

PEDRO JOSÉ COIMBRA MANEIRA E SOUSA

pedromaneirasousa@gmail.com

**CONSEQUÊNCIAS DAS ALTERAÇÕES
IMUNOLÓGICAS INDUZIDAS POR OPIÓIDES**

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DR CARLOS MANUEL DOS SANTOS SECO^I

DR JOSÉ GUILHERME LOPES RODRIGUES TRALHÃO^{I,II}

**^I HOSPITAIS DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA, CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE
COIMBRA, PORTUGAL**

^{II} FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE COIMBRA, PORTUGAL

Índice

Resumo	3
Abstract.....	4
I. Introdução	5
II. Materiais / Métodos	6
III. Mecanismos de imunomodulação	6
IV. Efeitos do tratamento com opióides no sistema imunitário	9
a) Células hematopoiéticas pluripotentes.....	10
b) Macrófagos	11
c) Neutrófilos.....	12
d) Células Natural Killer.....	12
e) Linfócitos T.....	14
f) Células dendríticas	15
g) Mastócitos.....	16
h) Linfócitos B.....	16
i) Reações de hipersensibilidade	17
j) Impacto na sinalização imune do SNC.....	18
k) Outras alterações imunológicas.....	20
V. Efeitos da abstinência aos opióides no sistema imune	21
VI. Variações do perfil imunofarmacológico dos opióides	22
VII. Pertinência dos resultados obtidos na prática clínica	24
VIII. Discussão.....	30
IX. Conclusão.....	33
Agradecimentos.....	34
Referências bibliográficas.....	34

Resumo

A imunossupressão induzida por opióides tem despertado o interesse da comunidade científica nos últimos anos. Após a observação da ocorrência inequívoca de alterações bioquímicas e celulares consequentes à exposição a estas substâncias - tanto em estudos *in vitro* como *in vivo* - torna-se necessário avaliar se tais resultados são revestidos de pertinência para a prática clínica com evidência significativa. Sobre o assunto, fez-se uma revisão da literatura na PubMed (2012), da qual emergiu que a diversidade dos perfis farmacodinâmicos dos opióides administrados habitualmente pelos clínicos (e o seu impacto na relação risco-benefício associada), as dificuldades metodológicas encontradas e a carência de um consenso científico claro no âmbito das consequências imunológicas induzidas por opióides conduziram a opiniões divergentes quanto à possível necessidade de modificação do regime de prescrição destes fármacos, visando a diminuição da incidência destes efeitos nefastos.

Palavras-chave Analgésicos opióides, efeitos secundários, imunomodulação, imunossupressão, morfina, infecções oportunistas, neoplasia.

Abstract

The scientific community has gained more interest in the opioid-induced immunosuppression in the last years of research. After the observation of biochemical and cellular changes following opioid exposure – in both *in vitro* and *in vivo* studies – it is necessary to determine if those results are clinically relevant, with significant evidence. About this subject, it was performed a bibliographic review using PubMed (2012), from which it was concluded that the pharmacodynamic differences between several opioids commonly used by clinicians (and its impact in the risk-benefit assessment), the variety of methodological problems and the lack of scientific consensus lead to different opinions regarding the need of new prescription paradigms, aiming the drop of these complication rates.

Keywords

Opioid analgesics, side effects, immunomodulation, immunosuppression, morphine, opportunistic infections, neoplasm.

I. Introdução

A primeira aplicação de opiáceos em seres humanos – alcaloides extraídos da papoila *Papaver somniferum* - remonta a milhares de anos atrás^{1,2}. Surge em resposta a várias necessidades sociais, culturais e médicas, uma das quais o tratamento da dor. Após o reconhecimento empírico deste potencial analgésico, outras modificações fisiológicas e comportamentais foram sendo sucessivamente observadas após a administração destes compostos e, à medida que a experiência médica, a ciência farmacêutica e o conhecimento técnico evoluiu, a eficácia terapêutica foi aumentando. A partir de meados do século XX, verificou-se, então, um aumento exponencial da utilização destes fármacos, e a sua utilização como analgésicos passa a vulgarizar-se a situações de dor aguda e de dor crônica de origem não cancerosa².

Contudo, não obstante a excelente eficácia analgésica obtida, os opióides começaram a levantar problemas na prática clínica, quer pelos seus efeitos secundários, quer pela tolerância e dependência que condicionavam². Mesmo após a abordagem médica dos problemas observados, foi relatado, anos mais tarde, outro tipo de efeitos secundários em indivíduos sujeitos a tratamento crônico com opióides - alterações no sistema imune, nomeadamente na função fagocitária³. Partindo destes resultados, foram iniciados estudos com animais, que reforçaram o papel destas substâncias na patogenia das alterações imunológicas, que por sua vez se associavam a infeções resistentes a antibioterapia convencional^{3,4}. Na década de 80 foi igualmente possível provar cientificamente que indivíduos saudáveis expostos a opióides possuem parâmetros imunológicos periféricos alterados³, e que toxicodependentes em heroína (diamorfina) têm uma maior incidência de infeções³. Atualmente, à luz de evidência científica, os efeitos imunossupressores e imunomoduladores destas substâncias são um efeito secundário reconhecido, e as alterações celulares e bioquímicas que daí resultam poder-se-ão tornar no substrato sobre o qual surge patologia oportunista.

Considerando o conjunto de efeitos dos opióides no organismo humano, este trabalho visa a revisão do impacto da terapêutica com opióides no sistema imunológico de indivíduos saudáveis ou sob influência destas substâncias por razões médicas ou por abuso, assim como dos seus mecanismos fisiopatológicos. Seguir-se-á a abordagem de subgrupos populacionais suscetíveis a tais alterações e das possíveis implicações clínicas dessa ação no que concerne a atitudes preventivas e de tratamento.

II. Materiais / Métodos

Para a elaboração deste trabalho, foi realizada uma revisão da literatura acerca desta temática na PubMed - National Center for Biotechnology Information (NCBI), utilizando o *string* de pesquisa “Immunologic effects of opioid therapy”, em 2012.

III. Mecanismos de imunomodulação

As alterações imunológicas induzidas pelos opióides são mediadas por duas vias principais: (i) uma via indireta, mediada a nível central, dependente da ativação do sistema nervoso autónomo e do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS) (resultando na libertação de catecolaminas, glucocorticoides e outras hormonas imunomoduladoras, como a prolactina), e (ii) uma via direta, relacionada com a interação do fármaco com o seu recetor a nível periférico⁵.

Em 1986, foi demonstrado que a ativação de recetores opióides localizados no Sistema Nervoso Central (SNC) produz alterações em vários parâmetros imunológicos periféricos³. Este mecanismo parece ser a via principal de ação imunossupressora, já que a administração de morfina no SNC modifica inequivocamente a atividade do sistema nervoso simpático e de vários eixos hormonais hipofisários com ação deletéria no sistema imune. Apesar de se

desconhecerem os mecanismos exatos por detrás desta ação³, sabe-se que o evento inaugural é a ativação de recetores clássicos ao nível do SNC, sensíveis à naloxona⁵.

Após a administração de morfina (seja de forma aguda ou crónica), verifica-se um aumento da atividade do eixo HHS segundo um mecanismo de modulação complexo. Esta ação foi demonstrada pelo aumento dos valores séricos da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) em indivíduos submetidos a terapêutica com opióides relativamente a grupos-controlo⁶. A ativação de qualquer dos recetores opióides *mu* (μ), *delta* (δ) e *kappa* (κ) modula o eixo HHS de forma independente, gerando, dessa forma, dúvidas quanto à região cerebral e recetores específicos envolvidos no efeito final³.

Desde longa data que se sabe que a elevação dos níveis séricos de corticosteroides por tempo prolongado está associada a uma imunossupressão significativa, já que esta se associa a alterações em vários parâmetros imunológicos periféricos, sendo a redistribuição linfocitária o fenómeno principal³. Curtos períodos de elevação hormonal não parecem estar associados a imunomodulação significativa. Ainda assim, o papel dos opióides na ativação do eixo HHS pode ser demonstrado pela hipertrofia suprarrenal que se segue à administração de morfina³, bem como a atrofia esplénica e tímica, ambos revertidos parcialmente por suprarrenalectomia e/ou administração de antagonistas opióides³. Foi demonstrado que a diminuição da atividade das células *natural killer* (NK) consequente à administração crónica de morfina pode ser antagonizada através da administração de antagonistas de glucocorticoides³. Contudo, apesar destes dados serem consistentes, existem outros parâmetros celulares e bioquímicos alterados (como as alterações da atividade NK após administração aguda de morfina, a resposta linfocitária a alguns mitogénios, e um variável grau de leucopenia inespecífica) que geram dúvidas quanto ao agente ou via mediadora, podendo estes serem dependentes, ou não, dos níveis séricos de glucocorticoides³. Diferentes metodologias e/ou espécies de ratos utilizados geraram resultados contraditórios, pelo que a dúvida se mantém até à atualidade.

Ainda no que concerne à mediação pela via indireta, observa-se que doentes tratados cronicamente com morfina apresentam valores séricos de prolactina aumentados. Esta hormona, por sua vez, atua como um agente imunossupressor eficaz - atua diretamente nas células NK (através da ativação do fator nuclear *kappa* B (NFκB), e consequente modificação da expressão da proteína *interferon regulatory factor 1* (IRF-1) na membrana celular)⁶ e está associada a um aumento da produção de interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral *alfa* (TNF- α) pelos astrócitos⁷, com consequente promoção de um ambiente pro-inflamatório local.

A administração central de opióides provoca um aumento dos níveis séricos de catecolaminas (noradrenalina, adrenalina e dopamina), por intermédio da ativação quer da medula suprarrenal, quer das terminações nervosas simpáticas dos órgãos linfáticos (primários e secundários)³. A importância desta via prende-se com o facto de, ao contrário do observado no eixo HHS, os efeitos agudos dos opióides estão associados à sua interação com o sistema nervoso autónomo³ e, portanto, independente de hormonas corticosteroides.

O papel das catecolaminas no sistema imune é extremamente complexo. Foi comprovado que o tratamento de curta duração com morfina diminui a atividade celular NK, e que este efeito pode ser revertido com a administração de antagonistas adrenérgicos (fentolamina, prazosina e propranolol)³. Sabe-se igualmente que o efeito se deve à ativação do recetor opióide μ , responsável, por sua vez, pela ativação das vias α e β adrenérgicas³. Além disso, foi observado que a estimulação nervosa simpática ao nível do baço conduz a uma diminuição da celularidade esplénica via recetores α , e a estimulação de recetores β leva a uma diminuição da atividade intrínseca das células esplénicas³. O papel das terminações nervosas simpáticas esplénicas fica também demonstrado após o bloqueio da supressão da proliferação de linfócitos esplénicos e circulantes após a administração de um antagonista ganglionar (clorisdamina)³. Existem sérios problemas metodológicos relacionados com estes achados, já que alguns antagonistas adrenérgicos utilizados causam apenas um bloqueio

incompleto desta via central e, na dose mínima necessária para causar imunossupressão, acarretam igualmente efeitos diretos no componente celular do sistema imune, dificultando o delinear do papel específico desta via neuronal no sistema imunológico³. Ainda assim, os resultados dos estudos que enfatizam este papel deletério do sistema nervoso simpático induzido por opióides poderão certamente clarificar a imunossupressão observada em certos níveis de *stress* psicológico já que durante estes períodos são libertados peptídeos opióides endógenos cuja ação no sistema imune pode, hipoteticamente, ser equiparável à da morfina³.

A via direta da imunomodulação induzida por opióides baseia-se na interação entre estes fármacos e os seus recetores expressos nas células do sistema imunitário. Atualmente, pondera-se que os recetores opióides envolvidos pertencem não só aos subtipos clássicos, mas também a novos tipos de recetores, insensíveis à naloxona e com locais de ligação de baixa afinidade para a morfina⁵. O componente celular do sistema imunológico reage aos opióides libertando citocinas, sendo que tal componente também reage às citocinas, modulando a inflamação e a própria analgesia, criando assim uma dinâmica entre via direta, via indireta e imunomodulação⁴. De facto, há evidência da expressão do gene da β -endorfina por parte das células imunitárias no local da inflamação, o que poderá resultar numa modificação da ação periférica dos opióides exógenos⁸. Existe uma escassez de estudos sobre o efeito imunossupressor dos opióides através deste mecanismo relativamente à via indireta, e a sua pertinência clínica é menos evidente⁸.

IV. Efeitos do tratamento com opióides no sistema imunitário

As diferentes linhas celulares têm uma sensibilidade variável ao tratamento crónico com opióides (nomeadamente com morfina)⁵, sendo por isso crucial a abordagem dos efeitos específicos destas substâncias nos diferentes componentes do sistema imune inato e adaptativo.

a) Células hematopoiéticas pluripotentes

Os estudos baseiam-se essencialmente no efeito da terapêutica de longa duração com morfina nas células progenitoras de macrófagos. Observa-se uma elevada variabilidade na resposta desta população celular à exposição a opióides, facto que se relaciona, muito provavelmente, com a existência de células da linha dos macrófagos em diferentes estádios de diferenciação e que, por esse motivo, têm sensibilidades diferentes à mesma substância em meios de cultura e acondicionamento equiparáveis⁵. Contudo, ocorre invariavelmente uma diminuição da formação de colónias em resposta ao fator estimulante de colónias de monócitos (M-CSF), com início após 36h de tratamento (e com inibição da proliferação em cerca de 70% da linhagem após 72h)⁵. Não foram observados efeitos significativos após tratamento agudo⁵. Este efeito é totalmente reversível com naloxona *in vivo* (não se verificando o mesmo *in vitro*) ou suspensão terapêutica por 5 dias⁵, e é ainda mais marcado com o peptídeo β -endorfina⁵. Esta inibição proliferativa é mediada principalmente pela via direta (e não central), mas cujo mecanismo exato não se encontra bem esclarecido⁵.

A nível celular, os fármacos opióides causam alterações fenotípicas e bioquímicas. Foi verificada uma diminuição do número de recetores opióides expressos pelas células pluripotentes após a exposição crónica a estes compostos⁵. Além disso, os opióides poderão afetar a via dependente do recetor do M-CSF (c-fms) - com atividade tirosina-cinase e codificado por um protooncogene - sendo uma das principais vias de ação inibitória conhecidas⁵. Por fim, não se exclui a hipótese de existirem novos subtipos de recetores opióides que, juntamente com outros subtipos conhecidos expressos na célula, interferem na atividade metabólica das células pluripotentes em diferentes estágios de maturação⁵.

b) Macrófagos

Alguns estudos demonstram que, em baixa dosagem, a morfina poderá mesmo ter um papel imunoprotetor⁹. Porém, após tratamento prolongado com morfina, os efeitos nefastos nos macrófagos são significativos, verificando-se uma depleção no número de células disponíveis para combater infecções⁵, um efeito que decorre da diminuição da capacidade proliferativa das suas células progenitoras⁹. Este efeito depende sobretudo dos recetores opióides do subtipo μ^5 e δ^9 , estando dependente da dose utilizada. Além disso, observa-se uma disfunção celular, evidenciada por: (i) diminuição da fagocitose bacteriana⁵ (facto igualmente válido para opióides endógenos⁹), (ii) pela modificação do padrão de produção e libertação de superóxido⁵, (iii) pela inibição da síntese de interferão- γ^5 – relacionado com a interação direta da morfina com o fator nuclear NF κ B, (com conseqüente bloqueio da via dependente do recetor *Toll-like* 9 (TLR9), que, por sua vez, desempenha um papel importante na *clearance* de *S. pneumoniae*^{9,10}), bem como de TNF- α e interleucina 6 (IL-6) (em resposta ao lipopolissacarídeo (LPS)), e de *macrophage inflammatory protein-2* (MIP-2)⁹ – (iv) pela diminuição da atividade antitumoral induzida por interferão- γ^5 , (v) pela diminuição da produção de óxido nítrico (NO) (produzido após contacto com LPS bacteriano, e de extrema importância na fagocitose), e (vi) pela diminuição da produção e da resposta a citocinas^{5,9}. O efeito na quimiotaxia pode ser explicado através da semelhança bioquímica entre os recetores opióides e os recetores de citocinas, ambos acoplados à proteína G: após a ativação dos recetores opióides μ e δ , ocorre uma fosforilação e dessensibilização dos subtipos de recetores de citocinas CCR1, CCR2, CXCR1 e CXCR2, que se tornam, conseqüentemente, menos sensíveis à ativação por parte destes sinais químicos^{9,10}.

c) Neutrófilos

Tanto os opióides endógenos como exógenos inibem a função dos neutrófilos, apesar dos resultados serem mais consistentes após tratamento prolongado com opióides exógenos⁹ (alguns autores consideram que as β -endorfinas poderão, por oposição, facilitar o recrutamento de neutrófilos ao local da lesão⁹). A disfunção celular foi demonstrada por diminuição da produção de superóxido após invasão bacteriana⁹, pela diminuição da produção de interleucina 8 (IL-8)⁹, pela modificação da expressão do recetor de IL-8⁹, e pela menor eficácia quimiotática induzida por esta citocina⁹.

d) Células Natural Killer

Existe uma ligação causal inequívoca entre uma baixa atividade celular NK e uma suscetibilidade aumentada a metastização¹⁰.

A administração crónica de opióides exógenos diminui, de forma bastante significativa, a atividade citolítica das células NK³. Este efeito é, em grande parte (senão exclusivamente), mediado pela ativação de recetores opióides localizados no SNC, verificando-se que a administração de morfina e seus análogos a nível central diminui esta atividade periférica³. As áreas cerebrais (e talvez as únicas) que parecem estar mais envolvidas são as zonas caudais de substância cinzenta periaquedutal³, e via principal envolvida parece ser a do eixo HHS, já que os corticosteroides são agentes imunossuppressores NK, diminuindo imenso a sua atividade celular⁵. Contudo, o papel das catecolaminas (quer de origem medular, quer provenientes das terminações nervosas simpáticas) não é menosprezável³, e a prolactina poderá igualmente desempenhar um papel importante, como mediador secundário¹¹. Desconhece-se o papel específico de cada subtipo de recetor opióides central envolvido nestas alterações imunológicas, porém reconhece-se que recetores μ são os principais mediadores (não só deste efeito nas células NK, mas, de uma forma geral, da

maioria dos parâmetros imunológicos estudados)^{3,10}, sendo que a ativação de recetores δ provoca um efeito antagónico³, sugerindo uma complexa regulação onde vários subtipos de recetores estão envolvidos.

A administração aguda de morfina também afeta a atividade das células NK (consistente em vários estudos, inclusive em humanos voluntários saudáveis^{5,10}) – foi estimado que uma única dose (até 24h) pode levar a uma diminuição da atividade de células NK esplénicas em 30-40%⁵; este facto enfatiza os potenciais efeitos deletérios da administração da morfina durante e após a cirurgia⁵, já que uma diminuição da citotoxicidade mediada por células NK está associada a um aumento da disseminação tumoral e do crescimento de micrometástases. O impacto destes dados na prática clínica será discutido adiante neste trabalho.

Relativamente aos opióides endógenos, considera-se, de uma forma geral, que estes peptídeos provocam uma imunoativação, ao contrário dos seus análogos exógenos⁴. De facto, tanto as endorfinas como as encefalinas poderão modular a atividade de células NK (após administração central ou periférica), provocando um aumento da sua resposta celular³. Contudo, o mesmo não se observa com as dinorfinas³, o que sugere uma complexa interação entre diferentes recetores (quer centrais quer periféricos) na patogenia desta disfunção celular. Opióides com grupos hidroxilo em C3 e C6 possuem propriedades imunossupressoras muito mais marcadas, já que a modificação de C3 leva a uma diminuição deste efeito, enquanto a modificação de C6 elimina-o quase na totalidade¹².

Note-se que as células NK dos diferentes compartimentos do sistema imune têm sensibilidades diferentes aos opióides. Células NK periféricas e esplénicas são mais sensíveis a estes fármacos⁵, e as dos gânglios linfáticos menos⁵. A justificação poderá residir na diferente distribuição das várias populações celulares, bem como da desigualdade na biodisponibilidade da morfina⁵.

e) Linfócitos T

A proliferação celular de linfócitos T circulantes fica significativamente comprometida após a exposição prolongada a opióides exógenos, já que a morfina suprime a expressão do gene interleucina 2 (IL-2) necessário à proliferação dos linfócitos T⁵. Este efeito celular parece ser mediado predominantemente, senão exclusivamente, por recetores opióides localizados no SNC, a nível supraespinal³, e diferentes das regiões cerebrais envolvidas na imunossupressão NK³ – mais propriamente, foi observado que esta regulação central da proliferação linfocitária poderá ser mediada por um mecanismo independente das vias analgésicas e suprarrenal³, com início no hipotálamo anterior (mas estes dados poderão apenas refletir uma maior sensibilidade deste parâmetro imunológico à morfina relativamente às vias supracitadas³). Estes achados são consistentes com a observação de uma diminuição da proliferação linfocitária de ratos em resposta ao mitogénio concanavalina A (ConA) - uma substância que estimula a proliferação de linfócitos séricos – após a administração de morfina diretamente no terceiro ventrículo³. Além disso, o tratamento crónico com morfina altera a capacidade proliferativa de células tímicas e linfócitos T esplénicos, mesmo na presença de um estímulo mitogénico^{3,5}. Os efeitos dos opióides nos linfócitos T esplénicos diferem em diversos estudos, devido a diferentes metodologias e/ou espécimes utilizados³, mas a diminuição desta população celular poderá explicar, por si só, a diminuição do tamanho e peso do baço (e também do timo) que se observa em alguns estudos após tratamento prolongado com morfina⁵. Este efeito, por sua vez, poderá ser não só mediado a nível central (onde a via dos glucocorticoides e catecolaminas poderá ter um papel relevante), mas também estar relacionado com a ação direta da morfina nos recetores opióides clássicos (nomeadamente o subtipo μ^3) e em novos tipos de recetores, insensíveis à ação da naloxona⁵ e diferentes daqueles que medeiam a analgesia⁵.

A função linfocitária fica igualmente afetada³. A administração de morfina e seus análogos a nível central diminui a atividade periférica dos linfócitos T³, sugerindo um mecanismo central (ou indireto) envolvido. O tratamento com morfina interfere igualmente na diferenciação de células imaturas de linfócitos T⁵ – verifica-se uma modificação da proporção de linfócitos de diferentes tipos, nomeadamente uma redução do número de linfócitos *cluster of differentiation 4* positivos (CD4+) circulantes, acompanhada por um aumento do número de *cluster of differentiation 8* positivos (CD8+)⁵, o que cursa com imunossupressão. A administração *in vivo* de morfina também modifica o padrão de mobilização de cálcio intracelular nos linfócitos T esplênicos (um dos eventos necessários ao processo de ativação linfocitária)⁵, para além de ser responsável pela inibição da síntese de interferão- γ . Estes efeitos são secundários à interação direta da morfina com os fatores nucleares NF κ B e *activator protein 1*¹⁰, devido à diminuição da transcrição génica e da estabilidade do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA)^{5,10}.

O equilíbrio imunológico de indivíduos expostos cronicamente a compostos opióides (quer por razões médicas, quer por abuso) poderá estar significativamente comprometida, já que o uso regular destes fármacos induz um estado de tolerância no sistema imune - os animais que se tornaram tolerantes a doses terapêuticas de morfina desenvolveram também tolerância para os efeitos desta na supressão da proliferação linfocitária³.

f) Células dendríticas

Apesar de existir muito pouca informação acerca do efeito dos opióides nas células dendríticas, é consensual que a morfina inibe a expressão de major *histocompatibility complex class II* (MHC-II) e a produção de interleucina 23 (IL-23) por parte destas células⁹, com consequente supressão da produção de proteínas antimicrobianas, principalmente contra *Streptococcus pneumoniae*⁹.

g) Mastócitos

Os mastócitos da cavidade peritoneal, em resposta à administração de morfina, medeiam respostas imunossupressoras, cujo mecanismo de ação principal parece ser a via direta, já que existe um mecanismo de *feedback* negativo entre recetores opióides nos mastócitos e sinalização do recetor *toll-like* 4 (TLR4)⁹. A inibição da produção de TNF- α pelos mastócitos desempenha um papel central no antagonismo do efeito do peptídeo formil-metionil-leucil-fenilalanina (FMLP) na permeabilidade da mucosa ileal distal em resposta ao dextrano, e este parece ser o efeito principal da morfina nos mastócitos⁹.

