

Opíoides - mantendo o bom, el

Nas últimas edições, inclusive na deste mês, nós da equipe DOL temos publicado nando o ruim diversas matérias a respeito dos opíoides. Em particular, dois trabalhos demonstraram recentemente os mecanismos que envolvem os efeitos adversos

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

Nas últimas edições, inclusive na deste mês, nós da equipe DOL temos publicado nando o ruim

diversas matérias a respeito dos opíoides. Em particular, dois trabalhos demonstraram recentemente os mecanismos que envolvem os efeitos adversos dos opíoides, que ocorrem tanto em nível periférico como em nível central do sistema nervoso, e o mais interessante é que estes efeitos são dissociados do efeito analgésico dessa classe de medicamentos. Entre os principais efeitos colaterais estão: a tolerância, a hiperalgesia induzida por opioide e a dependência física, o quais, em geral, estão relacionados ao seu uso crônico.

Primeiramente, no estudo publicado por Corder e colaboradores (2017) foi demonstrado que receptores do tipo μ -opioide (MOR) expressos em neurônios sensoriais periféricos, aqueles que conduzem a informação dolorosa da periferia para a medula espinal, são os responsáveis pela tolerância opioide. Os autores observaram que camundongos deficientes para MOR nos nociceptores não desenvolveram tolerância, enquanto o alívio da dor não foi alterado, sugerindo assim que os efeitos analgésicos da morfina são mediados pelo sistema nervoso eia de que os mecanismos de sinalização envolvidos na tolerância e na analgesia são distintos.

central (tanto na medula espinal como no encéfalo) e reforça a

Além disso, foi demonstrado que os MOR não são expressos na micróglia espinal, e a morfina ativa a micróglia nestes animais deficientes para MOR. Em conjunto, este estudo mostra que os receptores do tipo MOR pré-sinápticos, expressos nos nociceptores aferentes, são essenciais para o desenvolvimento da tolerância e da hiperalgesia induzida por opioides.

Já o foco do trabalho publicado por Burma e colaboradores (2017) foi em outro efeito adverso induzido por opioides, a dependência física que ocorre em decorrência da retirada do medicamento. Os autores demonstraram que a micróglia é ativada pela morfina (assim como o estudo de Corder et al., 2017) e de que a eliminação da micróglia através da administração de uma toxina em animais, diminuiu a resposta comportamental, o que está de acordo com um estudo prévio (Roeckel et al., 2016) que descreveu o envolvimento microglial na retirada dos opioides. Burma e colaboradores demonstraram também que a administração crônica de morfina leva a um aumento na expressão de panexina-1 e P2X7 na micróglia espinal e o mais importante, que a panexina-i é ativada durante a retirada dos opioides. Este mecanismo é restrito a micróglia da medula espinal. O tratamento com inibidores de P2X7 ou de panexina-1 foram capazes de reduzir os sintomas de retirada, sem alterar o efeito analgésico da morfina.

Assim, podemos observar que em ambos os trabalhos, a administração repetida de morfina leva a ativação microglial na medula espinal. Contudo, no estudo de Corder et al., os autores não encontraram expressão de MOR na micróglia, enquanto Burma e colaboradores sugerem que a micróglia expressa MOR em cultura de células microgliais. Uma possível explicação para estes dados contraditórios, é de

que a micróglia em cultura pode induzir a expressão de MOR. Porém, mais estudos são necessários para elucidar se existem dois mecanismos distintos que levam a ativação microglial. Outra hipótese é de que uma facilitação pré- e pós-sináptica pode representar dois mecanismos distintos para um mesmo processo

fisiológico, mas com diferentes respostas comportamentais.

Por fim, ambos os estudos reforçam que os efeitos adversos dos opioides estão dissociados dos seus efeitos analgésicos, sugerindo que terapias com alvo seletivo podem ser usadas para reduzir os efeitos colaterais sem reduzir o alívio da dor. Estudos translacionais são necessários para que no futuro o sofrimento de milhões de pessoas com dor crônica possa ser eliminado, permitindo assim que os analgésicos opioides façam somente o bem, sem causar efeitos colaterais negativos aos pacientes.

Referências:

* Burma NE, Bonin RP, Leduc-Pessah H, Baimel C, Cairncross ZF, Mousseau M, Shankara JV, Stemkowski PL, Baimoukhametova D, Bains JS, Antle MC, Zamponi GW, Cahill CM, Borgland SL, De Koninck Y, Trang T. Blocking microglial pannexin-1 channels alleviates morphine withdrawal in rodents. *Nat Med.* 2017; 23 (3): 355-360.

* Corder G, Tawfik VL, Wang D, Sypek EI, Low SA, Dickinson JR, Sotoudeh C, Clark JD, Barres BA, Bohlen CJ, Scherer G. Loss of μ opioid receptor signaling in nociceptors, but not microglia, abrogates morphine tolerance without disrupting analgesia. *Nat Med.* 2017; 23 (2): 164-173.

* Puig S, Gutstein HB. Opioids: keeping the good, eliminating the bad. *Nat Med.* 2017; 23 (3): 272-273.

* Roeckel LA, Le Coz GM, Gavériaux-Ruff C, Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience.* 2016; 338: 160-182.

Alerta submetido em 04/05/2017 e aceito em 09/05/2017.

Caderno de Ciência e Tecnologia

is controla a

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/opioides-mantendo-o-bom-el · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.