

## Câncer: tratamento com morfina pode ser prejudicial?

Rafael Poloni \*

A morfina (palavra de origem mitológica, representando *Morfeu*, o deus dos sonhos) é uma das muitas substâncias extraídas da *Papaver somniferum* (papoula do oriente) e é obtida a partir de cortes no fruto imaturo da papoula, de onde escoo um líquido denso, o ópio (*suco*, no grego), tornando-se “*pó do ópio*” quando seco e de onde pode ser isolada a morfina (corresponde a cerca de 10% do peso do ópio seco).

O principal mecanismo de ação central da morfina (Mph) consiste na depressão do Sistema Nervoso Central (SNC), podendo atuar em receptores MOR ( $\mu$ -opioid receptor), DOR ( $\delta$ -opioid receptor) e KOR ( $\kappa$ -opioid receptor), desencadeando efeitos variados, tanto terapêuticos quanto colaterais, como a analgesia e depressão respiratória<sup>1</sup>.

A Mph é utilizada no mundo inteiro, principalmente pelo seu potente efeito analgésico. No Brasil, encontra-se na lista de medicamentos entorpecentes (mais especificamente lista A1) de controle especial, pois seu uso indevido pode levar à dependência. A Mph também é considerada droga de abuso potencial, assim como a heroína (obtida a partir da acetilação dos grupos fenólicos da morfina, levando à diacetilmorfina). O uso terapêutico para dor é bastante importante na clínica, pois é capaz de aliviar dores não responsivas a nenhum outro analgésico. Muitas patologias acarretam dor em algum momento e, em grande parte delas, a utilização da Mph é rotineira, como no câncer e na neuropatia.

Todavia, o uso dos opióides no câncer é questionável, pois tem sido atribuído à progressão da angiogênese, fenômeno que consiste no crescimento de novos vasos sanguíneos, essencial para crescimento e reparação de órgãos<sup>2</sup>. Os opióides também suprimem a resposta imunológica (aumento da susceptibilidade tanto a antígenos bacteriais e virais, redução do número de leucócitos, redução do soro C3 e outros), implicando na sua contra-indicação em determinados tipos de câncer, pois tal supressão poderia estar contribuindo para a progressão da angiogênese.

Os efeitos centrais dos opióides já estão extensamente descritos, porém os efeitos dos mesmos carecem de caracterização em sistemas não neuronais. Em vista disso, foi lançada a hipótese de que a Mph pode ativar a fosforilação da MAPK (*mitogen-activated protein-kinase*)/ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) via NO (óxido nítrico) no endotélio, estimulando assim a angiogênese. Para que essa hipótese fosse testada, foi usada uma gama de ensaios para detectar a evolução da angiogênese e um modelo de

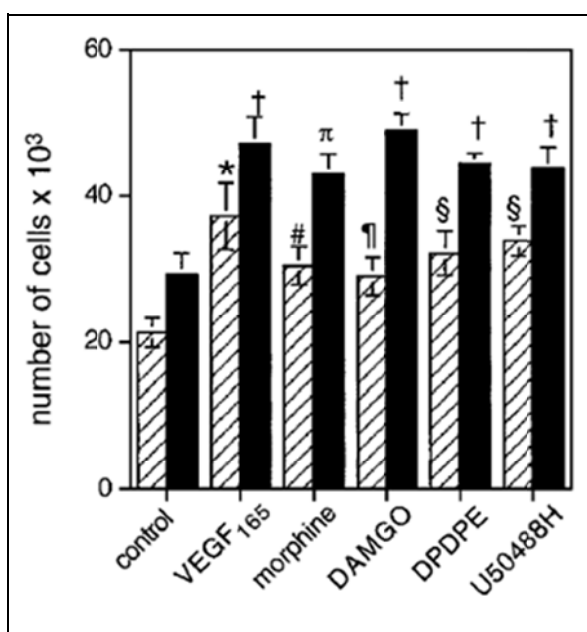


Figura 1: Após 48h de incubação, 1 $\mu$ M de cada Mph, agonista MOR, DOR e KOR estimulam proliferação de HDMEC semelhante à causada por 100ng/mL de VEGF 165, tanto nas condições sem soro (barras listradas) quanto com soro (barras cheias). \*, P < 0,0001; §, P < 0,05; #, P < 0,01; ¶, P < 0,05, comparados com o controle sem soro; †, P < 0,0001; ‡, P < 0,0002, comparados com o controle com soro<sup>3</sup>.

câncer de mama. Os resultados mostraram, de acordo com a figura 1, que a Mph e também agonistas MOR, DOR e KOR (DAMGO, DPDPE e U-50488H) promovem proliferação significativa de células do endotélio microvascular dérmico de humanos<sup>3</sup>.

