al. (2024); Martinez et al. (2022). *Com aplicabilidade indireta*: Yu et al. (2025); Martin-Orr & Yun (2025); Ren et al. (2022); Aroke et al. (2020).

TABELA 1 – CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMATIZADA

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO E CONTEXTO CLÍNICO	ESTRATÉGIA ANESTÉSICA	PRINCIPAIS OBSERVAÇÕES	CONCLUSÃO
Gregus et al., 2021	Revisão experimental e translacional	Modelos pré-clínicos e análise de dor em humanos, com enfoque em diferenças sexuais na resposta neuroimune	Uso comparativo de agonistas opioides e observação de sensibilização glial	Diferenças de sexo influenciam mecanismos gliais e neuroimunes na hipersensibilidade a opioides	O reconhecimento de variáveis neuroimunes pode otimizar o manejo anestésico e reduzir reações paradoxais
Chen et al., 2024	Ensaio clínico randomizado	120 pacientes pediátricos submetidos à laparoscopia	Comparação entre morfina e nalbufina	Nalbufina promoveu analgesia eficaz com menor incidência de efeitos adversos	Alternativas não morfínicas reduzem risco de hipersensibilidade e náusea pós-operatória
Sirohiya et al., 2025	Relato de caso	Paciente submetido à anestesia geral que apresentou anafilaxia à morfina	Suspensão imediata do agente e suporte avançado de vida	Reação anafilática grave associada à morfina intravenosa	Destaca a importância do preparo para anafilaxia em anestésias com opioides
Atlapure et al., 2025	Relato de caso	Criança com eosinofilia e múltiplas comorbidades em toracoscopia	Anestesia livre de opioides com adjuvantes multimodais	Controle adequado da dor e estabilidade hemodinâmica	Abordagem opioid-free mostrou-se segura em pacientes com risco imunológico elevado
Thomas et al., 2021	Estudo multicêntrico observacional	3.500 pacientes cirúrgicos eletivos em 5 centros do Reino Unido	Avaliação de manejo anestésico frente a rótulos de alergia medicamentosa	10% dos pacientes apresentavam "alergia a opioide" no prontuário, frequentemente sem confirmação clínica	A educação sobre rotulagem incorreta é essencial para manejo anestésico racional
Bansal et al., 2024	Relato de caso	Paciente com múltiplas hipersensibilidades medicamentosas, incluindo opioides	Analgesia multimodal e bloqueios regionais	Controle adequado da dor sem reações adversas	Estratégias combinadas permitem evitar opioides com segurança
Wilson et al., 2021	Revisão narrativa	Literatura clínica e experimental sobre OIH (opioid-induced hyperalgesia)	Comparação entre opioides e uso de adjuvantes (cetamina, dexmedetomidina, lidocaína EV)	Identificação de mecanismos NMDA e sensibilização central	Sugere protocolos preventivos e anestesia livre de opioides em pacientes predispostos

Koponen et al., 2024	Revisão sistemática e metanálise	Estudos pré-clínicos sobre hiperalgesia induzida por remifentanil	Intervenções farmacológicas alternativas (ketamina, gabapentina)	Ketamina e antagonistas NMDA reduziram a hiperalgesia em modelos experimentais	Fundamenta o uso clínico de adjuvantes não opioides para controle da dor
Martinez et al., 2022	Relato de caso	Paciente com anemia falciforme e hiperalgesia induzida por opioides	Adição de cetamina ao regime analgésico	Redução significativa da dor e da necessidade de opioides	Cetamina é eficaz como adjuvante em casos de hiperalgesia induzida por opioides

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos dados extraídos dos artigos selecionados na revisão sistematizada: Gregus et al. ^[11]; Chen et al. ^[12]; Sirohiya et al. ^[13]; Atlapure et al. ^[14]; Thomas et al. ^[15]; Bansal et al. ^[16]; Wilson et al. ^[17]; Koponen et al. ^[18]; Martinez et al. ^[19].

TABELA 1.2 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (APLICABILIDADE INDIRETA)

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO E CONTEXTO CLÍNICO	ESTRATÉGIA ANESTÉSICA	PRINCIPAIS OBSERVAÇÕES	CONCLUSÃO
Yu et al., 2025	Protocolo de ensaio clínico randomizado	Pacientes politraumatizados em emergência	Irradiação ganglionar perioperatória como adjuvante	Intervenção não farmacológica visa reduzir estresse pós-operatório	Estratégias adjuvantes podem modular resposta autonômica sem opioides
Martin-Orr & Yun, 2025	Revisão narrativa	Pacientes com transtorno por uso de opioides (OUD)	Manejo perioperatório individualizado com substitutivos	Ênfase em equilíbrio analgésico e abstinência controlada	Relevante para condutas anestésicas em pacientes dependentes, não alérgicos
Ren et al., 2022	Estudo observacional	180 pacientes submetidos à anestesia com remifentanil	Análise da relação entre dose e dor pós-operatória	Doses elevadas correlacionadas com aumento da dor e hiperalgesia	Suporta ajustes de dose para evitar OIH, embora sem enfoque imunológico
Aroke et al., 2020	Revisão de abordagem prática	Pacientes com dor crônica no pós-operatório	Protocolos multimodais com redução de opioides	Abordagem centrada na analgesia individualizada	Reforça uso racional de opioides em cirurgias de alta complexidade

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos dados extraídos dos artigos selecionados na revisão sistematizada: Yu et al. ^[10]; Martin-Orr & Yun ^[11]; Ren et al. ^[12]; Aroke et al. ^[13].

RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a triagem resultou em 13 estudos elegíveis para análise qualitativa e quantitativa. Os artigos selecionados englobaram diferentes delineamentos metodológicos — incluindo ensaios clínicos, revisões sistemáticas, relatos de caso e estudos observacionais — que abordaram o manejo anestésico em pacientes com hipersensibilidade, alergia ou hiperalgesia induzida por opioides.

A síntese dos resultados foi organizada de forma descritiva, contemplando os principais eixos temáticos identificados durante a análise: perfil dos estudos, reações de hipersensibilidade e anafilaxia, estratégias anestésicas alternativas, mecanismos e controle da hiperalgesia induzida por opioides, fatores clínicos associados, intervenções adjuvantes de aplicabilidade indireta e padrões emergentes no manejo

perioperatório.

Essa estrutura permitiu integrar evidências clínicas e experimentais recentes, fornecendo uma visão abrangente sobre o papel da anestesia livre de opioides, o uso racional de adjuvantes e as condutas preventivas em pacientes com risco aumentado de reações adversas a opioides.

3.1. Perfil dos Estudos Incluídos

Dos 13 estudos selecionados, nove apresentaram aplicabilidade direta ao manejo anestésico em pacientes com hipersensibilidade ou resposta paradoxal a opioides, enquanto quatro apresentaram aplicabilidade indireta, abordando estratégias complementares de analgesia e redução do consumo opioide.

A amostra contemplou diferentes delineamentos metodológicos, incluindo quatro ensaios clínicos e revisões sistemáticas, três relatos de caso, dois estudos observacionais multicêntricos e quatro revisões narrativas, proporcionando uma visão ampla sobre abordagens farmacológicas e não farmacológicas no contexto perioperatório.

Observou-se predominância de pu-

blicações recentes (2021–2025), evidenciando crescente preocupação com o uso racional e seguro de opioides e o avanço de protocolos de anestesia livre de opioides (Opioid-Free Anesthesia – OFA) como alternativa segura em pacientes com risco de hipersensibilidade ^[1–13].

3.2. Hipersensibilidade e Anafilaxia a Opióides

Os relatos de Sirohiya et al. ^[3] e Bansal et al. ^[6] descreveram episódios de anafilaxia intraoperatória grave associada à morfina, caracterizados por colapso cardiovascular, broncoespasmo e instabilidade hemodinâmica súbita, exigindo intervenção imediata com adrenalina, suporte ventilatório e suspensão do agente suspeito.

Esses casos ilustram a raridade, porém gravidade potencialmente letal, das reações de hipersensibilidade a opioides, especialmente quando o diagnóstico é retardado ou confundido com outras causas de instabilidade intraoperatória.

As evidências sugerem ainda a possibilidade de reatividade cruzada entre opioides de diferentes classes estruturais, o que

reforça a importância de uma investigação pré-operatória criteriosa. Essa avaliação deve incluir histórico detalhado de exposições prévias, identificação do tipo de reação (imunomediada, pseudoalérgica ou farmacológica) e, quando possível, testes específicos de alergia antes de qualquer reexposição.

Isso enfatiza a necessidade de um planejamento anestésico individualizado, contemplando estratégias de analgesia multimodal e a preparação da equipe para o manejo de emergências anafiláticas.

A disponibilidade imediata de adrenalina, suporte avançado de vida e protocolos padronizados de resposta rápida é essencial para reduzir a morbimortalidade associada a essas reações.

Portanto, a prevenção e o reconhecimento precoce da hipersensibilidade a opioides representam etapas críticas para assegurar a segurança anestésica e a eficácia terapêutica no contexto perioperatório^[3,6].

3.3. Estratégias Anestésicas Alternativas

A anestesia livre de opioides (Opioid-Free Anesthesia – OFA) consolidou-se como uma estratégia segura e eficaz para pacientes com alergia comprovada, intolerância severa ou risco aumentado de hipersensibilidade a opioides.

Estudos clínicos e relatos de caso evidenciam o sucesso de protocolos multimodais, baseados na associação de dexmedetomidina, cetamina, lidocaína intravenosa e bloqueios periféricos, que proporcionam analgesia adequada, estabilidade hemodinâmica e redução significativa de efeitos adversos^[4,6].

Tais abordagens demonstram que a analgesia sem opioides não apenas é viável, como também oferece benefícios adicionais, como redução da incidência de náusea e vômito pós-operatórios, menor depressão respiratória e recuperação anestésica mais previsível.

Além disso, a integração de agentes adjuvantes atua em múltiplos mecanismos da dor, permitindo bloqueio multimodal da nocicepção e diminuição da sensibili-

zação central, aspectos fundamentais para o controle seguro da dor em pacientes sensíveis a opioides.

A revisão de Wilson et al.^[7] e a metanálise de Koponen et al.^[8] corroboram o papel da cetamina como adjuvante de destaque, pela sua ação antagonista do receptor NMDA, que previne a hiperalgesia induzida por remifentanil e modula a resposta neuroglial.

Essas estratégias foram associadas a redução consistente da dor pós-operatória, menor necessidade de analgésicos de resgate e melhor recuperação funcional, sustentando a OFA como uma alternativa eficiente, fisiologicamente equilibrada e clinicamente segura para pacientes com contraindicação ao uso de opioides^[4,6-8].

4. Hiperalgesia Induzida por Opióides (OIH)

A hiperalgesia induzida por opioides (OIH) foi abordada em seis publicações^[1,7-9,12], que convergem ao descrever o fenômeno como uma resposta paradoxal de aumento da sensibilidade à dor após exposição aguda ou crônica a opioides.

Os estudos indicam que a OIH está associada à ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), à modulação glial pró-inflamatória e à amplificação das vias nociceptivas centrais, culminando em hipersensibilização neuronal e redução do limiar doloroso.

As análises de Gregus et al.^[11] e Wilson et al.^[7] destacam a participação de mecanismos neuroimunes e gliais na gênese da OIH, evidenciando diferenças relacionadas ao sexo, perfil hormonal e estado inflamatório sistêmico, que podem modular a intensidade da resposta hiperalgésica.

Esse componente neuroimunológico reforça a hipótese de que a OIH não é apenas farmacológica, mas também resultado de interações complexas entre opioides, sistema imune e plasticidade neuronal.

No contexto clínico, as estratégias de manejo mais eficazes incluíram a redução gradual da dose opioide, a substituição por opioides atípicos como nalbufina e tramadol, e a implementação de analgesia multi-

modal livre de opioides.

O uso de adjuvantes não opioides, como cetamina, dexmedetomidina e lidocaína intravenosa, mostrou-se particularmente benéfico por inibir a excitabilidade neuronal, modular receptores NMDA e restaurar o equilíbrio entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios^[7-9,12].

Essas intervenções contribuíram para reverter a sensibilização central, reduzir a necessidade de opioides no pós-operatório e melhorar a qualidade analgésica global, consolidando-se como pilares fundamentais na prevenção e manejo da OIH.

5. Fatores Associados e Contextos Clínicos

A variabilidade individual na resposta aos opioides representa um dos principais desafios no manejo anestésico seguro e personalizado.

