
Opióides e o sistema imunitário

Introdução

A ideia de que os opióides podem modular a resposta imunitária não é nova. No século XIX Cantacuzene demonstrou que o ópio suprimia a imunidade celular e baixava a resistência dos porcos da guiné a infecções bacterianas [2]. Estudos de abuso da heroína mostraram que este opióide atenua a resposta imunitária e é, por isso, um cofactor na patogénese da infecção por VIH e a metadona induz a expressão de um coreceptor para o VIH nos linfócitos humanos [3].

Enquanto os opióides endógenos aumentam algumas funções imunológicas, os opióides exógenos fazem o contrário [2]. Sabe-se que a administração de opióides a curto e a longo prazo tem efeitos inibidores nas respostas imunológicas humoral e celular, na actividade das células exterminadoras naturais (natural killer cells - NK), na expressão de citocinas e na capacidade fagocitária. De acordo com essas observações, a administração de opióides tem sido associada ao aumento da susceptibilidade de animais a infecções bacterianas e virais e à diminuição da sobrevivência de animais portadores de tumores [2].

O sistema imunitário

A resposta imunitária realiza-se pela cooperação entre o sistema imunitário inato (SII) e o sistema imunitário adaptativo (SIA) ou adquirido. O SII é constituído pelas barreiras epiteliais, fagócitos, células dendríticas e células NK. As células do SII reconhecem e respondem aos patogénicos de uma forma genérica, mas não conferem protecção imunitária duradoura [1]. O SII recruta células imunitárias para os locais de infecção pela produção de citocinas e quimiocinas, activa a cascata do complemento para promover a depuração de complexos de anticorpos e células mortas e activa o SIA por um processo conhecido como apresentação de antigénios. O SII actua também como uma barreira física e química aos agentes infecciosos.

O SIA envolve os linfócitos T e B e os seus produtos como os anticorpos. O SIA cria memória imunológica após uma resposta inicial a um patógeno específico o que leva a uma resposta

aumentada a encontros subsequentes com o mesmo patogénico. Este sistema inclui componentes humorais e mediados por células [1].

O impacto dos opióides no sistema imunitário

Os opióides como a morfina modulam o sistema imunitário directamente, ligando-se aos receptores μ presentes nas células imunitárias, e indirectamente através das vias mediadas centralmente ligando-se aos receptores μ no SNC. Activam as vias descendentes do eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal (HPA) e o sistema nervoso simpático (SNS). A activação do eixo HPA provoca a produção de corticosteróides imunossupressores na periferia, enquanto a activação do SNS através da inervação dos órgãos linfoides primários e secundários desencadeia a libertação de noradrenalina. Tanto a noradrenalina como os corticosteróides actuam nos linfócitos modulando negativamente a capacidade imunitária [3].

Todas as células do SII são influenciadas pela morfina. Por exemplo, a morfina reduz o número de macrófagos que respondem a uma infecção, primeiro por diminuírem a capacidade proliferativa das células progenitoras dos macrófagos e linfócitos e, depois, por inibirem o recrutamento dessas células para os tecidos [1]. O uso crónico da morfina inibe também a capacidade fagocitária dos macrófagos e de matar bactérias pela libertação de óxido nítrico e os intermediários superóxido, reduzindo globalmente a capacidade de lutar contra os patógenos invasores. Os efeitos da morfina nos macrófagos dependem da dose: doses baixas a moderadas diminui a capacidade fagocitária; doses mais altas induzem a apoptose dos macrófagos. Alguns opióides diminuem a função bactericida dos neutrófilos. A morfina inibe a migração dos neutrófilos para a área de invasão dos patogénicos e inibe a activação dos mastócitos. Além disso, a morfina aumenta a permeabilidade da barreira intestinal, facilitando a travessia dessa barreira pelos patógenos [1]. A morfina também prejudica indirectamente as células NK pela activação dos receptores opióides, sobretudo μ , no SNC. As células dendríticas detectam,

capturam e apresentam os antígenos às células T, ligando assim o SII e o SIA. A morfina inibe essa apresentação às células T, inibindo a produção de IL-23 [1].

O uso prolongado da morfina também enfraquece o SIA. Por exemplo, prejudica a função das células T, altera a expressão de citocinas, suprime a apoptose das células T, modifica a diferenciação das células T e reduz a função das células B por via do receptor μ [1].

As células do SII e do SAI têm a capacidade de libertar peptídeos opióides desempenhando um papel fundamental no estabelecimento da analgesia na periferia, na dor inflamatória e neuropática [1]. Curiosamente, alguns dos efeitos mediados pelos opióides exógenos devem-se à libertação de peptídeos opióides endógenos.

A morfina pode prejudicar a função da barreira intestinal permitindo infecções sistémicas. O uso prolongado de morfina altera a composição microbiana do intestino, induzindo a expansão preferencial de patógenos gram-negativos e a redução das estirpes de bactérias que desconjugam os sais biliares (disbiose) [1].

Os efeitos imunossupressores dependem do tipo de opióide e não da sua potência nem da duração de acção. A codeína, a metadona, a morfina, o fentanilo e o remifentanilo são imunossupressores enquanto a buprenorfina, a hidromorfona, a oxycodona e o tramadol são menos imunossupressores [3]. O tramadol pode mesmo melhorar a imunossupressão pós-operatória [3]. A buprenorfina, em estudos experimentais, demonstrou actividade imunoprotectora na administração aguda e crónica. A razão para isso é, talvez, que a buprenorfina não tem actividade neuroendócrina não activando, portanto, o eixo HPA nem a via simpática e, como consequência, não aumenta a libertação de corticosteróides nem de noradrenalina que têm efeitos imunossupressores [3].

Relevância clínica

Embora vários estudos apontem para o efeito imunossupressor dos opióides, a relevância clínica dessas observações é incerta. Os estudos clínicos não produzem provas suficientemente fortes

da relevância clínica da imunossupressão induzida pelos opióides, pelo que não se podem fazer recomendações definitivas sobre a aplicação dos opióides na prática clínica relativamente às suas consequências imunológicas [4]. Mas deve-se pensar que nos doentes de alto risco poderá ser preferível usar opióides não imunossupressores.

Referências

1. Plein LM, Rittner HL. Opioids and the immune system – friend or foe. *Br J Pharmacol* 2018;175: 2717–2725.
2. Vallejo R, de Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid therapy and immunosuppression: a review. *Am J Ther* 2004; 11:354-365.
3. Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat Med* 2006; 20: s9-s15.
4. Garcia JBS, TSA, Cardoso MGM, Dos-Santos MC. Opioids and the immune system: clinical relevance. *Rev Bras Anesthesiol* 2012;62: 709-718.