



Scan to know paper details and  
author's profile

# Advances to Establish Biomarkers Predictive of Opioids use Disorder in Patients with Chronic Pain

*Giovanna Prudente Buccino, Gabrielle Brandão Vasconcelos, Larissa Enes Cota, Reynaldo Yuji Souza Tanaka, Vitor Hiraoka Fukamachi, Ana Clara Brandão Guimarães, Camila Sauberman Ribeiro, Fernando Tarcsay Marques Neto & Letícia Jabor Veiga*

## ABSTRACT

Chronic pain has become an increasingly prevalent condition in today's world, and the use of opioids remains one of the main strategies for managing this type of pain. In this context, the search for predictive biomarkers of opioid dependence in patients with chronic pain represents an urgent clinical need, given the growing use of these drugs and the risks associated with long-term treatment. Although several advances have been made in the field of pain neurobiology, the literature remains scarce and heterogeneous, requiring a multidisciplinary and systematic approach to consolidate current evidence and outline new investigative pathways.

**Keywords:** biomarkers, chronic pain, opioid, opioid use disorder, neural alterations.

**Classification:** NLM Code: QZ 50

**Language:** English



Great Britain  
Journals Press

LJP Copyright ID: 392842

London Journal of Medical & Health Research

Volume 25 | Issue 6 | Compilation 1.0



© 2025, Giovanna Prudente Buccino, Gabrielle Brandão Vasconcelos, Larissa Enes Cota, Reynaldo Yuji Souza Tanaka, Vitor Hiraoka Fukamachi, Ana Clara Brandão Guimarães, Camila Sauberman Ribeiro, Fernando Tarcsay Marques Neto & Letícia Jabor Veiga. This is a research/review paper, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non-commercial 4.0 Unported License <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>, permitting all noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



# Advances to Establish Biomarkers Predictive of Opioids use Disorder in Patients with Chronic Pain

Avanços no Estabelecimento de Marcadores Biológicos Preditivos da Dependência de Opióides em Pacientes com Dor Crônica

Giovanna Prudente Buccino<sup>α</sup>, Gabrielle Brandão Vasconcelos<sup>σ</sup>, Larissa Enes Cota<sup>ρ</sup>, Reynaldo Yuji Souza Tanaka<sup>ω</sup>, Vitor Hiraoka Fukamachi<sup>✳</sup>, Ana Clara Brandão Guimarães<sup>✕</sup>, Camila Sauberman Ribeiro<sup>ν</sup>, Fernando Tarcsay Marques Neto<sup>θ</sup> & Leticia Jabor Veiga<sup>ζ</sup>

## RESUMO

*A dor crônica vem se tornando uma condição cada vez mais prevalente no mundo atual e o uso de opióides ainda se mostra uma das principais alternativas para o controle desse tipo de dor. Nessa perspectiva, a busca por biomarcadores preditivos da dependência de opióides em pacientes com dor crônica representa uma necessidade clínica urgente diante do uso crescente desses fármacos e dos riscos associados ao tratamento prolongado. Embora diversos avanços tenham sido feitos no campo da neurobiologia da dor, a literatura ainda se mostra escassa e heterogênea, exigindo uma abordagem multidisciplinar e sistemática para consolidar as evidências atuais, bem como traçar novos caminhos de investigação. Trata-se de uma revisão bibliográfica que buscou nas bases de dados PubMed, Scielo e Cochrane, com os descritores “dor crônica”, “biomarcadores”, “alterações neurais” e “opióides”. Dois autores avaliaram independentemente os títulos e resumos encontrados, seguido por seleção por texto completo por todos os autores. Os resultados evidenciam diferentes tipos de biomarcadores com potencial preditivo para transtorno de uso de opióides. Foram identificadas alterações na disponibilidade de receptores  $\mu$ -opióides (MOR) no sistema nervoso central, especialmente em áreas como a amígdala e o núcleo accumbens, associadas ao maior risco de uso indevido. Evidenciaram-se também microRNAs específicos, como let-7, miR-103/107 e miR-146a, envolvidos na*

*regulação negativa dos receptores MOR e na mediação de processos inflamatórios e neuroplásticos. Além disso, foram observadas variantes genéticas associadas à predisposição ao uso problemático de opióides, bem como biomarcadores imunológicos periféricos, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , e metabólitos como o quinolinato.*

*A integração dessas descobertas sugere que múltiplos sistemas - genético, imunológico e neurofuncional - estão envolvidos na vulnerabilidade à dependência. A discussão dos achados aponta para a relevância clínica de integrar dados moleculares, genéticos, epigenéticos e neuroimagem no desenvolvimento de painéis biomarcadores aplicáveis ao acompanhamento de pacientes com dor crônica.*

*Ferramentas como RT-qPCR, citometria de fluxo e testes sensoriais quantitativos, associadas a algoritmos de aprendizado de máquina, surgem como estratégias promissoras para viabilizar uma abordagem personalizada, segura e eficaz no manejo da dor e prevenção da dependência. Conclusão: A incorporação de biomarcadores preditivos de dependência de opióides no painel clínico de pacientes com dor crônica é um caminho promissor para a vigilância do uso de opióides e para promoção de uma medicina individualizada. Os caminhos para seu estabelecimento devem permear o estudo dos biomarcadores. São necessários mais estudos, incluindo a população com dor crônica, para consolidar biomarcadores.*

**Palavras Chave:** biomarcadores, dor crônica, opioide, transtorno do uso de opioides, alterações neuronais.

## ABSTRACT

Chronic pain has become an increasingly prevalent condition in today's world, and the use of opioids remains one of the main strategies for managing this type of pain. In this context, the search for predictive biomarkers of opioid dependence in patients with chronic pain represents an urgent clinical need, given the growing use of these drugs and the risks associated with long-term treatment. Although several advances have been made in the field of pain neurobiology, the literature remains scarce and heterogeneous, requiring a multidisciplinary and systematic approach to consolidate current evidence and outline new investigative pathways. This is a literature review that searched the PubMed, SciELO, and Cochrane databases using the descriptors “chronic pain,” “biomarkers,” “neuronal alterations” and “opioids.” Article selection was performed first by title and then by full-text screening. Two authors independently evaluated the articles, followed by full-text selection by all authors. The results highlight different types of biomarkers with predictive potential for opioid use disorder. Alterations in the availability of  $\mu$ -opioid receptors (MOR) in the central nervous system—particularly in regions such as the amygdala and nucleus accumbens—were identified and associated with a higher risk of misuse. Specific microRNAs, such as *let-7*, *miR-103/107*, and *miR-146a*, were also evidenced, being involved in the negative regulation of MOR and in the modulation of inflammatory and neuroplastic processes. Additionally, genetic variants associated with a predisposition to problematic opioid use were observed, as well as peripheral immunological biomarkers such as *IL-6* and *TNF- $\alpha$* , and metabolites like quinolinate. The integration of these findings suggests that multiple systems—genetic, immunological, and neurofunctional—are involved in vulnerability to dependence. The discussion of the findings emphasizes the clinical relevance of integrating molecular, genetic, epigenetic, and neuroimaging

*data in the development of biomarker panels applicable to the monitoring of patients with chronic pain. Tools such as RT-qPCR, flow cytometry, and quantitative sensory testing, combined with machine learning algorithms, emerge as promising strategies to enable a personalized, safe, and effective approach to pain management and dependence prevention. Conclusion: The incorporation of predictive biomarkers of opioid dependence into the clinical evaluation of patients with chronic pain is a promising path for monitoring opioid use and promoting personalized medicine. The path to their implementation must involve extensive study of these biomarkers. Further research, including studies involving chronic pain populations, is needed to consolidate the clinical applicability of these biomarkers.*

**Keywords:** biomarkers, chronic pain, opioid, opioid use disorder, neural alterations.

**Author**  $\alpha$   $\chi$   $v$   $\Theta$   $\zeta$ : Faculdade Souza Marques, Medicina, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

$\sigma$   $\rho$   $\text{\textcircled{C}}$   $\text{\text{¥}}$ : Medicina, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

## I. INTRODUÇÃO

Mundialmente, a dor é a principal causa de incapacidade, e sua persistência, transpassando o período normal de recuperação caracteriza a dor crônica, quadro algico persistente e multifatorial mesmo após a resolução da lesão ou evento desencadeante, que demanda altos custos financeiros, para o sistema de saúde e para os pacientes [1]. Nos Estados Unidos (EUA) a dor crônica é caracterizado por um dos problemas de maior recorrência de atendimentos ambulatoriais, acometendo um equivalente de mais de um quarto da população do país e tendo um gasto que ultrapassa 100 bilhões de dólares anuais em despesas de saúde relacionadas ao manuseio dessa dor e da contenção da dependência em opióides, isso é, uma despesa que supera o financiamento combinado no tratamento de câncer, diabetes e doenças cardíacas [2].

Entretanto, observa-se imensa insatisfação com as intervenções terapêuticas, majoritariamente ineficientes em ação e aderência, entrelaçada ao conhecimento neurobiológico restringido sobre

mecanismos etiológicos associados à cronicidade algica, e conseqüentemente, os mecanismos farmacológicos associados à analgesia persistente casos crônicos. [1; 3]. Outrossim, a subjetividade inerente aos processos algicos, incluindo a mensuração e o prognóstico, agregada aos potenciais efeitos colaterais, utilização inadequada e dependência iminente dos medicamentos prejudicam intervenções terapêuticas farmacológicas atuais [3]. O desenvolvimento concomitante de dependência medicamentosa, principalmente em relação ao uso de opióides, apresenta significativa prevalência, conforme evidências recentes da National Institutes of Health (NIH) e da Federal Drug Administration (FDA). Este fenômeno está associado à incapacidade progressiva, e à sobrecarga nos custos de saúde, particularmente devido ao aumento das notificações de óbito pelo uso indiscriminado destes grupamento farmacológico. [4]

A dependência medicamentosa refere-se ao uso crônico de fármacos, especialmente em pacientes com dor crônica, e ocorre mais frequentemente pelo consumo de opióides, caracterizando o transtorno do uso de opióides (TUS). Esse transtorno se manifesta por um desejo intenso de consumir opióides, aumento da tolerância a esse grupo farmacológico e sintomas de abstinência em casos de descontinuidade do uso. O TUS afeta aproximadamente 16 milhões de pessoas, sendo mais de 2,1 milhões nos Estados Unidos, com mais de 120.000 mortes anuais atribuídas ao uso de opióides, entre os quais compreende-se a morfina, a codeína e a oxicodeona. Estes fármacos são reconhecidos como terapias legítimas para pacientes com dor crônica severa não relacionada ao câncer e refratária ao tratamento com outras terapias conservadoras. De acordo com o DSM-5, o diagnóstico de TUS requer que o indivíduo tenha feito uso repetido de opióides nos últimos 12 meses, levando a sofrimento, desconforto e estresse com dois ou mais dos fatores comportamentais especificados, a presença de mais de seis desses critérios confirma a forma severa do transtorno [5].

Observa-se que alguns polimorfismos genéticos podem contribuir para as variações individuais no

consumo de morfina. Por exemplo, o polimorfismo de um nucleotídeo único no gene do receptor Mu opióide 1 (OPRM1) e o polimorfismo G472A no gene da COMT (catecol-O-metiltransferase) estão relacionados à sensibilidade à dor, analgesia e ao potencial de dependência de opióides, e à percepção da dor, respectivamente. Além desses, o polimorfismo de 10 nucleotídeos únicos e a variação no número de cópias (CNV) do gene CYP2D6, associado ao metabolismo de fármacos e à resposta dos pacientes a esses medicamentos [5].

Na dor crônica há evidências crescentes que mostram haver uma reorganização ampla no cérebro, com alterações metabólicas cerebrais em regiões da dor, reestruturações da substância cinza em diferentes variações de dor crônica, sejam essas locais ou na estruturação de inter-relação do neocórtex, tendo em vista a temporalidade e a persistência da dor. Nesse sentido, os biomarcadores não podem ser generalizados e sim estudados para cada tipo específico de dor crônica, potencialmente podendo ter função de diagnóstico, prognóstico, preditivos e farmacodinâmicos, além de permitir a análise quanto a sua relação com a dependência medicamentosa. Entretanto, ainda existem conflitos científicos quanto a relação e padrões compartilhados nas diferentes condições algicas progressivas existentes [4].

Nesse sentido, tendo em vista a gravidade e importância desse tema, esse artigo tem o objetivo de conduzir uma revisão bibliográfica para identificar e analisar os marcadores biológicos preditivos de dependência medicamentosa em pacientes com dor crônica. Através da análise de estudos recentes, visando entender a influência desses biomarcadores e sua relevância na identificação de dependência em pacientes com dor crônica, visando uma melhor conduta e intervenção precoce.

## II. MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica realizada em 2025, que teve como objetivo identificar e analisar os potenciais biomarcadores preditores de dependência de

opióides em pacientes com dor crônica. Buscou-se nas bases de dados PubMed, SciELO e Cochrane, utilizando os descritores: “dor crônica”, “biomarcadores”, “alterações neurais” e “opióides”, artigos publicados nos últimos 5 anos, sendo incluídos apenas artigos com texto completo disponível publicamente em inglês, português ou espanhol.

Foram encontrados 73 artigos, na busca inicial, dos quais 18 foram selecionados para segunda avaliação e 5 para a revisão propriamente dita. A condução da pesquisa iniciou-se pela definição dos descritores. A triagem foi realizada em duas etapas. Primeiramente, dois autores analisaram independentemente os títulos e resumos com base nos critérios de inclusão: estudos originais, avaliação de biomarcadores com potencial preditivo de dependência ou uso problemático de opioides e população composta por pacientes adultos com dor crônica não oncológica. Também foram incluídos estudos em populações com uso inadequado de opioides e modelos animais que apresentassem potencial para estudo clínico. Foram excluídos relatos de caso e pesquisas cujo foco não envolvia diretamente ou indiretamente a relação entre biomarcadores e dependência de opióides.

Em seguida, os 18 artigos resultantes da primeira avaliação passaram por uma seleção por texto completo. Nessa etapa, todos os autores participaram da leitura integral dos textos de forma independente. Ao final, cinco estudos atenderam integralmente aos critérios de inclusão e foram selecionados para compor a presente revisão.

Os dados extraídos dos estudos incluíram: autores, ano de publicação, tipo de estudo, características da população avaliada, biomarcadores analisados, métodos de detecção dos biomarcadores e principais achados relacionados à predição de dependência de opióides. Caso houvesse divergência na seleção dos estudos, os autores responsáveis deveriam entrar em consenso.

Todos os dados utilizados foram extraídos de fontes secundárias de domínio público, não

sendo, portanto, necessária a submissão do projeto a um Comitê de Ética.

### III. RESULTADOS

A tabela 1 apresenta os resultados encontrados na revisão, organizados com base no nome dos autores e ano do estudo, objetivo, metodologia, biomarcadores avaliados e a associação entre esses marcadores e seu potencial uso para avaliar o risco de desenvolver um transtorno do uso de opióides por pacientes com dor crônica.

**Tabela 1:** Estudos Incluídos Sobre Biomarcadores Preditores De Dependência De Opióides Em Dor Crônica

| Autores (Ano)                           | Objetivo do Estudo   | Metodologia   | Biomarcadores Avaliados  | Principais Resultados e Conclusões  |
|---|--|---|--|---|
| Ballester et al. (2022) <sup>[6]</sup>  | Avaliar a relação entre função do sistema opióide endógeno e risco de uso indevido de opióides em dor lombar crônica | Estudo clínico com PET scan utilizando [ <sup>11</sup> C]- carfentanil em 28 pacientes com dor lombar crônica e 15 controles; subdivisão dos pacientes em grupos de alto e baixo risco de uso indevido com base no Pain Medication Questionnaire (PMQ). | Disponibilidade de receptores μ-opioides (MOR) no cérebro.   | Maior MOR basal na amígdala e menor ativação no núcleo accumbens em pacientes de alto risco.  |
| Davis et al. (2020) <sup>[10]</sup>     | Estabelecer diretrizes para validação de biomarcadores no contexto de dor e risco de dependência de opióides         | Consenso técnico da NIH HEAL Initiative envolvendo pesquisadores, reguladores e clínicos. Discuti critérios e prioridades para validação de biomarcadores aplicáveis à dor e ao risco de dependência de opióides.                                       | Biomarcadores ômicos (genômica, transcriptômica, proteômica), neuroimagem (MRI, PET), eletrofisiologia (EEG), testes sensoriais (QST) e modelos compostos.   | Destacou a necessidade de validação rigorosa, reprodutibilidade e integração de biomarcadores em múltiplas plataformas para uso clínico. Proposta de frameworks para acelerar a tradução dos achados em aplicações terapêuticas personalizadas.   |
| Deng & Zou (2023) <sup>[9]</sup>        | Investigar o papel de RNAs não codificantes na tolerância e dependência a opióides em modelos animais                | Revisão sistemática de evidências experimentais em modelos animais de tolerância a opióides, com foco em mecanismos moleculares mediados por RNAs não codificantes. Ausência de dados clínicos humanos limita a aplicabilidade direta dos achados.      | MicroRNAs (let-7, miR-103/107, miR-378-3p, miR-146a), longos ncRNAs (lncRNAs), RNAs circulares (circRNAs).   | ncRNAs estão envolvidos na regulação da expressão do receptor MOR, vias inflamatórias e plasticidade sináptica. Evidências sugerem papel relevante na indução de tolerância e como alvos para prevenir ou reverter a dependência, embora a translação clínica ainda dependa de validações em humanos. |
| Malafoglia et al. (2022) <sup>[7]</sup> | Explorar a interação entre dor crônica, opióides e sistema imune com foco em possíveis biomarcadores                 | Revisão narrativa integrativa.  | Biomarcadores periféricos e centrais, tais como: expressão de receptores opióides em células imunes (ex.: MOR em linfócitos – “Mu-Lympho-Marker”), microRNAs, citocinas (por exemplo, IL-6 e TNF-α) e metabólitos (ex.: quinolinato, ácido xanturênico). | Os achados sugerem a existência de múltiplos biomarcadores promissores para a predição do risco de dependência de opióides. Ressalta-se a importância da modulação da resposta imune e neuroinflamação na patogênese da dor crônica e na predisposição ao uso problemático de opióides.               |

Advances to Establish Biomarkers Predictive of Opioids use Disorder in Patients with Chronic Pain

|                                 |   |   |   |  |
|---------------------------------|---|---|---|--|
| Sanchez-Roige et al. (2021) [8] | Identificar variantes genéticas associadas ao uso problemático de opioides na população geral | GWAS com 132.113 participantes da 23 and Me. Embora a amostra inclua usuários de opióides em geral, o estudo não identificou especificamente um subgrupo com dor crônica. | Variante genética (SNPs), com destaque para os loci rs3791033 (próximo a KD M4A/ PTPRF) e rs640561 (próximo de LRR1Q3). | Variante associada ao uso problemático de opióides, indicando predisposição genética. Aplicabilidade a pacientes com dor crônica deve ser interpretada com cautela devido à ausência de análise estratificada. |
|---------------------------------|---|---|---|--|

Os artigos analisados configuram uma complementaridade entre biomarcadores centrais (neuroimagem e genética) e periféricos (citocinas inflamatórias, miRNAs), destacando o papel dos mecanismos inflamatórios e epigenéticos na modulação da resposta aos opioides e no risco de dependência. Ademais a urgência de frameworks metodológicos validados para guiar a implementação clínica desses biomarcadores, também é abordada. Além disso, o desenvolvimento de algoritmos preditivos, baseados em aprendizado de máquina e alimentados por dados multimodais, é uma via promissora para integrar esses domínios.

#### IV. DISCUSSÃO

A dor crônica é uma condição complexa e multifatorial, em que há persistência da dor além do tempo esperado de recuperação, caracterizada por alterações profundas nas vias nociceptivas periféricas e centrais, como o aumento da excitabilidade de nociceptores e amplificação da transmissão sináptica na medula espinhal e no córtex, corroborando para uma desregulação do portal da dor. Além disso, há evidências da participação de processos inflamatórios sistêmicos, disfunções neuroendócrinas, alterações cognitivas e emocionais, como ansiedade e depressão, que interagem com o sistema opióide endógeno. Essa complexa rede de processos neurobiológicos contribui para a manutenção da dor, e para a modulação da resposta a opioides, que ainda se apresentam como uma importante intervenção terapêutica para esse quadro, colaborando com o risco de desenvolver dependência. [7]

Por mais que seus mecanismos não sejam devidamente esclarecidos, a dependência física de

opióides é vastamente reconhecida na bibliografia. Esse fenômeno decorre de um fenômeno neurobiológico que engloba modificações em sistemas centrais de recompensa, vias de dor, circuitos de controle emocional e respostas imunes. Inicialmente, os opióides ativam receptores  $\mu$ -opióides (MOR) no sistema mesocorticolímbico, estimulando intensa secreção de dopamina no núcleo accumbens, gerando resposta eufórica e reforço positivo. Com o uso crônico, ocorrem ajustes, como dessensibilização e internalização dos receptores MOR, elevando a necessidade de doses crescentes para obter um efeito semelhante, caracterizando tolerância. Concomitantemente, o organismo desenvolve dependência física, demarcada por sintomatologia de abstinência quando o uso é cessado. [6] Além disso, fármacos opióides podem ocasionar hiperalgesia paradoxal,

intensificando a dor crônica, e ativar células imunes do sistema nervoso central, como a microglia, secretando citocinas inflamatórias que prolongam a sensibilização neural. [7] Simultaneamente, componentes genéticos e epigenéticos, como polimorfismos em genes associados à resposta dopaminérgica ou à expressão de MOR, e a ação de microRNAs que regulam vias inflamatórias e receptores opioides, modulam a predisposição à dependência. [8,9,10] Esses processos interligados explicam o porquê de alguns indivíduos evoluírem negativamente da utilização terapêutica à utilização abusiva de opioides, e destacam a importância da identificação precoce de biomarcadores preditivos e da adoção de estratégias de medicina personalizada. Contudo, a identificação de marcadores biológicos para essa condição, associada ao tratamento do quadro algico



persistente, ainda é uma lacuna na literatura atual.

A busca por biomarcadores preditivos de dependência de opióides em pacientes com dor crônica representa um dos maiores desafios da medicina translacional atual. A interferência de múltiplos fatores na dor crônica, somada ao risco de desenvolvimento de dependência, exige a integração de diversas abordagens biológicas, comportamentais e tecnológicas. Esta revisão buscou mostrar uma visão ampla dos principais avanços neste tema, abordando achados provenientes de estudos com diferentes metodologias, e abrangência em áreas da genética, epigenética, neuroimagem, imunologia e neurobiologia, a fim de oferecer um panorama dos caminhos viáveis para estabelecer e consolidar esses biomarcadores.

#### *4.1 Interconexão Entre Os Sistemas Opióide, Imune E Nervoso Central*

No contexto da presença de dor crônica, o transtorno de uso de opioides é o resultado de uma interligação entre os três sistemas: opióide, imune e nervoso. Estes podem ser alterados por fatores neuroinflamatórios, hormonais e comportamentais. Ao investigar integração destes, Malafoglia e col. (2022) [7] sustentam que a dor crônica pode produzir disfunções no nível do sistema imune, que se apresentam com níveis elevados de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , os quais modulam negativamente a resposta aos opióides. Ao analisar a porcentagem de células B expressando MOR, descobriu-se que ela é significativamente menor em pacientes com dor crônica, proporcional à gravidade do caso. Também é importante ressaltar que os participantes do estudo não estavam em uso de opioides, o que descarta a hipótese de dessensibilização farmacológica dos receptores. Com isso, essa expressão de MOR em linfócitos B poderia funcionar como biomarcador periférico de dor crônica, propondo o “Mu-Lympho-Marker” (MLM).

Em contrapartida, a exposição crônica aos opióides também parece comprometer o funcionamento do sistema imune, com um

feedback que possivelmente contribui para a susceptibilidade à infecções e à dependência desses medicamentos. Adicionalmente, o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) apresenta regulação cruzada com o sistema opióide e o sistema imune, na resposta ao estresse pelo organismo, o que leva o cortisol a ser reconhecido como biomarcador hormonal potencial.

As vias de recompensa no cérebro, particularmente o eixo córtex pré-frontal e sistema límbico, do qual o núcleo accumbens se apresenta como principal, foram moduladas pela dor e pelos opióides, dificultando distinguir entre a adaptação neuroplástica devido à dor e a adaptação relacionada à dependência. A superposição funcional embasa o princípio de aproximações integrativas, com múltiplos biomarcadores.

#### *4.2 Receptores $\mu$ -Opióides (Mor) Como Marcadores Funcionais*

A expressão dos receptores  $\mu$ -opióides (MOR) tem sido tópico de estudo com relevantes implicações clínicas. Tanto Malafoglia et al. como [7] Ballester et al. [6] consideram esses receptores como potenciais biomarcadores, porém em sítios diferentes. Enquanto o primeiro demonstra correlação com a superfície linfocitária e a resposta imune, o segundo se associa ao sistema nervoso central.

O estudo de Ballester et al. (2022) [6] demonstra, utilizando tomografia por emissão de pósitrons (PET) e o traçador [11C]-carfentanil, que pacientes com maior risco de uso indevido de opioides têm maior disponibilidade basal de MOR na amígdala, e maior desativação endógena na via do núcleo accumbens frente à dor. Os achados indicam uma perspectiva positiva do uso de medidas como "binding potential" e liberação de opióides endógenos em tempo real como marcadores preditivos. Contudo, a aplicabilidade destas medições é limitada por questões relacionadas ao alto custo e baixa acessibilidade. Dessa forma, novos estudos devem explorar formas menos invasivas e com mais aplicabilidade cotidiana do atendimento médico, buscando também a reprodutibilidade em amostras maiores

e devidamente estratificadas quanto aos subgrupos clínicos.

#### 4.3 Variantes Genéticas Indicadoras De Predisposição

Sob uma perspectiva genética populacional, Sanchez-Roige et al. (2021) [8] realizaram um estudo de associação genômica ampla (GWAS) com mais de 130 mil participantes da plataforma 23andMe, com o objetivo de identificar variantes genéticas associadas ao uso problemático de opioides. Entre os principais achados, destacam-se os loci rs3791033 (próximo aos genes KDM4A e PTPRF) e rs640561 (localizado próximo ao gene LRRIQ3), ambos associados de forma significativa ao comportamento de uso não terapêutico de opioides. Esses resultados apontam para uma possível predisposição genética ao comportamento de risco, reforçando a existência de uma base hereditária na vulnerabilidade à dependência.

Apesar do grande tamanho amostral e da abordagem estatística ampliada, o estudo não incluiu análise estratificada para subgrupos clínicos, como pacientes com dor crônica. Isso limita a aplicabilidade direta dos achados a esse perfil específico de pacientes, que frequentemente fazem uso terapêutico de opioides. No entanto, a identificação de variantes com possível influência no comportamento aditivo oferece uma base relevante para estudos futuros com foco em dor crônica. A genotipagem de pacientes antes do início da terapia com opioides pode futuramente ajudar na estratificação de risco, auxiliando médicos na tomada de decisão quanto à escolha de terapias mais seguras ou à adoção de estratégias de monitoramento intensificado. A integração desses achados genômicos com outros biomarcadores (como neuroimagem, expressão de receptores e dados epigenéticos) poderá contribuir para a construção de modelos preditivos mais abrangentes e eficazes.

#### 4.4 Micrornas Como Biomarcadores Moleculares Emergentes

Os microRNAs (miRNAs) são um grupo de RNAs não codificantes que chamaram a atenção como

biomarcadores periféricos para a avaliação clínica da dependência de opióides. Em seus estudos, Deng e Zou (2023) [9] mostraram os miRNAs let-7, miR-103/107, miR-378-3p e miR-146a estão envolvidos na regulação negativa dos receptores MOR, processos inflamatórios e neuroplásticos, mecanismos centrais na adaptação ao uso crônico de opióides. Em particular, o miRNA let-7 tem sido associado à dessensibilização dos receptores MOR, reduzindo sua disponibilidade funcional, enquanto o miR-146a participa de mecanismos de feedback inflamatório que podem exacerbar a sensibilização central. lncRNAs e circRNAs também demonstram papel crucial na fisiopatologia da tolerância. Esses achados aprofundam os mecanismos epigenéticos específicos que, além de influenciarem a eficácia dos opióides, podem servir como biomarcadores moleculares da suscetibilidade à tolerância e à dependência.

Apesar da baixa padronização dos bancos de dados e a escassez de estudos em humanos, foi evidenciado que esses marcadores são estáveis no sangue, e detectáveis via RT-qPCR e microarrays, ressaltando seu potencial como possíveis biomarcadores. Além disso, os autores ressaltam que o uso experimental de inibidores de miRNAs, como os antagomiRs, mostrou potencial terapêutico ao restaurar a resposta aos opióides e reverter a tolerância em modelos animais. Tal observação reforça a hipótese, já discutida na revisão, de que a vulnerabilidade individual ao transtorno do uso de opióides, especialmente em contextos de dor crônica, pode estar fortemente vinculada à regulação epigenética de receptores e vias intracelulares associadas à analgesia. Nesse sentido, a incorporação dos ncRNAs ao painel de biomarcadores poderia não apenas permitir o diagnóstico precoce da dependência, mas também viabilizar abordagens mais precisas e personalizadas no tratamento com opióides, reduzindo os riscos de uso problemático.

No entanto, os próprios autores reconhecem uma limitação relevante: a maior parte dos achados foi obtida em modelos animais, sem validação clínica em populações humanas. Embora os efeitos dos ncRNAs sobre a resposta aos opióides sejam promissores, sua aplicabilidade em humanos -

particularmente em pacientes com dor crônica - ainda demanda confirmação por meio de estudos longitudinais, translacionais e estratificados. Essa limitação converge com uma das principais conclusões da presente revisão: a necessidade urgente de fortalecer a ponte entre os achados moleculares experimentais e a prática clínica.

Assim, os dados apresentados por Deng & Zou (2023) [9] não apenas sustentam, como expandem os argumentos discutidos na revisão, oferecendo uma base promissora para o desenvolvimento de biomarcadores moleculares epigenéticos e para a criação de intervenções terapêuticas mais eficazes e seguras no manejo da dor e da dependência a opióides. A exploração dos ncRNAs como alvos terapêuticos e preditores de risco representa um campo emergente que, com investimento contínuo em pesquisa translacional, pode revolucionar a abordagem clínica desses pacientes.

#### 4.5 Superação A Subjetividade Da Dor E Comorbidades

A dor, embora tenha suas bases neurofisiológicas, também é um processo subjetivo, sendo frequentemente acompanhada de comorbidades psiquiátricas. Isso resulta em dificuldades à padronização dos biomarcadores, tendo em vista que cada indivíduo reage diferentemente à dor com base nas suas experiências e organismo.. Nesse sentido, intervenções que levem em conta esse aspecto da dor como Quantitative Sensory Testing (QST), análises multivariadas e a combinação de escalas clínicas e biomarcadores têm mostrado eficácia. Adicionalmente, as abordagens de modelagem estatística que incluem covariáveis, como dor, humor, uso de medicações e histórico de abuso, têm mostrado sucesso em sua utilização. [10]

#### 4.6 Implicações Terapêuticas E Medicina Personalizada

A falta de diretrizes globais para a aplicação de opioides na terapia da dor crônica demonstra a importância da incorporação de biomarcadores no atendimento médico. Eles podem ser usados para determinar o medicamento e posologia

ideais, acompanhar a resposta ao tratamento, detectar precocemente o uso abusivo ou inadequado dos medicamentos e ajudar na troca segura para outras intervenções terapêuticas. O uso de biomarcadores nos algoritmos clínicos representaria um avanço muito significativo em direção à medicina personalizada da dor, já que seria capaz de possibilitar intervenções mais adequadas, seguras e com melhores prognósticos.

No campo regulatório e metodológico, o estudo de Davis et al. (2020) [10] se destaca por contribuir de forma decisiva ao estabelecer um “framework” abrangente para a validação de biomarcadores no contexto da dor e do uso de opióides. Resultado de um consenso técnico entre especialistas, esse trabalho propõe critérios rigorosos para a seleção, mensuração e validação de biomarcadores, enfatizando a necessidade de estudos prospectivos, amostras bem caracterizadas, controle de variáveis confundidoras e reprodutibilidade interlaboratorial. Trata-se de uma perspectiva metodológica e regulatória essencial para o avanço da área, atuando como um marco norteador para a padronização da pesquisa translacional.

A proposta de um “framework” integrativo apresentada por Davis et al. [10] inclui abordagens multidimensionais, como plataformas ômicas (genômica, transcriptômica, proteômica), neuroimagem funcional (MRI, PET), eletrofisiologia (EEG), testes sensoriais quantitativos (QST) e dados clínicos estruturados. Essa convergência metodológica não apenas reforça a abordagem discutida ao longo da presente revisão, como também é considerada indispensável para o desenvolvimento de biomarcadores clinicamente acionáveis. Tais marcadores poderiam ter impacto direto na tomada de decisão terapêutica e na prevenção do uso indevido de opióides, especialmente em populações de risco.

Ademais, o estudo dialoga diretamente com os pontos centrais da presente revisão ao destacar a necessidade de reprodutibilidade interlaboratorial e o controle rigoroso de variáveis confundidoras, aspectos que representam barreiras significativas à consolidação de biomarcadores aplicáveis na

prática. Davis et al. [10] evidenciam que a heterogeneidade metodológica ainda presente na literatura limita a generalização dos achados e propõem a inclusão de múltiplos domínios biomédicos e comportamentais como estratégia para superar tais desafios. Essa abordagem se mostra especialmente pertinente diante da natureza complexa, multifatorial e subjetiva da dor crônica e sua sobreposição com o risco de dependência química.

Por fim, os autores reforçam a urgência da formação de consórcios multicêntricos e interinstitucionais como ferramenta estratégica para padronizar protocolos, ampliar o tamanho amostral e acelerar a translação clínica dos achados. Assim, o estudo de Davis et al. [10] atua como um guia estratégico para estruturar futuras investigações, integrando inovação tecnológica com rigor científico e oferecendo bases sólidas para a implementação dos biomarcadores preditivos no manejo da dor e da tolerância aos opióides.

#### 4.7 Limitações E Perspectivas Futuras

Em virtude da escassez de estudos específicos realizados com a população de dor crônica, esta revisão agrupa dados obtidos em trabalhos ainda não aplicáveis a este grupo, mas passíveis de tradução. Estudos são necessários para avaliar diretamente a associação dos biomarcadores com a dependência de opióides nesta população. A formação de consórcios inter-institucionais e o desenvolvimento de protocolos padronizados são passos importantes para uma futura validação clínica.

## V. CONCLUSÃO

A dependência de opióides em pacientes com dor crônica representa um dos desafios clínicos e científicos mais urgentes da medicina contemporânea. A presente revisão bibliográfica evidencia que o estabelecimento de biomarcadores preditivos para esse cenário não é apenas uma possibilidade teórica, mas uma necessidade estratégica para transformar o manejo da dor em um paradigma de medicina personalizada, segura e baseada em evidências.

Os estudos analisados revelam um panorama multifatorial no qual sistemas neurobiológicos, imunológicos, genéticos e epigenéticos interagem de maneira complexa na gênese da dor crônica e na suscetibilidade à dependência. Estudos reforçam a magnitude epidemiológica do problema e suas implicações clínicas e econômicas. Já outras pesquisas aprofundam a compreensão da dor como fenômeno neurofuncional mensurável, propondo biomarcadores intracranianos e contextuais com potencial diagnóstico.

No contexto da dependência, destacam-se os achados sobre a disfunção do sistema opióide endógeno que demonstram associações genéticas relevantes para a vulnerabilidade ao uso problemático de opióides. Alguns trabalhos acrescentam a esse panorama o papel da neuroinflamação, enquanto outros revelam o potencial dos RNAs não codificantes como alvos terapêuticos e preditivos. É proposto o rigor metodológico necessário para transformar descobertas biomoleculares em ferramentas clínicas acionáveis, sugerem uma abordagem integrativa e padronizada.

Assim, a construção de um painel multidimensional de biomarcadores - que inclua desde variantes genéticas e epigenéticas até sinais neurofuncionais e imunológicos - se configura como um caminho promissor para antecipar riscos, guiar intervenções terapêuticas e prevenir quadros de dependência. A superação das limitações atuais exige colaboração científica global, protocolos padronizados e vontade para priorizar essa agenda.

Portanto, esta revisão não apenas aponta caminhos viáveis para a identificação de marcadores biológicos preditivos, como também reafirma a urgência de uma nova era no tratamento da dor crônica: uma era em que o risco de dependência seja previsto, monitorado e evitado com base em ciência de ponta, garantindo ao paciente uma analgesia eficaz, segura e verdadeiramente personalizada. Logo, necessitam-se mais estudos sobre o assunto.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cohen, Steven P.; Vase, Lene; Hooten, William M. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*, v. 397, n. 10289, p. 2082-2097, 29 maio de 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34062143/>.
2. Dydyk, Alexander M.; Conermann, Till. Chronic pain. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Atualizado em: 6 maio 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553030/>.
3. Shirvalkar, Prasad et al. First-in-human prediction of chronic pain state using intracranial neural biomarkers. *Nature Neuroscience*, v. 26, n. 6, p. 1090-1099, 22 maio 2023. DOI: 10.1038/s41593-023-01338-z. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10330878/>.
4. Reckziegel, Diane et al. Deconstructing biomarkers for chronic pain: context and hypothesis dependent biomarker types in relation to chronic pain. *Pain*, v. 160, supl. 1, p. S37-S48, maio 2019. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001529. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6478400/>.
5. Dydyk, Alexander M.; Conermann, Till. Chronic pain. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Atualizado em: 6 maio 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553030/>.
6. Ballester J, Baker AK, Martikainen IK, Koppelmans V, Zubieta JK, Love TM. Risk for opioid misuse in chronic pain patients is associated with endogenous opioid system dysregulation. *Transl Psychiatry*. 2022 Jan 12;12(1):20. doi: 10.1038/s41398-021-01775-z. PMID: 35022382; PMCID: PMC8755811. 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-021-01775-z>
7. Malafoglia V, Ilari S, Vitiello L, Tenti M, Balzani E, Muscoli C, Raffaelli W, Bonci A. The Interplay between Chronic Pain, Opioids, and the Immune System. *Neuroscientist*. 2022 Dec;28(6):613-627. doi: 10.1177/10738584211030493. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34269117; PMCID: PMC9647319. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9647319/>
8. Sanchez-Roige S, Fontanillas P, Jennings MV, Bianchi SB, Huang Y, Hatoum AS, Sealock J, Davis LK, Elson SL; 23andMe Research Team; Palmer AA. Genome-wide association study of problematic opioid prescription use in 132,113 23andMe research participants of European ancestry. *Mol Psychiatry*. 2021 Nov;26(11):6209-6217. doi: 10.1038/s41380-021-01335-3. Epub 2021 Nov 2. PMID:34728798; PMCID: PMC8562028. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34728798/>
9. Deng M, Zou W. Noncoding RNAs: Novel Targets for Opioid Tolerance. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21(5):1202-1213. doi: 10.2174/1570159X21666221129122932. PMID: 36453497; PMCID: PMC10286586. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10286586/>
10. Davis KD, Aghaepour N, Ahn AH, Angst MS, Borsook D, Brenton A, Burczynski ME, Crean C, Edwards R, Gaudilliere B, Hergenroeder GW, Iadarola MJ, Iyengar S, Jiang Y, Kong JT, Mackey S, Saab CY, Sang CN, Scholz J, Segerdahl M, Tracey I, Veasley C, Wang J, Wager TD, Wasan AD, Pelleymounter MA. Discovery and validation of biomarkers to aid the development of safe and effective pain therapeutics: challenges and opportunities. *Nat Rev Neurol*. 2020 Jul;16(7):381-400. doi: 10.1038/s41582-020-0362-2. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32541893; PMCID: PMC7326705. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7326705/>