
Terapia opioide e mecanismos moleculares da tolerância**Jhimmy Talbot *****Thiago Mattar Cunha ****

Os opioides são os analgésicos mais utilizados na prática clínica. Apesar da extrema eficácia, a efetividade dos opioides é limitada pelo rápido desenvolvimento da tolerância. Os mecanismos moleculares que circundam o desenvolvimento da tolerância aos opioides não estão totalmente claros. Diversos trabalhos sugerem que o desenvolvimento da tolerância está relacionado com alterações diretas na via de sinalização dos receptores opioides, entre elas a fosforilação destes receptores (alterando a sua conformação ativa); o desacoplamento funcional dos receptores opioides às proteínas G (responsáveis pela transdução inicial do sinal); e a alterações na endocitose (internalização) destes receptores (1, 2, 3, 4, 5).

Nos estudos de tolerância à opioides muita atenção também tem sido dada ao papel de sistemas endógenos anti-opioides - sistemas fisiológicos de contraregulação do sistema opioide endógeno (6). Estes sistemas são ativados com a sinalização opioide e tem como função fisiológica manter o controle homeostático da transmissão nociceptiva. Nesta linha de raciocínio, demonstrou-se que alguns neuropeptídeos (como colecistoquinina, a nociceptina e o neuropeptídeo FF) podem participar dos processos de tolerância e baixa responsividade aos opioides (7, 8, 9, 10, 11, 12). Recentemente, um de nossos alertas mensais (Boletim DOL nº 141) trouxe um trabalho que associa a tolerância aos opioides com a liberação do Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF) e ativação de seu receptor (PDGF-R). Os autores demonstram que estes mediadores são liberados logo após a ativação de receptores μ opioides nos neurônios (13).

Porém, no que diz respeito à indução da tolerância, nem tudo parece depender da ativação dos receptores opioides. Recentemente, novas evidências comprovaram os achados anteriores de que os opioides como a morfina poderiam induzir neuroinflamação e tolerância ao induzir a produção de mediadores inflamatórios por mecanismos não relacionados à ativação dos receptores opioides clássicos (14, 15, 16). Demonstrou-se que a morfina pode se ligar diretamente a uma molécula associada com a ativação de um receptor de reconhecimento de patógenos (o Receptor *Toll Like* tipo 4 - TLR4) presente em células do sistema imune (17). A hipótese é que a ativação deste receptor pelos opioides possa estar relacionada com a ativação de células da glia, outro fenômeno relacionado com o desenvolvimento da tolerância (18, 19, 20, 21). A ativação do TLR4 induz a produção de mediadores pró-inflamatórios como a IL-1 β (22). Estes mediadores por sua vez, podem levar a um aumento na produção do mediador nociceptivo PGE2 (prostaglandina E2), aumentando o estímulo nociceptivo.

Mesmo a mais superficial análise dos poucos mecanismos descritos envolvidos com a tolerância aos opioides revela que este fenômeno é complexo e a tentativa de explicar todo o processo com apenas um culpado é simplificar demais o problema. Neste sentido, existe a clara necessidade de ensaios clínicos controlados envolvendo o bloqueio das vias de contraregulação do sistema opioide e o uso de inibidores do TLR4 como prova de conceito das hipóteses acima. Acompanhe o desenrolar deste tópico mensalmente aqui no DOL. Abaixo estão os assuntos abordados neste editorial que já foram comentados em alertas anteriores aqui no DOL.

Referências

1. Roshanpour M, Ghasemi M, Riazi K, Rafiei-Tabatabaei N, Ghahremani MH, Dehpour AR (2009). "Tolerance to the anticonvulsant effect of morphine in mice: blockage by ultra-low dose naltrexone". *Epilepsy Res.* 83 (2-3): 261-4.

