
Opióides periféricos sem efeitos adversos – uma realidade mais próxima do que imaginamos?**Guilherme Rabelo de Souza***

O tratamento farmacológico da dor pode ser realizado com três classes de medicamentos: esteroidais (dexametasona, etc), não-esteroidais (diclofenacos de sódio ou potássio, etc) e opióides (morfina e derivados). Esta última classe é considerada a mais potente e é rotineiramente utilizada na clínica para o alívio da dor aguda e crônica de intensidade moderada a severa, apresentando excelentes resultados. Entre essas drogas, a morfina é considerada a principal representante para tratamento de dores agudas intensas. É o “padrão-ouro” com a qual outros analgésicos opióides são testados e comparados.

Os analgésicos opióides classificam-se em agonistas puros, agonistas parciais (agonistas/antagonistas mistos) e antagonistas, bem como em peptídeos endógenos com atividade opióide. Há agonistas fortes, moderados e fracos. Já os antagonistas puros são importantes antídotos usados no tratamento da intoxicação aguda por esses medicamentos.

Até o momento foram caracterizados quatro tipos de receptores opióides: *mu* (μ), *sigma* (Σ), *kappa* (κ) e *delta* (δ). Os receptores *mu* são os mais significativos na ação analgésica, entretanto não podemos deixar de lado a participação dos outros receptores na analgesia. Cada tipo de receptor é ligeiramente diferente do outro e, apesar de alguns opióides atuarem em todos de forma indiscriminada, já foram desenvolvidas drogas com seletividade farmacológica, ou seja, com ação específica em apenas um subtipo de receptor.

Com relação aos efeitos farmacológicos dos opióides, conforme a dose e a situação, podem ser benéficos ou adversos. Como efeito benéfico, eles promovem alívio de dores agudas e crônicas. Dentre os efeitos adversos, os mais importantes são a euforia, a depressão respiratória, a sedação, mióse, náuseas, constrição biliar, hipotensão, broncoconstrição, retenção urinária e constipação intestinal.

A terapia medicamentosa da dor crônica é complexa. Nenhum tratamento padrão é aplicável a todos os estados de dor crônica, pois as origens da dor são múltiplas e tão variadas quanto os indivíduos que apresentam este quadro. A dor crônica, de origem neoplásica ou não, pode ser controlada com o uso de analgésicos opióides. No entanto, observa-se uso insuficiente desses fármacos devido a problemas como o controle no uso desses medicamentos, a probabilidade de indução de dependência física e psíquica e possibilidade de ocorrência de reações adversas consideráveis como as citadas acima.

Outra indicação clínica para o uso de opióides são os traumas pós-cirúrgicos nos quais o alívio da dor aguda não pôde ser obtido com o uso de analgésicos não-opióides. Entretanto, devem ser sempre levados em consideração, juntamente com a analgesia, os possíveis efeitos adversos relevantes, que são passíveis de serem observados de acordo com cada paciente. Dessa maneira, nas últimas décadas vem crescendo o interesse sobre o desenvolvimento de terapias com opióides com menor possibilidade de causar tais efeitos.

Um trabalho sobre as ações periféricas dos opióides apresentado por Ferreira e cols. (1984), procurou reduzir esses efeitos adversos ao realizar modificações estruturais na molécula da morfina e do antagonista opióide nalorfina, de modo a diminuir de maneira significativa seu uso. Ao introduzir um grupamento metil na molécula destes agentes, foi possível torná-los incapazes de penetrar a barreira hematoencefálica, selecionando, portanto, seus efeitos periféricos. Além disso, verificou-se também que a forma metilada da morfina (a metilmorfina, um agonista opióide parcial) reduzia o trânsito intestinal em menor intensidade quando comparada à morfina. Ainda, a metilnalorfina não apresentava efeito no trânsito intestinal, porém bloqueava significativamente o efeito da morfina no trânsito intestinal. Esse certamente foi um dos motivos pelos quais, na última

década, a metilnalorfina passou a ter uso terapêutico relevante como, por exemplo, no tratamento de intoxicações por derivados de opióides.

Recentemente foi apresentada a metilnaltrexona. Com esse composto, derivado de um antagonista mais potente que nalorfina (a qual é um antagonista opióide parcial), espera-se obter maior eficiência na prevenção ou inibição de efeitos indesejáveis de tratamentos analgésicos agudos e crônicos com morfina – em casos, por exemplo, de pacientes oncológicos. Infelizmente, talvez por problemas burocráticos ou, mesmo, por puro preconceito (o que não é incomum quando se coloca em questão o uso clínico de drogas opióides), ainda não temos esta droga no mercado brasileiro.

Em conclusão, podemos considerar a metilnalorfina como um possível protótipo dos analgésicos periféricos ideais, principalmente por não atravessar a barreira hematoencefálica, não causar tolerância ou afetar o trânsito intestinal, ou seja, um fármaco opióide com poucos efeitos adversos.

Referências

- Ferreira MBC, Wannmacher L. Analgésicos opióides. *In: Wannmacher L, Ferreira MBC editors. Farmacologia clínica para dentistas. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.141-46.*
- McQuay HJ, Moore RA. *An evidence-based resource for pain relief.* Oxford: Oxford University 1998. p. 118-26.
- Shaiova L, Rim F, Friedman D, Jahdi M. *A review of methylnaltrexone, a peripheral opioid receptor antagonist, and its role in opioid-induced constipation.* Palliat Support Care. 2007. p. 161-6.
- Smith TW, Follenfant RL, Ferreira SH. *Antinociceptive models displaying peripheral opioid activity.* Int J Tissue React. 1985. 61-7.
- Yuan CS. *Methylnaltrexone mechanisms of action and effects on opioid bowel dysfunction and other opioid adverse effects.* ----- 2007. 984-93.
- Ferreira SH, Lorenzetti BB, Rae GA. *Is methylnalorphinium the prototype of an ideal peripheral analgesic?* Eur J Pharmacol. 1984. p. 23-9.

* Farmacêutico, Doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP