
Endocrinopatia induzida pelos opióides

Os efeitos dos opióides na função endócrina são frequentes e foram identificados há mais de um século [1]. No entanto, continuam a ser em grande parte ignorados. Os opióides têm um efeito bem documentado em dois sistemas endócrinos: o eixo hipotalâmico-pituitário-gonadal e o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal [2]; mas têm também efeito na insulina. Possivelmente os opióides provocam outros efeitos hormonais, nomeadamente a nível da produção da hormona do crescimento [1].

Hipogonadismo

Num sistema a funcionar normalmente, a hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) é produzida no hipotálamo e estimula a glândula pituitária a produzir a hormona luteinizante (LH) e a hormona folículo-estimulante (FSH). Essas hormonas entram na circulação sistémica e estimulam os órgãos finais do eixo, os testículos ou os ovários, a produzirem respectivamente testosterona ou estrogénios [3].

Os opióides inibem o funcionamento de todo o eixo hipotalâmico-pituitário-gonadal, em grande parte ligando-se aos receptores opióides no hipotálamo e assim inibindo a secreção de GnRH. Além disso os opióides actuam directamente a outros níveis, como nos ovários, reduzindo a produção de hormonas sexuais com a consequente alteração do fluxo menstrual e a provável redução da fertilidade, ou nos testículos reduzindo a produção de esperma, do fluído intersticial testicular e da testosterona intratesticular [3]. Estes efeitos dos opióides parecem ser reversíveis [1].

Num estudo em homens sobreviventes de cancro a tomar opióides por mais de um ano, verificou-se que ocorreu hipogonadismo central marcado com sintomas significativos de disfunção sexual, depressão e fadiga em comparação com um grupo de sobreviventes de cancro que não tomavam opióides [4]. Vários outros estudos demonstraram os efeitos dos opióides no eixo hipotalâmico-pituitário-gonadal diminuindo consistentemente os níveis das hormonas

sexuais em dependentes em heroína, no tratamento de manutenção com metadona, em doentes em opióides intratecais e em doentes em opióides crónicos orais ou transdérmicos. Os estudos geralmente são pequenos, mas parecem indicar uma prevalência que pode atingir 90% [3]. A buprenorfina parece ter um efeito menor na supressão do eixo e nos níveis de testosterona [5,6], possivelmente pela sua acção como inibidor dos receptores κ , já que a estimulação dos receptores κ provoca a supressão do eixo [7].

O hipogonadismo crónico tem várias implicações clínicas como alteração do funcionamento sexual com diminuição da libido, infertilidade, diminuição da massa óssea com osteoporose, perda muscular, anemia por supressão da medula óssea e alterações cognitivas [2]. Outros efeitos indesejáveis dos opióides são fogachos e suores noturnos, amenorreia, hipomenorreia e galactorreia nas mulheres. Nos homens, a disfunção erétil pode também resultar dos efeitos anticolinérgicos dos opióides [3]. O hipogonadismo pode aumentar a dor e interferir com o efeito terapêutico dos opióides [3].

Há outras causas de hipogonadismo mesmo em doentes a tomar opióides, pelo que há lugar a um diagnóstico diferencial para determinar outras causas possíveis de hipogonadismo como fármacos/drogas, como álcool, quimioterapia, corticosteróides, cimetidina, cetoconazol, marijuana, neurolépticos e espironolactona, ou patologias como insuficiência hepática ou renal [3].

O mecanismo preciso pela qual os opióides causam hipogonadismo desconhece-se. Pode ocorrer porque, dado que os opioides endógenos suprimem a libertação de gonadotropina (efeito reversível pela naloxona), possivelmente os opióides exógenos têm um efeito semelhante. A prolactina pode também estar envolvida porque a hiperprolactinemia reduz a secreção da gonadotropina e a administração de morfina intraventricular produz hiperprolactinemia; se a morfina administrada por outras vias produz o mesmo efeito é desconhecido [4]. Outros estudos

sugerem que a administração intratecal de opióides produz hipogonadismo em cerca de 90% dos doentes.

Eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal

Os opióides também afectam o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal. A hormona libertadora de corticotropina (CRH) libertada do hipotálamo estimula a pituitária a libertar a hormona adrenocorticotrópica (ACTH) que entra em circulação e induz a produção de cortisol pelas glândulas supra-renais, importante na resposta ao *stress*, nomeadamente à doença, e a eidroepiandrosterona (DHEA), importante percussora da testosterona nos homens e do estradiol nas mulheres [3].

Os efeitos do uso crónico de opióides no eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal não está tão bem caracterizado como os efeitos no eixo hipotalâmico-pituitário-gonadal. Os mecanismos potenciais para a insuficiência supra-renal induzida pelos opióides incluem a supressão supra-renal directa e a supressão central da produção CRH e/ou de ACTH. Há casos de crises addisonianas em doentes a tomar opióides [3].

Secreção de insulina

Os efeitos da morfina na produção de insulina pancreática mediada pela glicose são menos conhecidos. Podem produzir hipoglicemia, sendo este efeito limitado a alguns opióides. A metadona em doses superiores a 40 mg por via oral por dia aumenta o risco de hipoglicemia, recomendando-se que os doentes a fazer doses deste tipo devem ser monitorizados periodicamente para os níveis de glicemia e o uso de metadona deve ser incluído no diagnóstico diferencial de hipoglicemia inexplicada [7]. O tramadol também está associado ao risco de hipoglicemia, podendo mesmo requerer internamento [8]. Por outro lado, os opióides podem causar hiperglicemia.

Vários estudos sugerem que o sistema opióide endógeno pode estar envolvido na regulação da produção endócrina de insulina. A nível periférico, as células beta pancreáticas expressam

receptores opióides μ , o que sugere um papel de sinalização para esse receptor opióide [2]. Os receptores opióides μ existem em todo o sistema nervoso central, incluindo o hipotálamo, onde podem regular a insulina dependente da glicose por mecanismos inibidores [2]. Este segundo mecanismo central envolve provavelmente a comunicação entre os componentes centrais e periféricos através da enervação simpática [2]. A diminuição da secreção de insulina pancreática pelos opióides pode produzir hiperglicemia e agravamento da diabetes mellitus. É de notar que nem todos os doentes a tomar morfina têm uma redução da insulina [2].

Tratamento

Nos doentes a fazer tratamento é necessário monitorizar os sintomas e usar os testes de diagnóstico apropriados. Na disfunção endócrina induzida pelos opióides deve considerar-se a possibilidade de tentar tratamento com não opióides ou mudar o opióide. Em alguns doentes pode considerar-se a suplementação hormonal após uma análise de risco benefício [3].

Referências

1. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009;25:170–175.
2. Mueller C, Chu LF, Lin JC, Ovalle F, Younger JW. Daily opioid analgesic use reduces blood insulin levels. *J Opioid Manage* 2018;14:165-170.
3. Brennan MJ. The effect of opioid therapy on endocrine function. *Am J Med* 2013;126:S12–S18.
4. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, Kaur G, Bruera E. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer* 2004;100:851–858.
5. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon CG, Tynan P, Attia J. Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Int J Androl* 2007;32:131–139.

6. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmüller D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:203–206.
7. Flory JH, Wiesenthal AC, Thaler HT, Koranteng L, Moryl N. Methadone use and the risk of hypoglycemia for in patients with cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2016;51:79-87.
8. Fournier JP, Azoulay L, Montastruc JL, Suissa S. Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with noncancer pain. *JAMA Intern Med.* 2015;175:186-193.