
Minociclina: tão longe de ser um antibiótico e perto de “ser” um potente analgésico**Dênis Augusto Santana Reis ***

De acordo com o farmacologista e agraciado com o prêmio Nobel em fisiologia/medicina (1988), James Black, “o melhor modo de criar uma nova droga é começar com uma droga antiga”. Pois bem, o número de novos medicamentos diminuiu e o número de drogas que foram reposicionadas, pelo fato de se descobrir novas aplicações para as mesmas, cresceu nos últimos anos. Uma droga que foi reposicionada é a minociclina, membro da família das tetraciclina e usada por mais de 30 anos na clínica devido as suas propriedades antibióticas contra bactérias gram-positivas e gram-negativas.

As tetraciclina foram descobertas nos anos de 1940 e consistem em uma família de produtos naturais derivados de diferentes espécies de *Streptomyces spp* ou de compostos semi-sintéticos. Elas agem inibindo a ligação no aminoacil t-RNA com a subunidade ribossomal 30S, impedindo a incorporação de aminoácidos e inibindo assim a síntese de proteínas em bactérias. Como dito anteriormente, atualmente sabe-se que a minociclina é mais do que isso, ela apresenta diversas atividades biológicas independente da sua atividade antimicrobiana, incluindo atividade anti-apoptótica, anti-inflamatória, inibição da angiogênese e metástase tumoral, além de atividade analgésica.

Diversos grupos de pesquisa ao redor do mundo têm investigado os efeitos antinociceptivos das tetraciclina, da minociclina em especial, tanto na dor inflamatória quando na neuropática. Primeiramente é importante ressaltar que a minociclina é ineficaz em inibir a nocicepção em quadros de dor aguda, pois não mostrou efeito antinociceptivo no teste da placa quente ou o número de contorções induzidos pela injeção intraperitoneal de ácido acético, modelos experimentais usados para estudar a dor aguda. No que tange a capacidade da minociclina em inibir a alodinia mecânica, sabemos que:

- Tanto a administração sistêmica quanto intratecal de minociclina inibe a alodinia mecânica induzida pela injeção intraplantar de carragenina de ratos;
- A administração intratecal de minociclina inibe a alodinia mecânica após a injeção de Adjuvante Completo de Freund’s (CFA) no músculo soleus gastrocnemius (dor muscular inflamatória);
- O tratamento com minociclina inibe a alodinia mecânica em animais com neuropatia diabética induzida por estreptomomicina;
- Em modelos de dor induzida por câncer, também foi constatado a que a minociclina reduz a hipernocicepção, apenas quando é administrada em períodos iniciais do crescimento tumoral;
- A injeção intraperitoneal ou intratecal de minociclina reduz a alodinia mecânica em modelos experimentais de dor neuropática. Interessantemente, o seu efeito só pode ser observado se o tratamento for realizado nos primeiros dias da neuropatia e não em períodos tardios, indicando a contribuição expressiva das micróglia na indução da dor neuropática.

Nesse sentido, a minociclina seria eficaz em reduzir a dor por inibir um tipo específico de célula da glia, as micróglia, sem afetar os neurônios ou astrócitos. A micróglia tem uma origem mielóide, compartilha diversas características com os macrófagos e a lesão de nervos periféricos induz a ativação microglial, caracterizada principalmente pela fosforilação da subunidade p38 de MAP quinases e aumento da expressão do seu marcador celular, Iba-1/CD11b. O pico de ativação microglial na medula espinal gira em torno da primeira semana após a lesão, seguido pela liberação de quimiocinas/citocinas pró-inflamatórias por micróglia, que por sua vez sensibilizam a medula espinal.

Dessa forma a minociclina agiria inibindo a fosforilação da subunidade p38 de MAP quinases e a atividade do NFκB, reduzindo dessa forma a liberação de citocinas pró-

inflamatórias (IL-1 β e TNF- α). Outros achados demonstram que a lesão de nervos periféricos aumenta a liberação de ATP pela micróglia, e este ATP age via receptores P2X₄, ativando uma via dependente de Ca⁺² e p38 MAPK que culmina na liberação de BDNF (*Brain-derived neurotrophic fator*). A administração intratecal de BDNF induz a ativação microglial e potencialização de longo termo nas fibras C que contribui para a cronificação da dor, sendo assim, após a administração minociclina ocorreria a diminuição da ativação microglial, além de inibir potencialização de longo termo induzido pelo BDNF.

Nos últimos anos foram iniciados vários ensaios clínicos para avaliar se a eficácia da minociclina em reduzir a dor em modelos experimentais também poderia ser observada na clínica. O último ensaio clínico iniciado para se investigar tal pergunta está sendo conduzido na Bélgica, e é intitulado "O efeito da minociclina na dor causada pela lesão de nervos" (*Effect of Minocycline on Pain Caused by Nerve Damage*) e esse estudo tem por objetivo avaliar se o tratamento com minociclina em pacientes com dor neuropática é efetivo, quando comparada com pacientes que receberam placebo ou amitriptilina. Agora resta esperar os resultados desse ensaio e de outros que estão em andamento.

Atualmente está claro que a dor crônica, especialmente a dor neuropática, resulta principalmente da interação de células da glia, neurônios e outras células do sistema imune. Cada tipo celular tem a sua participação e as intervenções terapêuticas devem ser realizadas em padrões temporais distintos. Em suma, os estudos realizados até momento indicam que existe apenas uma pequena janela passível de intervenção terapêutica com a minociclina na dor crônica, principalmente na dor neuropática. Vale ressaltar que vários estudos em modelos animais têm demonstrado os efeitos benéficos da minociclina. Diferente de outras drogas a minociclina seria uma droga com múltiplos mecanismos de ação em diferentes alvos, o que aumenta em muito a sua possibilidade de utilização terapêutica.

Referências

- Bastos LF, de Oliveira AC, Watkins LR, Moraes MF, Coelho MM (2012). *Tetracyclines and pain*. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology 385(3): 225-241.
- Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Galvez J (2013). *Minocycline: far beyond an antibiotic*. British journal of pharmacology 169(2): 337-352.
- Scholz J, Woolf CJ (2007). *The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia*. Nature neuroscience 10(11): 1361-1368.

* Biomédico, mestrando do Laboratório de Inflamação e Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP