

Hiperalgesia associada à aplicação contínua de morfina é relacionada a alterações na homeostase de cloreto nas células do corno da raiz dorsal

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

A morfina é um opioide utilizado como linha de frente no tratamento da dor, principalmente a dor severa. O efeito analgésico da morfina deve-se, principalmente, à ativação do receptor u-opioide, presente em diversas células do sistema sensorial humano, incluindo os neurônios do corno da raiz dorsal e as células da micróglia associada. O mecanismo molecular envolvido no efeito analgésico da morfina é atribuído, majoritariamente, a sua habilidade em aumentar o limiar de excitabilidade dos neurônios sensoriais, através da abertura de canais de potássio presente na membrana dessas células. Apesar dos benefícios clínicos da morfina, o uso contínuo dessa substância leva o desenvolvimento de diversos problemas, como a tolerância e a hiperalgesia. A tolerância pode ser definida como uma redução no efeito clínico observado, quando administrado a mesma concentração da droga. Esse problema pode ser superado, por meio do aumento da dose do fármaco em questão, até os limites toleráveis pelo paciente. Já a hiperalgesia é um efeito paradoxal causado pela aplicação contínua de morfina, por induzir hipersensibilidade a dor. Até o presente momento, este efeito era atribuído a um mecanismo celular comum para o desenvolvimento da tolerância e a hipersensibilidade após administração contínua de morfina. Entretanto, no presente trabalho foi demonstrado que a tolerância e hiperalgesia desenvolvida após administração de morfina apresentam

vias celulares distintas. Ficou demonstrado que a morfina induz hiperalgesia através, principalmente, da ativação do seu receptor u-opioide nas células da micróglia presentes no corno da raiz dorsal. Uma vez ativado o receptor u-opioide, ele induz um aumento na expressão de um canal iônico catiônico específico na célula da micróglia, o P2X4 (um canal ativado por ATP). O aumento da função desse canal leva a uma produção exacerbada de BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) pela célula da micróglia. A secreção de BDNF no interstício celular faz com que ele atue sobre o seu receptor, o TrkB, presente nos neurônios sensoriais no corno da raiz dorsal. A ativação do receptor de BDNF leva a uma alteração na homeostase de cloreto no neurônio. O principal componente alterado é o trocador simporte de cloreto-bicarbonato (KCC2), que apresenta sua expressão e atividade reduzidas, fazendo com que a concentração citoplasmática de cloreto seja aumentada, reduzindo assim o gradiente químico do cloreto neste neurônio. Assim, quando ocorre a ativação da corrente de cloreto que é geralmente inibitória por induzir a hiperpolarização das células neuronais, o efeito será reduzido, já que o gradiente químico do íon em questão está diminuído. De forma interessante, ficou demonstrado nesse mesmo estudo que o efeito de tolerância induzido pela morfina não é alterado quando a via Morfina-P2X4-BDNF-TrkB-KCC2 é bloqueada. Assim, os achados desse trabalho permitem o desenvolvimento de terapias específicas para o efeito de hiperalgesia causado pela morfina, através do bloqueio da via Morfina-P2X4-BDNF-TrkB-KCC2. Referência: Ferrini F, Trang T, Mattioli TA, Laffray S, Del'Guidice T, Lorenzo LE, Castonguay A, Doyon N, Zhang W, Godin AG, Mohr D, Beggs S, Vandal K, Beaulieu JM, Cahill CM, Salter MW, De Koninck Y. Morphine hyperalgesia gated through microglia-mediated disruption of neuronal Cl⁻ homeostasis. Nat Neurosci. 2013 16(2):183-92.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/hiperalgesia-associada-a-aplicacao-continua-de-morfina-e-relacionada-a-alteracoes-na-homeostase-de-cloreto-nas-celulas-do-corno-da-raiz-dorsal · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.