O estudo experimental de Gregus et al.^[11] demonstrou que diferenças hormonais, neuroimunes e gliais entre os sexos influenciam a susceptibilidade à hipersensibilidade e à hiperalgesia induzida por opioides (OIH). Esses mecanismos envolvem modulação diferencial da resposta inflamatória, variações na expressão de citocinas e na atividade de micróglia, o que pode explicar a maior prevalência de efeitos adversos e respostas dolorosas exacerbadas em determinados grupos populacionais.

De forma complementar, o estudo multicêntrico DALES, conduzido por Thomas et al.^[5], revelou que aproximadamente 10% dos pacientes cirúrgicos apresentavam registro de “alergia a opioides”. Entretanto, a maioria desses casos correspondia a rotulações incorretas, decorrentes de efeitos adversos previsíveis, como náusea, prurido ou hipotensão, sem confirmação por testes imunológicos específicos.

Reforçando a importância de distinguir reações farmacológicas de reações imunomediadas verdadeiras, evitando restrições terapêuticas desnecessárias e otimizando a seleção de agentes analgésicos no período perioperatório.

Tais evidências enfatizam a necessida-

de de revisão crítica e padronização dos registros alérgicos em prontuários eletrônicos, bem como de capacitação contínua das equipes anestésicas e cirúrgicas. Essas medidas permitem reduzir erros de classificação, aprimorar a estratificação de risco e aumentar a segurança e a previsibilidade do manejo anestésico em pacientes com histórico de hipersensibilidade a opioides^[1,5].

7. Padrões Emergentes

A análise integrada dos estudos permitiu identificar três eixos fundamentais que orientam o manejo anestésico contemporâneo em pacientes com hipersensibilidade a opioides. Esses eixos refletem tanto a evolução do conhecimento fisiopatológico quanto o avanço das estratégias clínicas voltadas à segurança perioperatória.

1. *Prevenção*: Envolve a avaliação pré-operatória minuciosa, com ênfase na identificação de histórico detalhado de reações adversas, uso prévio de opioides e eventos

anafiláticos documentados. A substituição de fármacos com maior potencial alergênico, como morfina e meperidina, por alternativas de menor reatividade imunológica é uma medida essencial^[3,5,6]. A anamnese dirigida e o registro padronizado em prontuário eletrônico configuram instrumentos cruciais para reduzir riscos e orientar condutas anestésicas individualizadas.

2. *Substituição farmacológica*: A literatura evidencia o papel da analgesia multimodal livre de opioides, utilizando cetamina, dexmedetomidina e lidocaína intravenosa como adjuvantes de destaque^[4,6-8]. Esses agentes, combinados a bloqueios periféricos e técnicas regionais, promovem analgesia eficaz, estabilidade hemodinâmica e menor incidência de efeitos adversos, ao mesmo tempo em que reduzem a sensibilização central e a hiperalgesia induzida por opioides.

3. *Individualização da analgesia*: A personalização dos protocolos analgésicos representa o eixo mais avançado na abordagem contemporânea. Estratégias opioid-sparing e opioid-free vêm sendo aplicadas com sucesso em contextos cirúrgicos variados, priorizando a monitorização intra e pós-operatória contínua, a avaliação da dor multimodal e a prevenção de reexposição inadvertida a opioides sensibilizantes^[1,4,7-9]. Essa conduta favorece uma prática anestésica mais segura, centrada no paciente e alinhada aos princípios da farmacovigilância moderna.

De forma abrangente, esses padrões refletem uma mudança de paradigma na anestesiologia atual, na qual o foco desloca-se do uso rotineiro e empírico dos opioides para uma abordagem personalizada, racional e imunologicamente segura, sustentada por evidências crescentes de eficácia e redução de riscos.

TABELA 2: SÍNTESE QUANTITATIVA			
VARIÁVEL AVALIADA	Nº DE ESTUDOS	PROPORÇÃO (%)	OBSERVAÇÕES PRINCIPAIS
Total de estudos analisados	13	100%	Período 2020–2025; 9 diretos e 4 indiretos
Aplicabilidade direta ao tema	9	69,2%	Envolvem hipersensibilidade, anafilaxia ou hiperalgesia induzida
Aplicabilidade indireta ao tema	4	30,8%	Estratégias adjuvantes e prevenção não farmacológica
Relatos de caso	3	23%	Casos de anafilaxia e manejo multimodal sem opioides
Ensaio clínico / revisões sistemáticas	4	31%	Comparações entre opioides e adjuvantes analgésicos
Revisões narrativas e observacionais	6	46%	Síntese de mecanismos e recomendações clínicas
Anestesia livre de opioides (OFA) descrita	5	38%	Uso de cetamina, dexmedetomidina, lidocaína EV e bloqueios
Uso de adjuvantes não opioides	8	61%	Principalmente cetamina e dexmedetomidina
Reações anafiláticas relatadas	2	15%	Casos graves relacionados à morfina intravenosa
Hiperalgesia induzida por opioides (OIH)	6	46%	Envolvendo remifentanil e mecanismos NMDA/gliais
Rotulagem incorreta de alergia	1	8%	Frequente em cirurgias eletivas, segundo Thomas et al.
Período de publicação 2021–2025	11	85%	Evidência atualização e relevância crescente do tema

Fonte: Elaborado pelos autores a partir da consolidação dos dados qualitativos e quantitativos extraídos dos 13 estudos incluídos, considerando frequência de aplicabilidade, delineamento metodológico e intervenções anestésicas predominantes^[1-13].

DISCUSSÃO

Evidencia-se um avanço relevante na compreensão e no manejo anestésico de pacientes com síndrome de hipersensibilidade a opioides, destacando a necessidade de uma conduta individualizada, segura e fisiologicamente equilibrada. Indica-se que a avaliação pré-operatória detalhada, o emprego de estratégias multimodais de analgesia e a substituição de opioides convencionais por adjuvantes não opioides constituem os principais pilares para reduzir complicações imunológicas e nociceptivas no período perioperatório.

Casos clínicos relatados por Sirohiya et al.^[3] e Bansal et al.^[6] ilustram a gravidade das reações anafiláticas associadas à morfina, caracterizadas por broncoespasmo, colapso cardiovascular e necessidade de intervenção imediata. Esses episódios reforçam a importância da anamnese anestésica detalhada, do registro rigoroso de exposições prévias e da distinção entre reações verdadeiramente imunomediadas e respostas pseudoalérgicas. A ausência de protocolos padronizados para confirmação diagnóstica ainda representa uma lacuna na prática clínica, o que reforça a necessidade de desenvolvimento de diretrizes específicas para o manejo desses casos.

A anestesia livre de opioides (Opioid-Free Anesthesia – OFA) tem se consolidado como alternativa eficaz para pacientes com hipersensibilidade ou intolerância grave, conforme demonstrado por Atlapure et al.^[4] e Bansal et al.^[6]. Protocolos multimodais envolvendo dexmedetomidina, cetamina, lidocaína intravenosa e bloqueios periféricos têm mostrado analgesia adequada, estabilidade hemodinâmica e recuperação mais previsível, sem necessidade de opioides. A revisão de Wilson et al.^[7] e a metanálise de Koponen et al.^[8] confirmam a eficácia dos antagonistas NMDA, como a cetamina, na prevenção da hiperalgesia induzida por remifentanil (OIH) e na atenuação da sensibilização central. Essas estratégias representam uma mudança de paradigma, na qual o foco se desloca do controle puramente farmacológico da dor

para a modulação neurofisiológica e inflamatória da resposta nociceptiva.

A OIH foi descrita em seis publicações^[1,7-9,12], que elucidam mecanismos neuroimunes e gliais na gênese da sensibilização dolorosa paradoxal. Estudos de Gregus et al.^[1] e Wilson et al.^[7] demonstram que a ativação de receptores NMDA e de micróglia leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias, amplificando as vias nociceptivas centrais. Do ponto de vista clínico, a redução gradual da dose de opioides, a substituição por analgésicos atípicos como nalbufina ou tramadol e o uso de adjuvantes não opioides — especialmente cetamina, dexmedetomidina e lidocaína EV — mostraram-se medidas eficazes para prevenir e reverter a OIH. Além disso, Ren et al.^[12] associaram doses elevadas de remifentanil à intensificação da dor pós-operatória, o que reforça a necessidade de limitar a exposição intraoperatória a opioides potentes.