2. Koch T, Höllt V (2008). "Role of receptor internalization in opioid tolerance and dependence". Pharmacol. Ther. 117 (2): 199–206. DOI:10.1016/j.pharmthera.2007.10.003. PMID 18076994.
3. DOL. Boletim 9, Ano 1, abril de 2011. Ciência e Tecnologia. Tópico 7. Referente ao artigo: Nature, 7;408(6813):720-3, 2000
4. DOL. Boletim 20, Ano 2, março de 2002. Ciência e Tecnologia. Tópico 10. Referente ao artigo: Cell 108(2):271-82, 2002
5. DOL. Boletim 121, Ano 11, agosto de 2012. Divulgação Científica. Tópico 7.
6. Rothman RB. A review of the role of anti-opioid peptides in morphine tolerance and dependence. Synapse. 1992;12:129–138.
7. Kissin I, Bright C, Bradley L. Acute tolerance to continuously infused alfentanil: the role of cholecystokinin and N-methyl-d-aspartate-nitric oxide systems. Anesth Analg 2000;91:110–6.
8. Fukazawa Y, Maeda T, Kiguchi N, Tohya K, Kimura M, Kishioka S (2007). "Activation of spinal cholecystokinin and neurokinin-1 receptors is associated with the attenuation of intrathecal morphine analgesia following electroacupuncture stimulation in rats". J. Pharmacol. Sci. 104 (2): 159–66. DOI:10.1254/jphs.FP0070475.PMID 17558184.
9. Faris PL, Komisaruk BR, Watkins LR, Mayer DJ. Evidence for the neuropeptide cholecystokinin as an antagonist of opiate analgesia. Science. 1983;219:310–312.
10. Heinricher MM, McGaraughty S, Grandy DK. Circuitry underlying antiopioid actions of orphanin FQ in the rostral ventromedial medulla. J Neurophysiol. 1997;78:3351–3358.
11. Yang HY, Fratta W, Majane EA, Costa E. Isolation, sequencing, synthesis, and pharmacological characterization of two brain neuropeptides that modulate the action of morphine. Proc Natl Acad Sci U S A. 1985;82:7757–7761.
12. DOL. Boletim 6, Ano 1, janeiro de 2001. Ciência e tecnologia. Tópico 5. Referente ao artigo: Pain , 88(1):15-22, 2000
13. DOL. Boletim 141, Ano 12, abril de 2012. Ciência e tecnologia. Tópico 7.
14. Hutchinson MR, et al. (2008) Proinflammatory cytokines oppose opioid-induced acute and chronic analgesia. Brain Behav Immun 22:1178–1189.
15. Watkins LR, Hutchinson MR, Rice KC, Maier SF (2009) The "toll" of opioid-induced glial activation: Improving the clinical efficacy of opioids by targeting glia. Trends Pharmacol Sci 30:581–591.
16. Hutchinson MR, et al. (2010) Possible involvement of toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor-2 activity of opioid inactive isomers causes spinal proinflammation and related behavioral consequences. Neuroscience 167:880–893.
17. DOL. Boletim 143, Ano 12, junho de 2012. Ciência e tecnologia. Tópico 6.
18. Milligan ED, Watkins LR (2009) Pathological and protective roles of glia in chronic pain. Nat Rev Neurosci 10:23–36.
19. Narita M, Suzuki M, Kuzumaki N, Miyatake M, Suzuki T (2008) Implication of activated astrocytes in the development of drug dependence: Differences between methamphetamine and morphine. Ann N Y Acad Sci 1141:96–104.
20. The role of spinal neuroimmune activation in morphine tolerance/hyperalgesia in neuropathic and sham-operated rats, J Neurosci, 22:9980-9, 2002.
21. DOL. Boletim 90, Ano 8, janeiro de 2008. Caderno Especial – Parte 2. Tópico 20.
22. DOL. Boletim 92, Ano 8, março de 2008. Ciência e Tecnologia. Tópico 7. Referente ao Artigo: IL-1ra alleviates inflammatory hyperalgesia through preventing phosphorylation of NMDA receptor NR-1 subunit in rats. Pain 135 (2008) 232–239.



Dor On Line

www.dol.inf.br

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

** Professor Doutor do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP