

Receptores opioides até o contexto atual*

Opioid receptors to date

Rodrigo Tomazini Martins¹, Daniel Benzecry de Almeida², Felipe Marques do Rego Monteiro³, Pedro André Kowacs⁴, Ricardo Ramina⁵

* Recebido do Grupo da Dor, Instituto de Neurologia de Curitiba. Curitiba, PR.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Devido à finalidade do ambulatório e os fármacos utilizados rotineiramente, o objetivo deste estudo foi rever e atualizar os conhecimentos sobre os receptores opioides e como complemento de estudo após palestra apresentada aos integrantes da equipe.

CONTEÚDO: Foram revisados desde os aspectos históricos até os conhecimentos mais recentes sobre receptores opioides, descritos seus subtipos e mecanismos de ação. Para tal, foram consultadas referências indexadas pelo Pubmed.

CONCLUSÃO: Com os dados presentes na literatura atual, concluiu-se que ainda existe muito a ser pesquisado sobre o tópico, visando medicações mais seguras e novas técnicas biomoleculares ainda são necessárias.

Descritores: Antagonistas opioides, História da medicina, Morfina, Opioides, Ópio, Papoula, Receptores de morfina, Receptores opioides.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Due to the objective of the outpatient setting and to routinely used

1. Residente de Neurologia no Instituto de Neurologia de Curitiba. Curitiba, PR, Brasil.
2. Neurocirurgião e Chefe do Serviço de Dor no Instituto de Neurologia de Curitiba. Curitiba, PR, Brasil.
3. Residente de Neurocirurgia no Instituto de Neurologia de Curitiba. Curitiba, PR, Brasil.
4. Neurologista e Chefe do Serviço de Neurologia no Instituto de Neurologia de Curitiba. Curitiba, PR, Brasil.
5. Neurocirurgião e Chefe do Serviço de Neurocirurgia no Instituto de Neurologia de Curitiba. Curitiba, PR, Brasil.

Endereço para correspondência:
Dr. Rodrigo Tomazini Martins
Instituto de Neurologia de Curitiba
Rua Jeremias Maciel Perreto, 300
81210-310 Curitiba, PR
E-mail: rodrigom@inc-neuro.com.br

drugs, this study aimed at reviewing and updating the knowledge about opioid receptors and worked as a study complement after a lecture presented to team members.

CONTENTS: We have reviewed from historical aspects to most recent developments about opioid receptors, in addition to describing subtypes and action mechanisms. For such, Pubmed-indexed references were queried.

CONCLUSION: After reviewing current literature data, we have concluded that there is still a lot to be researched about the topic, aiming at safer drugs, and new biomolecular techniques are still needed.

Keywords: History of medicine, Morphine, Morphine receptors, Opioid antagonists, Opioid receptors, Opioids, Opium, Poppy.

INTRODUÇÃO

Desde os tempos remotos, o ópio já vinha sendo utilizado nas diversas culturas, tanto como componente de fórmulas terapêuticas como também com finalidade recreativa. Com os avanços de técnicas biomoleculares e o consequente descobrimento de receptores opioides, houve maior compreensão de seus efeitos e a possibilidade da síntese de novos derivados, tendo grande impacto sobre a população, pela possibilidade de tratar a dor de forma sem precedentes. A identificação dos receptores opioides em laboratório muito contribuiu para essa evolução, sendo o enfoque atual de diversas pesquisas para o descobrimento de novos receptores e seus subtipos, na esperança de compreender os diversos efeitos terapêuticos e colaterais dessa classe medicamentosa, visa permitir a criação de fármacos mais específicos e de melhor tolerabilidade.

OPIOIDES: ASPECTOS HISTÓRICOS

O ópio é conhecido desde a antiguidade, e tem sido usado pelo homem muito provavelmente antes da

história escrita. Existem imagens arqueológicas que sugerem o seu emprego nas culturas sumérias. Além disso, diversos estudos demonstram que a maioria dos povos antigos já conhecia e utilizava esta substância, incluindo os assírios, árabes, egípcios, gregos, romanos, chineses e persas.

Desde 3400 a.C. a papoula parece ter sido cultivada na baixa Mesopotâmia. Os Sumérios se referem a ela como *Hul Gil*, a “planta da alegria” e eles logo ensinariam aos assírios os efeitos eufóricos deste extrato vegetal. Essa arte seria repassada para os babilônios, que por sua vez, passariam seu conhecimento aos egípcios¹⁻³.

Em 1300 a.C. na capital de Tebas, os egípcios começaram o cultivo de ópio *thebaicum*. O comércio de ópio floresce durante o reinado de Tutmés IV, Akhenaton e Tutankhamon. A rota de comércio incluía os fenícios, que transportariam o item para o Mar Mediterrâneo e Europa^{1,4}.

Hipócrates, em 460 a.C., rejeitou os atributos mágicos do ópio, mas concordou que era útil como um narcótico. Em 330 a.C. Alexandre, o Grande, introduziu o ópio para o povo da Pérsia e da Índia. Os hinos religiosos hindus (Vedas) já citavam os poderes do ópio. Vários textos médicos antigos, tais como os descritos por Avicena e Galeno revelavam seu uso como analgésico potente¹⁻³.

O ópio *thebaicum*, é introduzido pela primeira vez na China por comerciantes árabes em 400 d.C.. No século XII, antigos tratados médicos indianos como *Sarang-dhar Samhita* descreve o uso de ópio para diarreia e disfunções sexuais.

Por volta de 1500, os portugueses iniciam o hábito de fumar ópio. Os efeitos eram instantâneos. Um século após, moradores da Pérsia e da Índia começam a comer e beber misturas de ópio com finalidade recreativa.

No início do século XVI, o ópio é reintroduzido na literatura médica europeia por Paracelsus como láudano: um composto de ópio, sucos cítricos e quintessência de ouro. Denominadas de pílulas pretas ou “Pedras da Imortalidade”, eram feitas de *thebaicum*, sendo receitas como analgésicos^{1-3,5}.

Em 1680, o botânico inglês, Thomas Sydenham, após estudar as variedades da papoula, introduz o *Laudanum Sydenham*, um composto de ópio, vinho de cerejas e ervas, recomendando-o como poderoso analgésico e antidiarreico e cita: “de todos os remédios que o poderoso Deus favoreceu a dar ao homem para aliviar seus sofrimentos, nenhum é tão universal e eficaz como o ópio”^{1,2,5}.

Na metade do século XVIII, Lineu, discípulo de Paracelsus foi o primeiro a classificar a papoula, *Papaver som-*

niferum – “indutor de sono”. A sua extração é feita pelo seu látex, retirado por pequenas escarificações em suas flores ainda verdes, de onde sai um líquido leitoso. As variedades mais tradicionais contém neste sumo até 10% de alcaloides medicinais, em especial, a morfina, além de outras substâncias como a tebaína, a codeína, a papaverina e a noscapina, identificadas anos mais tarde^{1,2,6}. Em 1803, Friedrich Sertürner, na Alemanha, descobriu o ingrediente ativo do ópio, dissolvendo-o em ácido, em seguida, neutralizando-o com amônia. O resultado: um alcaloide - *principium somniferum* ou morfina. Alguns anos mais tarde, em 1827, a companhia Merck & Co, na Alemanha, começa a produção comercial de morfina. Em 1843, Alexander Wood, de Edimburgo, na Escócia, descobre nova forma de administrar a morfina, pela aplicação através de uma seringa. Seus efeitos são instantâneos e três vezes mais potentes^{1,2}.

Charles Romley A. Wright, pesquisador inglês, em 1874, foi o primeiro a sintetizar a heroína, ou diacetilmorfina, pela fervura da morfina. No início do século XIX, em várias revistas médicas, os médicos discutem os efeitos colaterais do uso de heroína e os sintomas de abstinência^{1,2}.

Atualmente, a Austrália, a Turquia e a Índia são os maiores produtores de ópio para fins medicinais.

OS RECEPTORES

Desde a metade do século XX, existia o conceito da provável existência de estruturas celulares que reconhecessem as diversas moléculas, permitindo assim a sua ativação. Essas estruturas, denominadas receptores, demonstravam alto grau de especificidade para cada substância. No entanto, somente com o desenvolvimento de modernas técnicas de biologia molecular seria possível conhecer os seus detalhes.

Na década de 1940, os primeiros antagonistas opioides surgiram: a naloxona e posteriormente a naltrexona. Ainda nesse período foi desenvolvido o primeiro opioide sintético: a meperidina^{3,7}.

O interesse nesta área aumentou ainda mais com o franco investimento do governo americano, em especial na era Nixon, o qual declarou Guerra contra a Heroína, estimulando a criação de centros de pesquisa sobre os opioides⁷.

Em meados da década de 1960, Paul Janssen sintetizou pela primeira vez o fentanil em seu laboratório e, nos anos 1970, foram isolados e purificados os primeiros polipeptídeos endógenos (encefalinas e β -endorfinas)⁸.

O estudo pioneiro de Candace Pert e Solomon Snyder,

publicado em março de 1973 demonstrou a existência de receptores específicos da naloxona no cérebro de mamíferos e no intestino de cobaias^{7,9}.

Um ano após esta descoberta, em maio de 1974, vários pesquisadores de diversos centros se reuniram em Boston, no *Neuroscience Research Program*. Foram discutidos temas como: detalhes sobre a ligação dos receptores opioides e as primeiras publicações sobre os opioides endógenos⁷.

Os estudos farmacológicos da nalorfina em seres humanos demonstravam um resultado interessante. Em doses pequenas, esta substância antagonizava os efeitos analgésicos da morfina. Porém em doses maiores, o efeito analgésico retornava. Com esse achado, ficava aparente a existência de mais de um receptor para explicar esta dualidade¹⁰.

A importância dos opioides tem papel marcante na analgesia e a imagem da papoula do ópio aparece em símbolos tradicionais de entidades médicas, tais como o *Royal College of Anaesthetists*.

Por convenção, denominam-se opiáceo a todas as substâncias de origem natural, presentes no ópio da papoula, enquanto que, os opioides seriam todas as moléculas, naturais ou sintéticas, que tenham ação em seus receptores específicos¹¹.

Outras papoulas, em especial a *Papaver bracteatum* e a *Papaver orientale* são ricas em tebaína e servem para a produção de hidromorfona, hidrocodona e outros opioides sintéticos.

Por meio de pesquisas com preparados de íleo de roedores foi possível identificar três receptores da classe dos opioides e foram nomeados com letras gregas de acordo com a correspondente inicial de cada substância específica utilizada para estimulá-lo¹². Com isso, foi denominado receptor μ (mu) ao receptor ativado pela morfina; κ (kappa) àquele responsivo a cetociclazocina e; σ (sigma) pela substância SKF 10047. Esta última mais tarde viria a ser provada como não sendo da classe dos receptores opioides. Os efeitos psicomiméticos descritos relacionados à fenciclidina, que a princípio pareciam ser relacionados aos receptores sigma foram posteriormente reanalisados, chegando-se a conclusão de que seriam, na verdade, decorrentes de bloqueio de receptores glutamatérgicos do tipo NMDA. Da mesma maneira, estudos subsequentes falharam em demonstrar a existência do receptor do tipo sigma^{3,9}.

Na década de 1980, outro grupo de polipeptídeos endógenos foi identificado e foram chamados de dinorfinas. Esses peptídeos derivam de precursores maiores que em mamíferos são: a proencefalina A, a prodinorfina e a proopiomelanocortina³.

Mais tarde, Kosterlitz e col.¹³ utilizando-se de ratos *vas deferens* determinou um novo tipo de receptor e, seguindo a mesma regra de nomenclatura, denominou δ (delta), com isso, perfazendo novamente um total de três receptores opioides^{3,9}.

O receptor δ foi o primeiro a ser clonado em laboratório. Possui como agentes agonistas principais a encefalina (deltorfina) cuja seletividade é baixa, mas possui alta afinidade, e também o SIOM, derivado da naltrexona, mais seletivo e potente. Antagonizando tal substância, encontra-se o naltrindol, também derivado da naltrexona, sendo este, o primeiro a ser sintetizado em laboratório¹³.

Nos receptores κ , o primeiro agonista identificado foi a cetociclazocina e como antagonista possui a nor-binaltorfina, de potente ação. Por fim, nos receptores μ , teve como primeiro agonista identificado a morfina, e como antagonista, a naloxona¹⁴.

De acordo com o subtipo dos receptores e sua localização no sistema nervoso, algumas ações são bem definidas. Os receptores δ são responsáveis primariamente pela analgesia, mas também por modular funções cognitivas e de dependência física. São localizados nos núcleos pontinos, amígdalas, bulbo olfatório, córtex cerebral profundo e nos neurônios sensitivos periféricos¹⁵.

Cabem aos receptores κ as funções de nocicepção, termorregulação, controle de diurese e secreção neuroendócrina. Estão localizados no hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal, substância gelatinosa na medula espinhal, além de neurônios sensitivos periféricos¹⁵.

Quanto aos receptores μ , estes regulam funções como a nocicepção, o ciclo respiratório e o trânsito intestinal, estando localizados nas lâminas III e V do córtex cerebral, no tálamo, substância cinzenta periaquedutal, substância gelatinosa e trato gastrintestinal¹⁵.

Em humanos, os genes que codificam a transcrição destes receptores estão localizados da seguinte maneira: no cromossomo 1 para os receptores δ , no braço longo do cromossomo 8 para os receptores κ e por fim os receptores μ são codificados pelo cromossomo 3¹⁵.

Estes receptores, na membrana celular, são acoplados à proteína G. Quando estimulados por um fármaco opioide, ocorre a inibição da enzima adenilato ciclase, reduzindo o nível intracelular de adenosil monofosfato cíclico. Com isso há o fechamento dos canais de cálcio voltagem dependentes nas terminações pré-sinápticas, reduzindo a liberação de neurotransmissores e ainda a ativação dos receptores, porém não os canais de K^+ na membrana pós-sináptica. Isso causa uma hiperpolarização desse neurônio, bloqueando parcialmente a transmissão do estímulo doloroso¹⁶.

Existe uma proposta defendida por biólogos moleculares de mudança na nomenclatura dos receptores δ , κ e μ , os quais foram estabelecidos por farmacologistas. Por esta proposta, os receptores passariam a serem chamados de DOR, KOR e MOR (delta, kappa e mu respectivamente). No entanto, tal nomenclatura ainda continuou sendo fonte de controvérsias. Por fim, a *International Union of Pharmacologists* (IUPHAR) definiu uma nova nomenclatura de acordo com a sequência histórica de clonagem dos receptores. Denominou-se que os receptores seriam nomeados por OP, seguidos de um número subscrito referente a ordem cronológica de clonagem e, quando necessário, uma letra a seguir para os subtipos. Sendo assim os receptores DOP passaram a ser denominados OP_1 , KOP seriam descritos como OP_2 e assim sucessivamente^{9,15}.

Em estudos de atividade com radioligantes, foi determinada a presença de dois subtipos de receptores μ . O receptor μ_1 tem o sítio de ligação sensível à naloxonazina e os receptores μ_2 são seletivos para morfina¹⁷.

Dois antagonistas dos receptores δ foram comparados, o naltrindol e a encefalina. O subtipo δ_1 foi designado ao local onde o naltrindol bloqueou os efeitos da deltanorfina e δ_2 , o local onde uma encefalina (DALCE) bloqueou seletivamente a ação de outra encefalina (DPDPE)¹⁸.

A presença de dois subtipos de receptores κ foi demonstrada utilizando-se de cetociclazocina radiomarcada. Determinou-se de subtipo κ_1 o local sensível a substância U50,488H, enquanto que o κ_2 acabou por ser considerado um dímero do receptor κ_1 . Dentre os receptores κ_1 , há outra subdivisão, sendo categorizada de acordo com a afinidade do receptor pela dinorfina. Com isso, designou-se κ_{1a} o de menor afinidade e κ_{1b} o de maior afinidade. O subtipo κ_3 decorreu de estudos com uma solução contendo agonista e antagonista (naloxona benzoil-hidrazona), determinando o local onde esta teria ação antagonista à morfina¹⁹.

Novos subtipos de receptores têm sido estudados, determinando que os receptores ϵ (épsilon) têm sua localização em linfócitos e tem alta afinidade por β -endorfina²⁰. Outro subtipo, denominado ζ (zeta), está presente nas células da pele, córnea e cérebro, sendo seletivos para met-encefalina. São relacionados ao crescimento de algumas células tumorais²¹.

Ainda outros subtipos de receptores são descritos como o: ι (iota), cuja encefalina apresenta alta afinidade, estando presente no íleo de coelhos e; λ (lambda) com afinidade por epoximorfina, sendo encontrado em preparados frescos de membranas celulares de ratos²².

CONCLUSÃO

No futuro, maiores avanços nas técnicas de biologia molecular e isolamento de DNA complementar trarão, provavelmente, novos conhecimentos e uma melhor compreensão e identificação dos receptores opioides, incluindo suas ações.

REFERÊNCIAS

1. Wright AD. The history of opium. *Trans Stud Coll Physicians Phila* 1961;29(1):22-7.
2. Baraka A. Historical aspects of opium. *Middle East J Anaesthesiol* 1982;6(5):289-302.
3. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;15;90(12):5391-3.
4. Schiff PL Jr. Opium and Its Alkaloids. *Am J Pharm Educ* 2002;66(2):186-94.
5. Smale R. Addiction and creativity: from laudanum to recreational drugs. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2001;8(5):459-63.
6. Frick S, Kramell R, Schmidt J, et al. Comparative qualitative and quantitative determination of alkaloids in narcotic and condiment *Papaver somniferum* cultivars. *J Nat Prod* 2005;68(5):666-73.
7. Snyder SH, Pasternak GW. Historical review: opioid receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24(4):198-205.
8. Pasternak GW, Simantov R, Snyder SH. Characterization of an endogenous morphine-like factor (enkephalin) in mammalian brain. *Mol Pharmacol* 1976;12(3):504-13.
9. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973;9;179(4077):1011-4.
10. Lasagna L, Beecher HK. The analgesic effectiveness of nalorphine and nalorphine-morphine combinations in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1954;112(3):356-63.
11. Posso IP, Oliveira JO Jr. Os opioides e a legislação. *Rev Dor* 2009;10(4):355-69.
12. Martin WR, Eades CG, Thompson JA, et al. The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1976;197(3):517-32.
13. Kosterlitz HW, Lord JA, Paterson SJ, et al. Effects of changes in the structure of enkephalins and of narcotic analgesic drugs on their interactions with mu- and delta-receptors. *Br J Pharmacol* 1980;68(2):333-42.
14. Emmerson PJ, Liu MR, Woods JH, et al. Binding affinity and selectivity of opioids at mu, delta and kappa receptors in monkey brain membranes. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;271(3):1630-7.

15. Dhawan BN, Cesselin F, Raghubir R, et al. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev* 1996;48(4):567-92.
 16. Jordan BA, Devi LA. G-protein-coupled receptor heterodimerization modulates receptor function. *Nature* 1999;Jun 17;399(6737):697-700.
 17. Wolozin BL, Pasternak GW. Classification of multiple morphine and enkephalin binding sites in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78(10):6181-5.
 18. Jiang Q, Takemori AE, Porreca F, et al. Differential antagonism of opioid delta antinociception by [D-Ala²,Leu⁵,Cys⁶]enkephalin and naltrindole 5'-isothiocyanate: evidence for delta receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;257(3):1069-75.
 19. Zukin RS, Eghbali M, Olive D, et al. Characterization and visualization of rat and guinea pig brain kappa opioid receptors: evidence for kappa 1 and kappa 2 opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85(11):4061-5.
 20. Hazum E, Chang KJ, Cuatrecasas P. Specific nonopioid receptors for beta-endorphin. *Science* 1979;205(4410):1033-5.
 21. Zagon IS, Wu Y, McLaughlin PJ. The opioid growth factor, [Met⁵]-enkephalin, and the zeta opioid receptor are present in human and mouse skin and tonically act to inhibit DNA synthesis in the epidermis. *J Invest Dermatol* 1996;106(3):490-7.
 22. Southwell BR. Localization of protein kinase C theta immunoreactivity to interstitial cells of Cajal in guinea-pig gastrointestinal tract. *Gastroenterol Motil* 2003;15(2):139-47.
- Apresentado em 27 de dezembro de 2011
Aceito para publicação em 27 de fevereiro de 2012.