A variabilidade individual na resposta aos opioides, discutida por Gregus et al.^[1], evidencia que diferenças hormonais e neuroimunes entre os sexos podem modular a susceptibilidade à hipersensibilidade e à OIH. O estudo multicêntrico DALES, conduzido por Thomas et al.^[5], revelou que cerca de 10% dos pacientes cirúrgicos apresentavam registro de “alergia a opioide”, embora a maioria desses casos representasse rotulação incorreta sem confirmação imunológica. Esse achado destaca a importância de revisar criticamente os registros de prontuário e de capacitar equipes médicas e de enfermagem para distinguir reações adversas previsíveis de alergias verdadeiras, evitando subtratamento analgésico e promovendo maior segurança perioperatória.

Os estudos de aplicabilidade indireta também oferecem contribuições relevantes. Yu et al.^[10] exploraram a estimulação ganglionar estelar com luz polarizada como método não farmacológico para modular o estresse perioperatório e a resposta autonômica. Ren et al.^[12] reforçaram a relação entre dose de remifentanil e pior controle de dor pós-operatória, enquanto Martin-Orr e Yun^[11] abordaram o manejo

de pacientes com transtorno por uso de opioides (OUD), destacando o equilíbrio entre controle analgésico e prevenção de recaídas. Aroke et al.^[13], por sua vez, enfatizaram o uso racional da analgesia multimodal para reduzir dependência e eventos adversos em pacientes com dor crônica. Embora não abordem diretamente a hipersensibilidade, esses estudos complementam a literatura ao reforçar a importância de estratégias adjuvantes e intervenções não opioides para minimizar a nocicepção exacerbada e a exposição sistêmica a opioides.

A integração dos resultados permitenos identificar três pilares centrais para o manejo anestésico desses pacientes: prevenção, substituição farmacológica e individualização da analgesia. A prevenção baseia-se na avaliação pré-operatória detalhada e na substituição de opioides com maior potencial alergênico^[3,5,6]; a substituição farmacológica envolve o uso de adjuvantes não opioides, como cetamina, dexmedetomidina e lidocaína EV, associados a bloqueios regionais e analgesia multimodal^[4,6-8]; e a individualização da analgesia exige monitorização intra e pós-operatória contínua, com protocolos opioid-sparing e opioid-free, adaptados ao perfil de risco de cada paciente^[1,4,7-9]. Esses eixos traduzem uma transformação na anestesiologia moderna, que migra do uso empírico e rotineiro de opioides para uma prática baseada em precisão fisiológica e segurança imunológica.

Entre as limitações desta, destacam-se o pequeno número de ensaios clínicos controlados, a heterogeneidade metodológica e a escassez de estudos com populações específicas, como pediátricas e pacientes com múltiplas sensibilizações medicamentosas. Apesar dessas restrições, as evidências reunidas fornecem subsídios consistentes para a formulação de protocolos preliminares e diretrizes clínicas voltadas à anestesia segura em indivíduos com hipersensibilidade a opioides. Estudos prospectivos multicêntricos e pesquisas translacionais em neuroimunologia são necessários para aprofundar a compreensão

dos mecanismos fisiopatológicos e consolidar condutas baseadas em evidências robustas.

CONCLUSÃO

O manejo anestésico em pacientes com síndrome de hipersensibilidade a opioides requer uma abordagem centrada na segurança, na prevenção e na individualização terapêutica. A identificação precoce de reações adversas e a avaliação pré-operatória minuciosa são etapas fundamentais para reduzir o risco de anafila-

xia e complicações relacionadas à exposição a opioides.

A anestesia livre de opioides (Opioid-Free Anesthesia – OFA) e os protocolos opioid-sparing configuram-se como alternativas eficazes, proporcionando controle analgésico adequado, estabilidade hemodinâmica e redução da hiperalgesia induzida. O uso de adjuvantes como cetamina, dexmedetomidina, lidocaína intravenosa e bloqueios regionais mostrou-se seguro e viável, oferecendo soluções clínicas concretas para pacientes com intolerância ou alergia comprovada.

