

Agonista seletivo do receptor-opioide periférico inibe a dor sem induzir

efeitos adversos O controle da dor continua sendo um dos grandes desafios na clínica médica e também um problema de saúde pública. Analgésicos do tipo dos anti-inflamatórios e da classe dos opioides são muito utilizados e efetivos em muito

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

efeitos adversos

O controle da dor continua sendo um dos grandes desafios na clínica médica e também um problema de saúde pública. Analgésicos do tipo dos anti-inflamatórios e da classe dos opioides são muito utilizados e efetivos em muitos tipos de dores, contudo os mesmos apresentam efeitos colaterais significativos. De fato, a ativação excessiva dos receptores opioides induz graves efeitos adversos tanto a nível central como também intestinais. Ao longo dos anos, diversos estudos têm tentado encontrar estratégias para o desenvolvimento de drogas com menores efeitos colaterais, porém estes estudos ocorrem em um ambiente normal, onde não se tem lesão tecidual. Neste sentido, um grupo de pesquisadores alemães e americanos utilizou estratégias de química medicinal para o design racional de um agonista que ativasse seletivamente os receptores do tipo μ -opioide (MOR- μ -opioid receptor) em condições de baixo pH (ou seja, acidose) sem induzir efeitos adversos característicos dos agonistas MOR clássicos.

A estratégia de desenvolver uma droga em condições de acidose veio do fato de que na maioria das condições dolorosas (tais como artrite, neuropatia e dor pós-

cirúrgica), estas são acompanhadas por um processo inflamatório com acidose tecidual, e esse pH baixo ativa seletivamente receptores -opioides periféricos na fonte de origem da dor, sem alterar receptores opioides que são ativados em condições fisiológicas, onde o pH é neutro (pH 7,4). No estudo publicado na revista Science, os autores realizaram primeiramente simulações computacionais utilizando dados estruturais do MOR e de seu agonista convencional fentanil como referência, para o design de um agonista seletivo de MOR que ativasse o receptor somente em condições de pH baixo. Para isso, foram realizadas alterações na molécula, trocando moléculas de hidrogênio (H) por de flúor (F), o que atrai mais prótons e assim diminui o pKa (constante de dissociação de ácidos em escala logarítmica). Após uma série de experimentos foi encontrado o candidato mais promissor, que foi

denominado de NFEPP, com um pKa de 6,8. Em seguida, experimentos in vitro demonstraram que o agonista opioide NFEPP ativa vias de sinalização dependentes de MOR, preferencialmente em condições de pH baixo. Além disso, para avaliar a eficácia analgésica do NFEPP, experimentos in vivo foram realizados em ratos, utilizando dois modelos de dor clinicamente relevantes: 1) o de dor inflamatória aguda e persistente induzida por CFA; e 2) o de incisão plantar. Em ambos os modelos foi observado uma redução do pH no local (na pata afetada) quando comparado a patas que não tiveram qualquer tipo de injúria (controle). Ainda, o tratamento sistêmico com NFEPP reduziu a dor em ambos os modelos, através de um mecanismo dependente dos receptores MOR periféricos, sem alterar o limiar da pata contralateral. Por fim, os autores investigaram o efeito do agonista NFEPP em relação aos efeitos adversos tipicamente desencadeados por opioides convencionais, como o fentanil. Foram avaliados efeitos colaterais mediados por receptores opioides centrais (recompensa, sedação, deficiência motora e depressão respiratória) ou por receptores opioides intestinais (constipação). Interessantemente, o NFEPP não induziu nenhum tipo de efeito adverso central ou intestinal, ao contrário do fentanil que desencadeia

uma série de efeitos adversos. Este estudo mostra pela primeira vez um analgésico opioide que não age em receptores periféricos ou centrais “saudáveis”, ou seja, em condições fisiológicas, mas sim que atua periféricamente através da ativação seletiva de MOR no tecido injuriado, isto é, na fonte de geração da dor. Ainda é importante ressaltar que o NFEPP não produz qualquer tipo de efeito adverso. Este trabalho mostra que deve ocorrer uma mudança de paradigma na hora de design de novas drogas, buscando como alvos receptores que são especificamente ativados em condições patológicas. Neste trabalho, um novo analgésico opioide foi produzido, com eficácia semelhante ao fentanil, mas sem efeitos adversos.

Referência: Spahn V, Del Vecchio G, Labuz D, Rodriguez-Gaztelumendi A, Massaly N, Temp 3, Durmaz V, Sabri P, Reidelbach M, Machelska H, Weber M, Stein C. A nontoxic pain Killer designed by modeling of pathological receptor conformations. Science. 2017; 355(6328):966-969.

Alerta submetido em 27/03/2017 e aceito em 28/03/2017.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/agonista-seletivo-do-receptor-opioide-periferico-inibe-a-dor-sem-induzir · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.