Note-se, contudo, que estas alterações imunológicas variam muito consoante a espécie de cobaia utilizada, pelo que ainda não se conseguiu delinear o papel dos opióides na indução de um ambiente proinflamatório ou na alteração do padrão de produção de histamina⁹.

h) Linfócitos B

Doses elevadas de metionina-encefalina (met-encefalina) provocam uma depleção no número de células B (70-90%) e uma diminuição da produção de anticorpos contra eritrócitos de ovelha³, enquanto doses mais baixas têm um efeito antagónico³, sugerindo ou uma falta de especificidade dos recetores opióides envolvidos, ou uma complexa interação entre diferentes subtipos de recetores. Para doses mais baixas, a ativação tónica do recetor opióides do subtipo δ (que se faz predominantemente a nível central) parece ser o principal mecanismo³, mas tal já não se conclui para doses mais elevadas, já que os subtipos μ e κ parece envolver igualmente recetores periféricos³.

A administração *in vivo* de morfina modifica o padrão de mobilização de cálcio intracelular nos linfócitos esplénicos B⁵, o que poderá explicar, pelo menos em parte, as alterações imunológicas induzidas pelos opióides nesta população celular. Outros estudos revelam, contudo, que esta inibição dos linfócitos B poderá ser explicada pela disfunção dos

macrófagos, já que as citocinas produzidas por estas células (interleucina 1-beta (IL-1 β), IL-6 e interferon- γ) restauram a atividade humoral⁵. Em comparação com o efeito observado na proliferação linfocitária T, este parâmetro é muito menos afetado pelos opióides¹².

i) Reações de hipersensibilidade

Foi observado que baixas doses de met-enkefalina no ventrículo lateral diminuem a probabilidade de ocorrência de reações de hipersensibilidade, verificando-se o contrário para doses mais elevadas, num mecanismo dependente da ativação do recetor opióide δ ^{3,4}. Outros tipos de recetores opióides estão envolvidos, sugerindo uma grande complexidade na resposta imunológica, mas existe uma carência de dados nesta área³. Em estudos com morfina, a administração aguda desta substância diminui a probabilidade de comutação T *helper* do subtipo 2 (Th2)¹⁰, mas o contrário verifica-se após uma exposição prolongada, que conduz a uma diminuição da atividade dos fatores de transcrição T β e fator de transcrição codificado pelo gene GATA4, com conseqüente aumento dos níveis séricos de interleucina 4 (IL-4) e interleucina 10 (IL-10)¹⁰.

Em termos de tradução clínica, a ocorrência de pustulose exantematosa generalizada aguda poderá estar relacionada com a administração de opióides. A patogénese desta entidade nosológica ainda se mantém hipotética, mas as frequentes reativações – comuns nesta doença - apontam para a hipótese de se tratar de uma hipersensibilidade do tipo IV ou hipersensibilidade tardia¹³, ativada por um mecanismo de memória celular das células T existentes na derme que, por sua vez, induz uma infiltração neutrofílica e uma resposta queratinócita (dependentes da IL-8), ambas responsáveis pelas lesões dérmicas observadas¹³. A morfina parece estar envolvida nesta ativação celular de linfócitos T CD4+ e CD8+¹³.

Outros efeitos dependentes da administração de opióides são as reações vasculares, que podem ser explicadas tanto pela sua ação vasodilatadora capilar direta, como pela indução

de libertação de histamina dos mastócitos perivasculares¹⁴. Clinicamente, poderão traduzir-se em faixas urticárias lineares, com edema palpável e eritema com distribuição perivascular, alguns minutos após a administração destes fármacos, de resolução geralmente espontânea¹⁴. Este efeito é mais marcado após a administração por via endovenosa destes fármacos¹⁴. Note-se, porém, que não se deve considerar esta reação adversa, mediada imunologicamente, como uma reação idiossincrática - traduzida por hipotensão, prurido, urticária e broncospasmo¹⁵ - que, não sendo uma verdadeira reação imunológica, geralmente não causa recorrência (e não deve ser encarada como contraindicação aos opióides)¹⁵.

Outras reações adversas medicamentosas com tradução cutâneas, como a dermatite de contacto (um tipo de hipersensibilidade do tipo IV), a dermatite generalizada¹⁶, o eritroderma, a escarlatina, o eczema e as erupções vesiculares exsudativas¹⁵, são comuns em doentes tratados com morfina (a última ocorrendo igualmente com codeína¹⁶), porém a probabilidade de ocorrência diminui quando se utilizam opióides sistémicos¹³. Por fim, os opióides podem causar reações anafilactóides que, não sendo mediadas por imunoglobulina E (IgE), são clinicamente semelhantes à anafilaxia¹⁵ (apesar deste efeito ser muito raro). De uma forma geral, o tratamento consiste na rotação de classes de opióides, associada a antihistamínicos e corticosteróides¹⁵.

j) Impacto na sinalização imune do SNC

Os componentes não-neuronais do SNC alteram-se de diversas formas como consequência do ambiente proinflamatório local induzido pelos opióides, alterando consequentemente a homeostase neuronal¹. A libertação de fatores pro-inflamatórios para o ambiente extracelular (nomeadamente IL-1 β , IL-6, TNF- α ¹) depende da ativação de recetores opióides clássicos e não-clássicos¹. Adicionalmente, verifica-se um aumento da libertação,

por parte das células gliais, do componente C3 do complemento, de prostaglandina E e de prostaglandina E sintetase-1¹.

Nos astrócitos, verifica-se uma alteração da proliferação celular¹, mais evidente em células imaturas, e variável consoante a região do SNC (verifica-se uma diminuição da atividade proliferativa no estriado, no córtex e no hipocampo, um aumento na glândula hipofisária e na espinhal medula, e sem alterações significativas no *nucleus accumbens*, caudado e núcleo septal lateral¹). Os opióides exógenos atuam sobretudo nos recetores opióides do tipo μ , inibindo o *epidermal growth factor-induced astrocyte proliferation* (ligada à fosforilação da cinase reguladora de sinal extracelular (ERK))¹, e ativando cascatas da proteína cinase C (PKC), β -arrestina e calmodulina¹, enquanto que opióides endógenos se associam à ativação do tipo κ ¹ - este evento, porém, parece estar relacionado com o desenvolvimento embrionário normal do cérebro, e não com uma imunossupressão¹. Além disso, existe um aumento da expressão da *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) em resposta a opióides de abuso, efeito que depende da região cerebral estudada, mas que consistentemente afeta o sistema dopaminérgico mesolímbico e os centros da dor no SNC (com consequências nefastas na eficácia analgésica)¹, para além de alterar a expressão dos recetores de citocinas CCR3, CCR5, CXCR2 e recetores opióides de diversos subtipos nos astrócitos¹. Este último efeito parece ser igualmente desencadeado pelo ambiente proinflamatório induzido por estes fármacos⁸.

No que concerne aos oligodendrócitos, os resultados variam imenso de autor para autor. De facto, a alteração da proliferação depende do recetor estudado – μ ou κ ¹ – mas conclui-se que o antagonismo opióide normal que ocorre durante o desenvolvimento embrionário tem profundos efeitos inibitórios nesta população celular¹. Quanto às células da microglia, os opióides induzem a apoptose, num mecanismo dependente da caspase-3 e da proteína *Human Immunodeficiency Virus Trans-Activator of Transcription* (HIV Tat)¹,

utilizando vias como a da proteína *38-mitogen-activated protein kinase* (p38-MAPK) e glicogénio sintetase cinase- 3β ¹. Ainda nesta população celular, parece existir uma remodelação fenotípica da superfície celular após exposição a opióides¹, com heterogeneidade regional no SNC, à semelhança do que ocorre nos astrócitos¹. A morfina associa-se a um aumento a atividade fagocitária destas células (dependente do recetor μ)¹, diminui a sua resposta quimiotática à citocina *C-C motif ligand 5* (CCL5) e à proteína 5^a ¹, e aumenta a resposta celular à adenosina trifosfato (ATP) (como consequência da alteração fenotípica supracitada)¹.

Outros efeitos consistem em alterações da permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), após a modificação da expressão e função das proteínas das *tight-junctions* da BHE¹, com consequente impacto no acesso de vários metabolitos ao SNC e na migração celular periférica. A resposta neuronal aos opióides altera-se e a eficácia da terapêutica analgésica diminui¹, como consequência da modulação das vias intracelulares dependentes da adenosina monofosfato cíclico (cAMP), MAPK, ERK, inositol trifosfato/proteína cinase B (IP₃/Akt), ceramida/esfingosina e possivelmente cinases *c-Jun N-terminal* (JNK), após exposição prolongada a estas substâncias¹. Por fim, as substâncias opióides têm um impacto significativo na homeostase do glutamato, ao diminuir a expressão do seu transportador nas células da glia e ao induzir um aumento dos seus níveis extracelulares¹, à semelhança do que ocorre com o aspartato¹, afetando a neuroexcitabilidade no geral.

k) Outras alterações imunológicas

Em termos gerais, como foi referido, o componente celular do sistema imunológico reage aos opióides libertando citocinas (e tal componente também reage às citocinas), criando um ambiente proinflamatório⁴, inicialmente observado pelo recrutamento de granulócitos e seguido de acumulação de monócitos e macrófagos nas 96h seguintes, para além de linfócitos

T ativados⁸. No sangue periférico, tal reflete-se num aumento dos níveis de TNF- α , IL-1 β e interferão- γ , com diminuição dos de IL-10⁷. A própria inflamação, e ativação simpática subsequente, induzem um aumento da expressão de recetores opióides (principalmente do tipo μ) e da libertação de opióides endógenos⁷, porém este efeito apenas reflete o mecanismo fisiológico de resposta à agressão provocada pelo agente nociceptivo, e não se associa a um aumento da eficácia do tratamento com opióides exógenos⁷. Relativamente à inflamação crónica, observa-se ainda que os doentes com artrite reumatoide possuem elevados níveis de β -endorfina, met-enkefalina e seus recetores nos seus tecidos sinoviais, comparados com os de indivíduos com osteoartrite e trauma articular¹⁷.

V. Efeitos da abstinência aos opióides no sistema imune

Para efeitos metodológicos, consideram-se dois tipos de abstinência aos opióides: a abstinência abrupta, que consiste na cessação da administração crónica da substância (e, de longe, o tipo de abstinência com mais relevância para a temática que aqui se aborda); e a abstinência precipitada, onde se administra um antagonista da substância opióide, acompanhada, ou não, de cessação dessa substância)¹⁸. A incidência de abstinência sintomática aos opióides pode chegar aos 57%^{18,19}.

A recuperação da abstinência sintomática precipitada é mais rápida relativamente à abstinência abrupta¹⁸, mas a imunossupressão e a sintomatologia são muito mais graves¹⁸. Esta imunossupressão é muito mais frequente em indivíduos que anteriormente fizeram doses mais elevadas (e por um período mais prolongado) de opióides¹⁹, e ainda mais frequente em indivíduos que demonstraram evidência de algum grau de tolerância a estas substâncias¹⁹. Os efeitos imunossupressores da abstinência são semelhantes aos observados em indivíduos que fazem terapêutica prolongada com estes fármacos, nomeadamente o efeito deletério nas células NK e macrófagos¹⁹, o aumento da suscetibilidade ao LPS¹⁹, e o aumento dos níveis

séricos de interleucina 12 (IL-12) e mitogénios trópicos para linfócitos T e B^{18,19}. As alterações imunológicas supracitadas poderão traduzir-se num aumento da replicação viral em indivíduos infetados logo após a suspensão abrupta da substância (confirmados com estudos em símios e felinos – vírus da imunodeficiência de símios (SIV) e vírus da imunodeficiência de felinos (FIV))¹⁹. Além disso, a abstinência de remifentanil está associada a um aumento do risco de infeções adquiridas na unidade de cuidados intensivos²⁷.

VI. Variações do perfil imunofarmacológico dos opióides

A maioria dos estudos utilizou a morfina como fármaco protótipo¹⁰. Contudo, existem fármacos com propriedades imunossupressoras mais significativas que outros, o que se encontra relacionado com a sua afinidade para determinados recetores, bem como a própria estrutura molecular da substância¹².

O tramadol é um opióide fraco de ação central que atua por três vias: a ligação de baixa afinidade e inespecífica a recetores opióides (mas mais seletivo para o subtipo μ) e a inibição da captação neuronal de noradrenalina e serotonina^{10,21}. Para além de não se verificarem efeitos imunossupressores com a utilização deste fármaco¹⁰, a sua administração aguda no pós-operatório poderá estar associada inclusive a um aumento da atividade celular NK, da proliferação linfocitária e da produção de citocinas (particularmente IL-2, e devido à influência na via serotoninérgica)^{10,21}, resultando numa recuperação mais rápida^{10,21}.

O fentanil, por sua vez, é um fármaco sintético potente, agonista total do recetor opióides do subtipo μ , e o seu perfil imunofarmacológico não difere do da morfina, pelo que tem os mesmos efeitos imunossupressores dose-dependente, nomeadamente a diminuição da atividade celular NK e da proliferação linfocitária¹⁰ (conclusões consistentes com estudos levados a cabo em humanos voluntários saudáveis e doentes)¹⁰. O sufentanil parece induzir alterações imunológicas semelhantes às observadas com o fentanil²⁸, mas existem menos

estudos utilizando este fármaco. A anestesia com fentanil altera igualmente o fenótipo dos linfócitos circulantes⁷, e ativa a síntese de citocinas pró-inflamatórias em resposta à endotoxina e polihidroxialcanoato (PHA) (principalmente em macrófagos alveolares)⁷. Contudo, ao contrário do que acontece com a morfina, durante a narcose induzida por fentanil parece existir predominantemente uma comutação Th1⁷. Por fim, este analgésico modifica a migração de linfócitos entre tecidos e sangue ao modificar a produção de neuropeptídeos e a segregação da hipófise anterior⁷.

A buprenorfina, um agonista opióide parcial com elevada afinidade para o subtipo μ e antagonista do subtipo κ , em administração aguda e crônica apresenta um perfil imunofarmacológico muito favorável (nomeadamente na manutenção da atividade NK esplênica e da proliferação linfocitária e de macrófagos¹⁰, sendo de assinalar a ligeira melhoria do perfil imunológico de toxicod dependentes a quem foi prescrito este fármaco¹⁰. Porém, alguns estudos revelam um aumento significativo da incidência de retinite por *Candida spp.* e endocardite infecciosa em indivíduos toxicod dependentes a fazer terapêutica de substituição com buprenorfina²⁵ (possivelmente explicado por comportamentos aditivos, que influenciam as conclusões dos estudos respeitantes a este opióide)²⁵, pelo que deverá assegurar a qualidade de prescrição deste fármaco e a monitorização da terapêutica.

Relativamente ao ramifentanil, a administração em perfusão de baixa dosagem não provoca alterações no número e função das células NK (a interação deste fármaco com recetores centrais dos opióides não parece ser suficiente para causar imunossupressão significativa)²⁹.

Sobre a metadona os estudos são muito escassos e com frequência apresentam resultados inconclusivos¹⁰.

VII. Pertinência dos resultados obtidos na prática clínica

Considerando os efeitos imunossupressores dos opióides, concluem alguns autores¹² que os atuais protocolos analgésicos utilizando opióides não oferecem um perfil de segurança desejável aos doentes. Em primeiro lugar, considera-se a existência de um aumento da incidência de infecções bacterianas da pele, dos tecidos moles e musculoesqueléticas (onde se destacam o *Staphylococcus aureus* e o *Streptococcus* do grupo A como agentes etiológicos mais frequentes)⁹, de infecções pulmonares (por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium spp.* e *Haemophilus spp.*)⁹ e de infecções endovasculares (por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* e *Pseudomonas spp.*)⁹. Estudos com animais verificaram igualmente um aumento da incidência de infecções por estirpes resistentes em cobaias tratados com morfina³. Contudo, existe uma carência significativa de dados científicos (sobretudo de ensaios clínicos) para se considerar que, de facto, os opióides agravam o prognóstico de complicações infecciosas^{4,19,20,21} e se associam a um aumento da mortalidade⁹, mas existe forte evidência a favor dessa hipótese quando opióides são administrados de forma crónica²⁰. Os resultados são equiparáveis na ausência de dor²⁰. Todavia, e atendendo ao efeito da morfina na modulação do sistema imune nas suas vertentes inata e adaptativa, não se pode negligenciar a pertinência dos resultados, principalmente no que concerne a infecções por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* do grupo A, pelo que se aconselha a prestação de cuidados especiais a doentes na unidade de cuidados intensivo relativamente à prevenção de complicações como fascíte, abscesso cerebral, celulite superficial, endocardite e osteomielite⁹. Relativamente ao impacto dos opióides nas infecções virais, desde longa data que se reconhece que o abuso de drogas opióides endovenosas é um importante fator de risco para a infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) e de progressão para Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)³. Estas substâncias provocam a ativação e aumentam a replicação viral⁹,

para além de aumentarem o risco de complicações neurológicas associadas à infeção⁹. O mecanismo responsável parece envolver a diminuição da produção de citocinas α e β ⁹ e a estimulação da expressão dos co-recetores do HIV CCR5 e CCR3⁹, inclusive em células gliais (entre outros mecanismos, ainda pouco conhecidos)⁹. Na verdade, a explicação para o aumento da incidência da infeção por HIV nesta subpopulação específica - que originalmente se atribuía, essencialmente, à utilização de agulhas contaminadas - ganha outra dimensão, considerando os opióides como cofatores na patogénese da infeção¹⁰. Relativamente a outras infeções virais, a exposição prolongada a morfina induz um aumento da replicação dos vírus da hepatite A, B e C - por diminuição da produção de interferão- γ ⁹ - e a diminuição da suscetibilidade ao tratamento com TNF- α (no caso particular do vírus da hepatite C)⁹. Por fim, e apesar de os estudos serem menos concordantes nestes casos particulares, pondera-se a hipótese da terapêutica com opióides estar associada a um aumento da suscetibilidade a infeções por *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*, vírus *Friend* e vírus *Herpes*³.

Indivíduos tratados com morfina no período peri-operatório têm um período de recuperação imunológica muito mais prolongado após a cirurgia¹⁰. A ativação do sistema nervoso simpático devido à agressão cirúrgica gera inevitavelmente um período de imunossupressão, mas verifica-se uma diminuição da resposta linfocitária T até 2h do pós-operatório, quando se administra esta substância²¹. A escolha do fármaco a utilizar nestas situações deverá ser seriamente ponderado¹⁰ e poderá mesmo, em certas situações, estar contraindicado²¹. Estes efeitos acarretam um aumento do risco de pneumonia após a cirurgia e na Unidade de Cuidados Intensivos²², principalmente por agentes como o *Streptococcus pneumoniae* e *Mycobacterium tuberculosis*⁹, com todas as consequências em termos de custos e de recuperação do doente que daí advêm. A imunossupressão induzida por opióides é dose-dependente e muito mais evidente se se utilizarem opióides sistémicos (em oposição à via epidural)²² e uma técnica cirúrgica mais invasiva¹². Contudo, dada à existência de estudos

contraditórios e resultados circunstanciais nesta área, não se conseguiu, até à data, concluir se o aumento das taxas de incidência de pneumonia em doentes no pós-operatório é devida à imunossupressão induzida por opióides por si só (ou melhor, se esta imunossupressão é clinicamente significativa) ou, por outro lado, se é a diminuição da eficácia analgésica e a capacidade de tossir e eliminar secreções destes doentes (que, entre outras variáveis, são muito mais dependentes da técnica cirúrgica e via de administração destes fármacos) que mais contribuem para essa taxa desfavorável²². Por este motivo, a *American College of Physicians* não considera os opióides como fatores de risco *per se* para o desenvolvimento de pneumonia no período pós-operatório²². Por exemplo, a diminuição da motilidade gastrointestinal induzida por opióides – um efeito secundário muito frequente – associa-se a um aumento do risco de infeção, não associada, por isso, a qualquer mecanismo imunossupressor²². Além disso, as variáveis imunológicas estudadas têm uma sensibilidade diferente ao *stress* cirúrgico, sendo que a função das células NK é menos afetada, ao contrário da proliferação linfocitária T^{11,23}. Não obstante, alguns autores consideram já como boa prática clínica a opção por opióides com efeitos imunossupressores menos significativos na analgesia pós-operatória²¹.

A via de administração poderá desempenhar um papel importante na prevenção da imunomodulação^{11,21,23}. Teoricamente, a via intratecal (apesar de causar inequivocamente uma depleção em número e função de células NK), diminui a probabilidade de ativação dos recetores opióides centrais, um efeito dependente da dose administrada²¹. Pelo contrário, a via endovenosa parece estar relacionada com o aumento das reações adversas supraespinhais e com uma potente imunossupressão²¹. Apesar de, mesmo com uma única administração, os opióides provocarem alterações imunológicas relevantes²⁰, os opióides parecem ter um perfil seguro quando administrados de forma aguda, já que os doentes beneficiam de forma marcada com a sua ação no trauma e dor pós-cirurgia^{4,12}.

Alguns estudos utilizando animais sugerem que o tratamento crónico com opióides poderá estar relacionado com um aumento da metastização secundária¹⁰ e mortalidade¹² em doentes oncológicos, principalmente no cancro da mama, da cabeça e pescoço, do colon e do recto¹². Mais estudos deverão ser realizados para esclarecer o mecanismo exato por detrás da metastização facilitada por opióides¹⁰, mas este parece estar relacionado sobretudo com a disfunção das células NK e consequente interferência da sua imunovigilância¹². Adicionalmente, a maioria destes doentes encontra-se a fazer quimioterapia ou glucocorticoides, pelo que a adição de mais um agente imunossupressor, embora prejudicial¹⁰, dificulta as conclusões obtidas neste âmbito.

Após a cirurgia, é frequente a translocação de endotoxina através da mucosa intestinal, que é removida da circulação por ação dos hepatócitos⁷. Os opióides poderão agravar o prognóstico do choque séptico ao acelerar ou facilitar o processo de translocação bacteriana através da mucosa intestinal⁹ pela diminuição do peristaltismo. Mais recentemente foram relatados casos de libertação descontrolada de citocinas proinflamatórias após a cirurgia, que aumentam a suscetibilidade a infeções e complicações sépticas, devido a polimorfismos de genes de citocinas. Nestes casos, a utilização de opióides aumenta significativamente o risco destas complicações no pós-cirúrgico⁷.

Independentemente do regime analgésico utilizado, os doentes internados em unidades de queimados possuem um grau significativo de imunossupressão. A incidência de infeções aumenta nos grupos que recebem doses mais elevadas de opióides e por período mais prolongado, sugerindo uma ação sinérgica entre as alterações fisiopatológicas causadas pelas queimaduras e estes fármacos, na indução de imunossupressão²⁴. Porém, tal efeito dos opióides é menor em queimaduras mais severas (tendo em conta que este perfil desfavorável é muito menos pertinente que a necessidade imperativa de analgesia nestes doentes)²⁴ e, após a resolução das lesões, o efeito analgésico destes fármacos aumenta significativamente²⁴. A

utilização de outras vias de administração ou outros fármacos analgésicos e anestésicos pode trazer vantagem.

Uma das consequências da indução de um ambiente proinflamatório e das modificações de vários parâmetros imunológicos a nível central, por parte dos fármacos opióides, consiste na diminuição da eficácia analgésica⁸. É um tema relativamente recente – e que, portanto, carece de evidência científica mais sólida - ao qual se associam várias alterações homeostáticas no SNC (como a modificação dos níveis extracelulares fisiológicos do glutamato e aspartato) e da neuroexcitabilidade no geral, como consequência da neuroimunomodulação opióide^{1,8}. Dado que os efeitos imunossupressores associados à terapêutica ou ao abuso de substâncias opióides é na maioria dos parâmetros estudados dependente da dose utilizada, o aumento da dose e/ou do período de tratamento poderá agravar o *status* imunológico destes indivíduos.

Para as alterações imunológicas supracitadas, podem ser enunciados subgrupos populacionais cujos efeitos dos opióides são clinicamente relevantes e que podem acarretar um aumento da incidência de doenças oportunistas¹⁰. Por exemplo, os indivíduos que fisiologicamente têm o seu perfil imunológico alterado – como crianças e idosos (estes em consequência da imunossenescência) – estão em maior risco de vir a sofrer com os efeitos imunossupressores dos opióides¹⁰. Na população idosa colocam-se ainda problemas de outra ordem como o envelhecimento geral da população (e consequente aumento da prescrição analgésica e aumento da população em risco de sofrer de uma patologia oportunista)¹², a deficiente imunização por vacinação devido à imunossenescência¹², e a dificuldade em encontrar substâncias adjuvantes para resolução específica deste problema (com consequente aumento da suscetibilidade a infeções)¹². Além disso, e como foi já referido, os toxicod dependentes (heroinómanos) são considerados um subgrupo populacional de risco no

desenvolvimento de infecções – principalmente por HIV – e na morbidade e mortalidade associadas¹⁰.

Indivíduos que, devido a doença preexistente (como uma infecção de gravidade variável ou com doença oncológica num estadio avançado), terão o seu perfil imunológico agravado com a terapêutica com opióides, já que a esta imunossupressão que estas substâncias induzem se associa a imunossupressão característica da doença de base do indivíduo¹⁰. Consideram-se igualmente os doentes no período peri-operatório como um grupo com risco acrescido, quer devido ao efeito da própria analgesia opióide que poderá estar a ser instituída, quer à própria agressão cirúrgica no sistema imunitário¹⁰.

Uma possível estratégia para alterar esta imunossupressão poderá ser a modificação da estrutura química do fármaco opióide utilizado, nomeadamente a alteração do grupo carbonil em C6, a adição de um grupo hidroxilo em C14 e o estabelecimento de uma única ligação C7-C8¹², já que estas modificações moleculares estão associadas a uma redução acentuada dos efeitos imunossupressores destes fármacos. Exemplos de fármacos opióides hoje prescritos na prática clínica são a buprenorfina, a hidromorfona, a oxycodona, a oximorfina e o tramadol. Sempre que possível estes são os fármacos a administrar aos indivíduos considerados de risco¹². Com a evolução da ciência farmacêutica, pode-se igualmente perspetivar a formulação de fármacos que atuem no componente celular do sistema imune periférico, de modo a alterar-se a expressão de recetores opióides à sua superfície e a estimular a libertação de peptídeos opióides endógenos, que até ao momento apresentam um perfil imunológico muito mais favorável que o dos opióides exógenos⁸. Na impossibilidade de desenvolvimento deste hipotético fármaco, poder-se-á proceder à rotação da terapêutica - utilizando opióides de subtipos diferentes²⁶ – ou à revisão da posologia e período ideal de administração de opióides no pós-cirúrgico²⁰.

VIII. Discussão

Tendo em consideração os efeitos da terapêutica opióide no sistema imune, alguns autores ponderam uma modificação na prática clínica, no sentido de diminuir o risco individual associado à exposição crônica a estas substâncias e de prevenir doenças oportunistas que daí advêm. Contudo, as conclusões obtidas carecem de dados científicos sólidos.

Parece contraditório afirmar que a analgesia provoca imunodepressão, visto que a dor e o trauma - cirúrgico, ou outro - são fatores causadores de depressão imunológica há muito reconhecidos¹². Na maioria dos estudos com animais foram utilizados cobaias saudáveis, não avaliando assim o componente da dor na patogenia da imunomodulação (que se sabe ser um importante fator de *stress* físico e psicológico), nem o da analgesia em si¹⁰. Este tema gera alguma discordância entre autores. Note-se que o próprio *stress* e ansiedade associados aos ensaios clínicos ou ao internamento prolongado poderão igualmente alterar os níveis séricos hormonais (principalmente prolactina e adrenalina), que poderão enviesar os resultados⁶.

Existem dados que permanecem persistentemente incoerentes entre estudos que utilizam animais e humanos, e entre diferentes estirpes de cobaias utilizados. Por exemplo, foram obtidos resultados contraditórios relativamente à relação entre risco de sépsis e imunossupressão induzida por opióides²². Além disso, existem poucos estudos baseados em ensaios experimentais *in vivo* relativamente aos estudos *in vitro*, e essa diferença é ainda maior se se considerar a quase inexistência de estudos utilizando humanos saudáveis. Para além de problemas relacionados com a metodologia, existem ainda as questões inerentes às diferenças observadas entre o sistema imunitário de animais e humanos²².

A maioria dos estudos salienta o papel do mecanismo de ação indireto/central dos opióides no sistema imune, pelo que restam muitas dúvidas quanto à sua ação direta/periférica⁵. Além disso, a interpretação dos resultados obtidos após injeções

intraventriculares de qualquer fármaco envolve sempre a ativação de recetores opióides em várias localizações do sistema nervoso, pelo que efeitos sinérgicos ou compensatórios poderão sobrepor e assim dificultar a interpretação do papel específico de cada tecido e recetor na imunomodulação mediada pela via indireta/central³. Necessita-se, pois, de um agonista ou antagonista mais específico, de compostos quaternários que minimizem o efeito de difusão, e outros estudos envolvendo aplicações diretas de fármacos opióides em tecidos, para se poder concluir qual o papel específico de cada componente do SNC na imunomodulação³.

Relativamente aos efeitos da abstinência abrupta aos opióides, os dados obtidos são insuficientes para inferir qual o seu papel específico na modificação de parâmetros imunológicos periféricos, pois é difícil concluir se as alterações observadas são devidas à abstinência da substância ou se, por outro lado, consiste numa consequência tardia da terapêutica prolongada com estas substâncias, evidenciada apenas durante o período de descontinuação¹⁹.

A etiologia das infeções bacterianas e virais que foram estudadas carece de informação mais detalhada, de modo a se poder concluir se estas se devem essencialmente a hábitos de risco, ou à existência de comorbilidades ou lesões preexistentes²⁴. As conclusões obtidas dos estudos em indivíduos toxicodependentes são igualmente débeis³, pois a qualquer resposta a um esquema terapêutico depende igualmente da exposição a compostos adulterados que são administrados concomitantemente com a substância de abuso, influências ambientais diversas e de difícil controlo, à influência de comportamentos de risco que surgem frequentemente associados a esta subpopulação³, e à existência de períodos de abstinência e recaídas sucessivas, com administrações agudas de alta dosagem alternadas com administração crónica de mais baixa dosagem, sem se conseguir concluir se o efeito imunossupressor se deve à substância de abuso ou à sua retirada¹⁸.

Existe igualmente alguma dificuldade em tirar conclusões dos estudos em doentes oncológicos, devido à influência de outros fármacos que são administrados durante o tratamento e devido a perturbação do sistema imunológico próprio da evolução da doença¹⁰. Alguns estudos utilizam igualmente uma associação de anestésicos, pelo que, mesmo utilizando um fármaco opióide, os resultados poderão estar condicionados por algumas interações farmacológicas⁷. Por fim, alguns estudos (que abordam o papel benéfico da analgesia no aumento da sensibilidade da função antitumoral NK) utilizam apenas modelos experimentais que refletem uma fase tardia da metastização vascular, ficando também por avaliar, portanto, qual o papel dos opióides em fases precoces da metastização⁶.

Os efeitos do tratamento prolongado com opióides no sistema imune durante os períodos pré-natal⁵ e neonatal²² ainda não foram devidamente estudados (os estudos focam essencialmente os efeitos no indivíduo adulto)⁵. O mesmo problema se aplica a crianças, se bem que, neste subgrupo populacional, os efeitos negativos dos opióides no seu perfil imunológico poderão ser significativamente diminuídos se administrados num regime terapêutico de curta duração¹². Os estudos que visavam a objetivação dos efeitos dos opióides nos astrócitos, por exemplo, utilizaram culturas celulares primárias de fases embrionárias ou perinatais, de difícil extrapolação para o indivíduo adulto, já que estas últimas possuem menos concentração de recetores do tipo κ ¹.

Apesar da morfina continuar a ser o “gold standard” da prática clínica, existem outros compostos derivados desta substância, com utilização habitual na prática clínica, com resultados experimentais diferentes, mas são reduzidas as publicações sobre esta temática¹⁰. De uma maneira geral, conclui-se que fármacos com elevada afinidade para o recetor do subtipo μ causam depressão imunológica muito mais significativa que os restantes¹².

Não existem, até ao momento, nenhuma *guidelines* direcionadas para a resolução dos problemas clínicos levantados pela terapêutica crónica com opióides. Evidentemente que

serão necessários mais estudos acerca da forma como agir perante estes novos achados²⁶. Contudo, caso os futuros estudos permitam afirmar com maior nível de evidência a relevância da imunossupressão induzida por opióides na prática clínica²², uma das soluções propostas (que até ao momento parece ser mais custo-efetiva) é a administração concomitante de antagonistas seletivos de recetores opióides periféricos (como o alvimopam e a metilnaltrexona)²² que, para além de melhorarem a função gastrointestinal, poderão inibir a transferência de opióides sistémicos do SNC para a corrente sanguínea, inibindo assim a via direta/periférica da imunossupressão induzida por opióides. Segundo alguns autores²², é uma hipótese a considerar caso se vier a provar que esta associação não compromete a analgesia, e a inibição seletiva da via supracitada seja suficiente para diminuir consideravelmente as taxas de infeção nos doentes em pós-operatório e em unidade de cuidados intensivos²².

A escolha mais criteriosa e individualizada do opióide, da via de administração, do regime posológico e duração da terapêutica, bem como o recurso à prescrição simultânea de certos fármacos específicos, podem constituir algumas opções no futuro breve.

IX. Conclusão

A imunossupressão induzida pelos fármacos opióides é uma evidência científica, mas o seu impacto a nível celular e bioquímico varia consideravelmente com o fármaco utilizado, provavelmente devido ao mecanismo de ação supressora (que consiste na interação diferencial dos vários fármacos com os diferentes subtipos de recetores opióides, a nível central ou periférico). Das alterações imunológicas descritas, salientam-se a diminuição do número e função do componente celular do sistema imune (particularmente nas células NK, macrófagos e linfócitos, entre outros), as modificações na sinalização imune no SNC, as interações com mecanismos de tolerância a opióides, e as reações de hipersensibilidade a estes fármacos. Tais consequências parecem ser mais evidentes em indivíduos expostos cronicamente a estes

fármacos, porém também parece existir um aumento destes efeitos nefastos em indivíduos submetidos a abstinência dos mesmos.

Estas alterações imunológicas poderão ter pertinência na prática clínica, pois podem estar associadas ao surgimento ou agravamento de patologia oportunista (infeciosa ou tumoral), à perda da homeostase neuronal normal e ao desequilíbrio imunológico no geral, em determinados subgrupos populacionais de risco. Porém, esta área necessita de um maior nível de evidência, em grande parte devido ao número limitado de estudos existentes (nomeadamente de ensaios clínicos), à heterogeneidade dos fármacos utilizados, e às dificuldades metodológicas que este tipo de estudos exige. De forma a não se comprometer a eficácia analgésica que advém da administração destes fármacos, até à data ainda não se consegue projetar um conjunto de estratégias que visam a abordagem do problema da imunossupressão. Decorre da apreciação global dos trabalhos científicos publicados sobre este assunto que é necessário acrescer ao nível de evidência, pelo que se torna crítica a realização de trabalhos científicos e ensaios clínicos aprofundando os mecanismos fisiopatológicos e a relação causa-efeito entre os opióides, as alterações imunológicas e o impacto clínico.

Agradecimentos

Agradeço ao Dr. Carlos Seco, ao Dr. José Guilherme Tralhão, à Dr.^a Ana Valentim e ao Dr. Paulo Roberto Ferreira pelo seu apoio na elaboração deste trabalho.

Referências bibliográficas

1. Hutchinson MR, Shavit Y, Grace PM, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Exploring The Neuroimmunopharmacology Of Opioids: An Integrative Review Of Mechanisms Of

- Central Immune Signaling And Their Implications For Opioid Analgesia. *Pharmacol Rev* 2011;63:772-810;
2. Ahlbeck K. Opioids: A Two-faced Janus. *Current Medical Research & Opinion*. 2011;27(2):439-448;
 3. Mellon RD, Bayer BM. Evidence For Central Opioid Receptors In The Immunomodulatory Effects Of Morphine: Review Of Potential Mechanism(s) Of Action. *Journal of Neuroimmunology*. 1998;83:19-28;
 4. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid Complications And Side Effects. *Pain Physician*. 2008;11:S105-S120;
 5. Roy S, Loh HH. Effects Of Opioids On The Immune System. *Neurochemical Research*. 1996;21(11):1375-1386;
 6. Rhodin A, Stridsberg M, Gordh T. Opioid Endocrinopathy: A Clinical Problem In Patients With Chronic Pain And Long-term Oral Opioid Treatment. *Clin J Pain*. 2010;26(5):374-379;
 7. Brand JM, Frohn C, Luhm J, Kirchner H, Schmucker P. Early Alterations In The Number Of Circulating Lymphocyte Subpopulations And Enhanced Proinflammatory Immune Response During Opioid-based General Anesthesia. *Shock*. 2003;20(3):213-217;
 8. Williams JP, Lambert DG. Opioids And The Neuroimmune Axis. *British Journal Of Anesthesia*. 2005;94(1):3-6;
 9. Roy S, Ninkovic J, Banerjee S, Charboneau RG, Das S, Dutta R, et al. Opioid Drug Abuse And Modulation Of Immune Function: Consequences In The Susceptibility To Opportunistic Infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2011;6:442-465;
 10. Sacerdote P. Opioid-induced Immunosuppression. *Current Opinion In Supportive And Palliative Care*. 2008;2:14-18;

11. Raffaelli W, Salmosky-Dekel BG. Biological Consequences Of Long-term Intrathecal Administration Of Opioids. *Minerva Anestesiologica*. 2005;71:475-8;
12. Budd K. Pain Management: Is Opioid Immunosuppression A Clinical Problem?. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2006;60:310-317;
13. Kardaun SH, de Monchy JG. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Caused By Morphine, Confirmed By Positive Patch Test And Lymphocyte Transformation Test. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:S21-3;
14. Dahdah M, Abdallah M, Salman S, Dakik HA. Linear Urticarial Streaks Associated With Opioid Administration. *Allergy*. 2005;60:1215-1216;
15. Woodall HE, Chiu A, Weissman DE. Opioid Allergic Reactions. *J Palliative Medicine*. 2008;11(5):776-778;
16. Sotés PI, Abad RL, Bara MTG, Murga MC, Sánchez PS. Codeine-induced Generalized Dermatitis And Tolerance To Other Opioids. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(1):89-92;
17. Crofford LJ. Adverse Effects Of Chronic Opioid Therapy For Chronic Musculoskeletal Pain. *Nature Reviews – Rheumatology*. 2010;6:191-197;
18. Eisenstein TK, Rahim RT, Feng P, Thingalaya NK, Meissler JJ. Effects Of Opioid Tolerance And Withdrawal On The Immune System. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2006;1:237-249;
19. Weinert CR, Kethireddy S, Roy S. Opioids And Infections In The Intensive Care Unit - Should Clinicians And Patients Be Concerned?. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2008;3:218-229;
20. Page GG. Immunologic Effects Of Opioids In The Presence Or Absence Of Pain. *Journal Of Pain And Symptom Management*. 2005;29(5S):S25-31;

21. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, et al. The Effects Of Tramadol And Morphine On Immune Responses And Pain After Surgery In Cancer Patients. *Anesthesia & Analgesia*. 2000;90:1411-4;
22. Rittner HL, Roewer N, Brack A. The Clinical (Ir)Relevance Of Opioid-induced Immune Suppression. *Current Opinion In Anaesthesiology*. 2010;23:588-592;
23. Yokota T, Uchara K, Nomoto Y. Intrathecal Morphine Suppresses NK Cell Activity Following Abdominal Surgery. *Canadian Journal Of Anesthesia*. 2000;47(4):303-308;
24. Schwacha MG, McGwin G, Hutchinson CB, Cross JM, MacLennan PA, Rue LW. The Contribution Of Opiate Analgesics To The Development Of Infectious Complications In Burn Patients. *American Journal Of Surgery*. 2006;192:82-86;
25. Cazorla C, Grenier de Cardenal D, Schuhmacher H, Thomas L, Wack A, May T, et al. Complications Infectieuses Et Mésusage De La Buprénorphine À Haut Dosage. *Presse Médicale*. 2005;34(10):719-24;
26. Harris JD. Management Of Expected And Unexpected Opioid-related Side Effects. *Clin J Pain*. 2008;24(4):S8-13;
27. Nseir S, Hoel J, Grailles G, Soury-Lavergne A, Di Pompeo C, Mathieu D, et al. Remifentanil discontinuation and subsequent intensive care unit-acquired infection: a cohort study. *Critical Care*. 2009;13:R60;
28. Beloeil H, Nouette-Gaulain K. La période périopératoire de chirurgie carcinologique: un moment crucial! L'anesthésie locorégionale prévient-elle la recidive des cancers?. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2012;31:528-536;
29. Cronin AJ, Aucutt-Walter NM, Budinetz T, Bonafide CP, DiVittore NA, Gordin V, et al. Low-dose remifentanil infusion does not impair natural killer cell function in healthy volunteers. *British Journal of Anaesthesia*. 2003;91(6):805-9.