Por fim, consolidar a anestesia livre de opioides como prática segura e baseada em evidências depende da realização de estudos multicêntricos e de maior qualidade metodológica. A integração entre anesthesiologia, imunologia e neurociência representa o caminho para o desenvolvimento de protocolos cada vez mais personalizados, eficazes e alinhados com o princípio maior da medicina perioperatória: garantir conforto, segurança e qualidade ao paciente.

Referências

1. Gregus, A. M., Levine, I. S., Eddinger, K. A., Yaksh, T. L., & Buczynski, M. W. (2021). Sex differences in neuroimmune and glial mechanisms of pain. *Pain*, 162(8), 2186–2200. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002215>
2. Chen, J., Wang, C. Y., Zhong, J. W., Cai, Y. H., Zhang, J., Wang, F., Zhang, M., Gu, H., Ma, H. Y., Wang, Z., Wu, J., & Liu, H. C. (2024). Comparison of postoperative analgesia and side effects in pediatric laparoscopic surgery with morphine and nalbuphine. *iScience*, 27(3), 109287. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109287>
3. Sirohiya, P., Sandill, S., Theja, S., Ahuja, V., & Panda, S. (2025). Intraoperative cardiac arrest from suspected anaphylaxis to morphine. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*, 38(6), 963–966. <https://doi.org/10.1080/08998280.2025.2531726>
4. Atlapure, B., Gunashekar, S., Rawat, S., Das, B. K., & Karim, H. M. R. (2025). Navigating anesthesia for thoracoscopic biopsy in a six-year-old child with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, stroke sequelae, and pulmonary collapse. *Cureus*, 17(9), e93411. <https://doi.org/10.7759/cureus.93411>
5. Thomas, C., Clark, S., Fallaha, D., Wilson, M., Hopkins, P. M., Savic, S., Savic, L., & Research and Audit Federation of Trainees (RAFT) group. (2021). DALES, Drug Allergy Labels in Elective Surgical patients: A prospective, multicentre cross-sectional study of prevalence, nature and anaesthetists' approach to management. *British Journal of Anaesthesia*, 127(6), 897–904. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.05.026>
6. Bansal, V., Karim, H. M. R., Rai, A. K., Bhuyan, D., & Kumar, S. (2024). Perioperative management conundrum for a case with multiple commonly used drug hypersensitivity. *Cureus*, 16(1), e53015. <https://doi.org/10.7759/cureus.53015>
7. Wilson, S. H., Hellman, K. M., James, D., Adler, A. C., & Chandrakantan, A. (2021). Mechanisms, diagnosis, prevention and management of perioperative opioid-induced hyperalgesia. *Pain Management*, 11(4), 405–417. <https://doi.org/10.2217/pmt-2020-0105>
8. Koponen, M. E., Naray, E., Hales, T. G., & Forget, P. (2024). Pharmacological interventions for remifentanyl-induced hyperalgesia: A systematic review and network meta-analysis of preclinical trials. *PLOS ONE*, 19(12), e0313749. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0313749>
9. Martinez, M. R., Garmon, E. H., Starling, G. D., & Sheth, M. A. (2022). Ketamine as an analgesic adjunct for opioid-induced hyperalgesia in a patient with a sickle cell pain episode. *Ochsner Journal*, 22(3), 281–284. <https://doi.org/10.31486/toj.22.0011>
10. Yu, Y., Li, Y., Han, D., Gong, C., Wang, X., Wang, L., & Zhu, Y. (2025). Effect of perioperative polarised light stellate ganglion irradiation on postoperative stress disorder in emergency trauma patients: Protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*, 15(10), e096056. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-096056>
11. Martin-Orr, N., & Yun, S. (2025). Management of patients with opioid use disorder (OUD). *Cureus*, 17(9), e91786. <https://doi.org/10.7759/cureus.91786>
12. Ren, W., Matsusaki, T., Abugri Osman Bright, & Morimatsu, H. (2022). Association between the remifentanyl dose during anesthesia and postoperative pain. *Acta Medica Okayama*, 76(2), 187–193. <https://doi.org/10.18926/AMO/63413>
13. Aroke, E. N., McMullan, S. P., Woodfin, K. O., Richey, R., Doss, J., & Wilbanks, B. A. (2020). A practical approach to acute postoperative pain management in chronic pain patients. *Journal of Perianesthesia Nursing*, 35(6), 564–573. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2020.03.002>