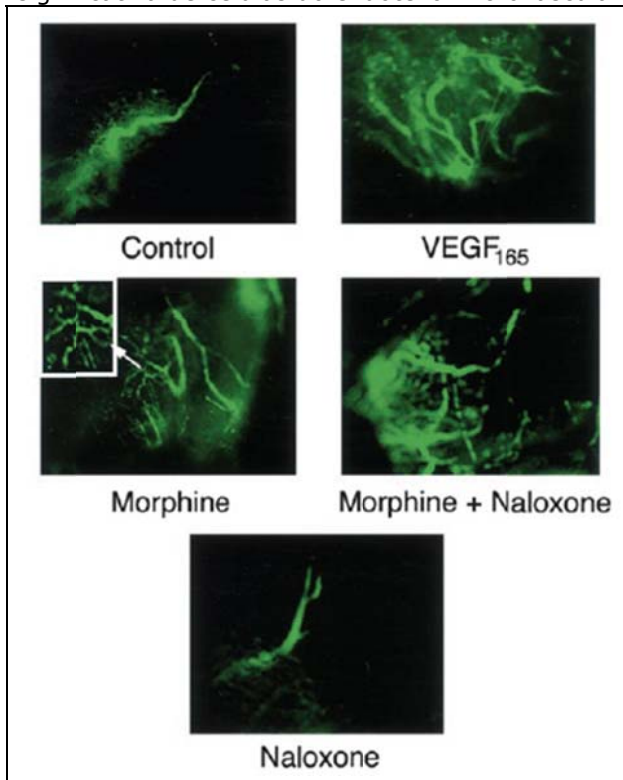


Figura 2: Mph estimula angiogênese. Matrigel foi misturado com veículo (controle), 10 µg/ml de VEGF165, 10 µg/ml de morfina, 10 µg/ml de morfina + 10 µg/ml de naloxona, ou 10 µg/ml de naloxona e foram injetados e lidos segundo técnica abordada na referência 3.

Além disso, foi observado que 1µM de Mph causa a formação de tubo endotelial, semelhante ao promovido pelo fator de crescimento endotelial (VEGF). O efeito da Mph não foi significativamente revertido pela naloxona (1µM), o antagonista não seletivo dos receptores opióides, como mostra a figura 2. Surpreendentemente, doses altas de Mph (10µM), consideradas supra-terapêuticas, com ou sem naloxona (10µM), não provocam angiogênese<sup>3</sup>.

Não obstante, a Mph e os agonistas dos receptores opióides utilizados foram capazes de estimular a fosforilação da MAPK/ERK nas células endoteliais de forma dose-dependente. Sabe-se que todas as células eucarióticas são providas de vias múltiplas de MAPK, que regulam diversas atividades celulares de expressão gênica, tais como a mitose, o metabolismo da motilidade, sobrevivência e apoptose, e diferenciação celular. Há cinco diferentes grupos de MAPK, dentre eles as ERK's que são preferencialmente ativadas em resposta a fatores de crescimento e ésteres de forbol<sup>4</sup>.

Dados experimentais também demonstraram que a toxina pertussis (PTX, conhecida no meio experimental por sua alta capacidade de inibição de proteína G<sub>o</sub>/G<sub>i</sub>) e o inibidor da NO sintase, L-NAME, foram capazes de bloquear a fosforilação da MAPK/ERK induzida pela Mph, sugerindo que a ação desta droga seja através de receptores acoplados à proteína G sensível à PTX, ativação do NO e MAPK/ERK, e, de forma seqüencial, promovendo angiogênese<sup>3</sup>. Para melhor entendimento dos resultados apresentados, veja o esquema proposto na figura 3.

A Mph também é capaz de estimular a fosforilação do sinal de sobrevivência AKT em células que expressam MOR5, visto que AKT age como regulador de apoptose, crescimento celular e progressão do ciclo celular por indução da transcrição de ciclina D1, proteína regulatória chave do *checkpoint* G1-S6.

No entanto, pesquisadores da Universidade de Chicago apresentaram resultados complementares com substância que evita esses efeitos angiogênicos promovidos pela Mph. Singleton e cols. demonstraram que a Mph foi capaz de aumentar tanto a proliferação quanto a migração endotelial, de maneira dose-dependente, em aproximadamente 70% do valor absoluto causado pelo VEGF. Tal migração foi atenuada pela administração de baixas doses (em torno de 10<sup>-8</sup> µM) de naloxona e metilnaltrexona (MNTX, antagonista periférico de MOR), sugerindo que a migração dessas células endoteliais

depende da ação da Mph nos receptores MOR. Esses resultados suportam a hipótese de que a proliferação celular e a promoção do crescimento tumoral sejam devido à transativação da fosforilação de FLK1 (um tipo de receptor de VEGF)<sup>7</sup>.

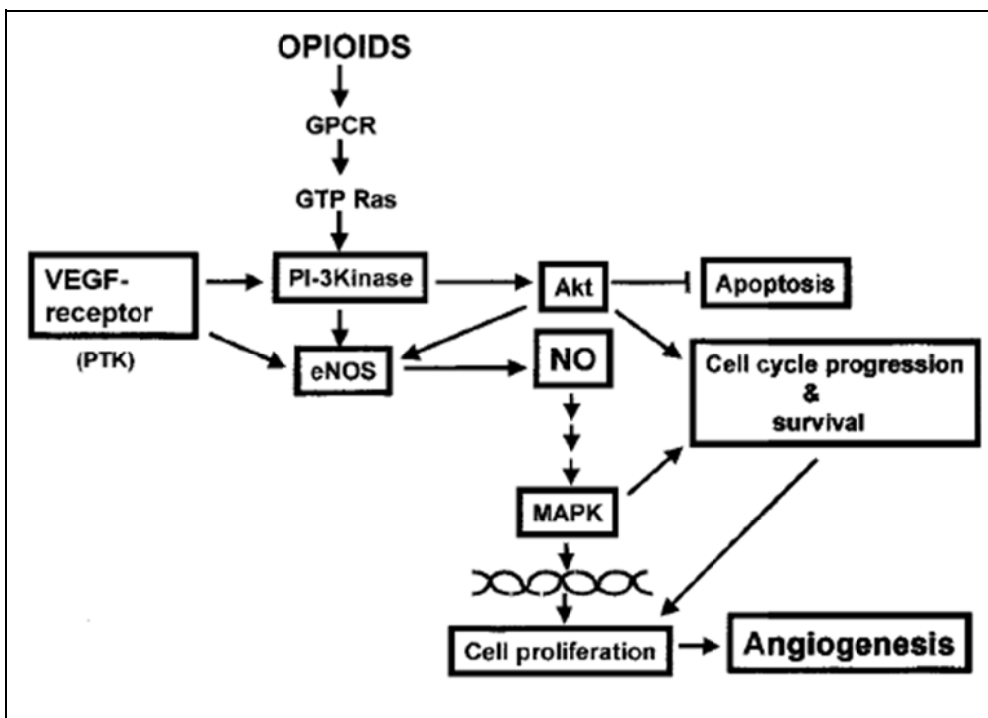
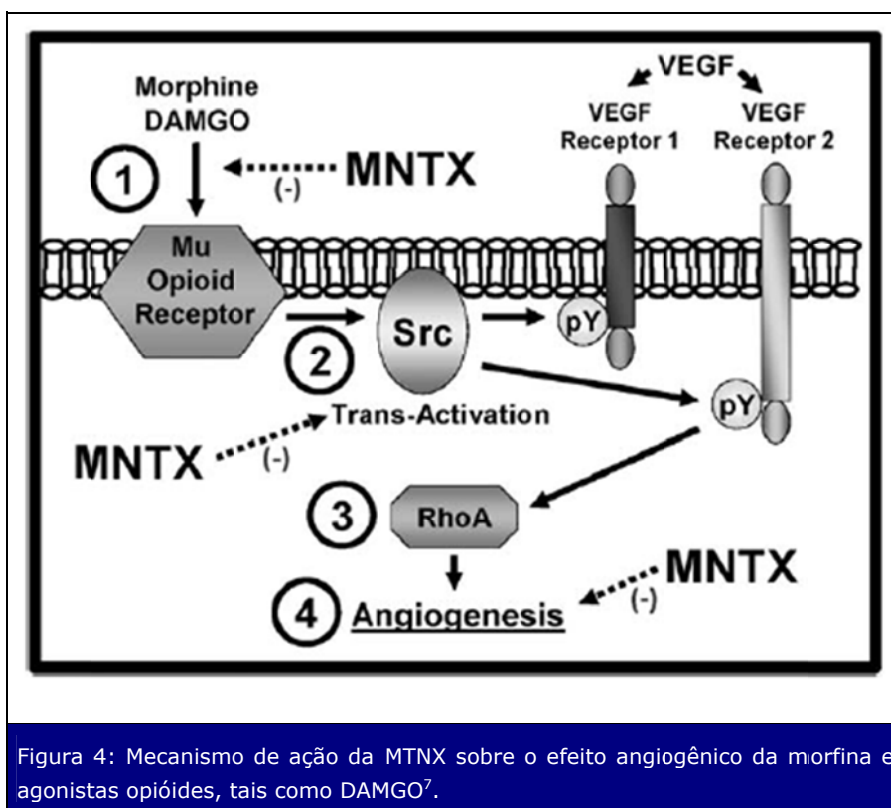


Figura 3: A ação dos opióides em células endoteliais<sup>3</sup>. A Mph age via GPCRs (receptores acoplados à proteína G sensíveis à PTX) e NO para ativar a fosforilação de MAPK/ERK, uma via de sinalização crítica na sobrevivência endotelial e angiogênese, e indução da proliferação, assim como ativa sinal de sobrevivência por estimulação da fosforilação de AKT e aumento da proteína ciclina D1.

Inúmeros outros mecanismos têm sido apontados no desencadeamento da angiogênese, tais como Src (proteínas quinases não receptoras). Determinados receptores acoplados à proteína G, inclusive o receptor S1P (receptor da esfingosina-1, importante para migração e adesão dos linfócitos), podem transativar os receptores de VEGF através da ativação de Src<sup>(7)</sup>.

A angiogênese conta, também, com a colaboração de uma importante molécula de sinalização, a pequena proteína G Rhoa, que é convertida da sua forma inativa para a ativa por via catalítica de determinados fatores específicos (RhoGEFs, Rho Guanine Nucleotide Exchange Factors)<sup>7</sup>. Alguns outros trabalhos demonstram que Rhoa parece estar regulando a angiogênese induzida por VEGF<sup>8</sup>. Com esses resultados, foi proposto um modelo em que o opióide induz a transativação de receptores de VEGF dependente de Src (fosforilação da tirosina) e à ativação de Rhoa resultando em um aumento da proliferação e migração de células microvasculares endoteliais. No entanto, a metilnaltrexona foi capaz de inibir tanto a fosforilação da tirosina dos receptores de VEGF mediada por VEGF quanto por opióides, assim como a ativação de Rhoa e angiogênese<sup>7</sup>, como esquematizado na figura 4.



É inegável que os estudos mostrados acima são relevantes, porém ainda não são suficientes para que haja mudanças drásticas nos protocolos de tratamentos de dor no câncer, onde convencionalmente são adotados os opióides. Sobretudo se considerarmos que a utilização da Mph nas dores oncológicas é fundamental para os cuidados paliativos, sendo inevitável a reflexão de que Morfeu, o deus dos sonhos, além de trazer alento aos “condenados”, é também dotado de uma enorme compaixão, abreviando o encontro final daqueles que dependem do seu poder para o alívio de suas dores terminais.

#### Referências bibliográficas

1. Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. UNIFESP. Disponível em < [http://www.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/folhetos/opio\\_.htm](http://www.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/folhetos/opio_.htm)>. Acesso em: 03 mar. 2010, 08:07:14.
2. Carmeliet P., *Angiogenesis in life, disease and medicine*. Nature. 2005 Dec 15; 438(7070):932-6. Review.
3. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, Hebbel RP. *Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth*. Cancer Res. 2002 Aug 1;62(15):4491-8.
4. Roux, P. P.; Blenis, J. *ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions*. Microbiology and molecular biology reviews, 68 (2): 320-344, 2004. Review.
5. Polakiewicz, R. D., Schieferl, S. M., Dorner, L. F., Kansra, V., and Comb, M. J. *A mitogen-activated protein kinase pathway is required for mu-opioid receptor desensitization*. J. Biol. Chem., 273: 12402-12406, 1998.
6. Blume-Jensen, P., and Hunter, T. *Oncogenic kinase signalling*. Nature (Lond.), 411: 355-365, 2001.

7. Singleton PA, Lingen MW, Fekete MJ, Garcia JG, Moss J. *Methylnaltrexone inhibits opiate and VEGF-induced angiogenesis: role of receptor transactivation*. *Microvasc Res.* 20; 72 (1-2): 3-11. 2006.
  8. van Nieuw Amerongen, G.P., Koolwijk, P., Versteilen, A., van Hinsbergh, V.W.M., *Involvement of RhoA/Rho kinase signaling in VEGF-induced endothelial cell migration and angiogenesis in vitro*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23, 211–217. 2003.
- 

\* Farmacêutico Industrial, Mestrando do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP