

Receptores opióides

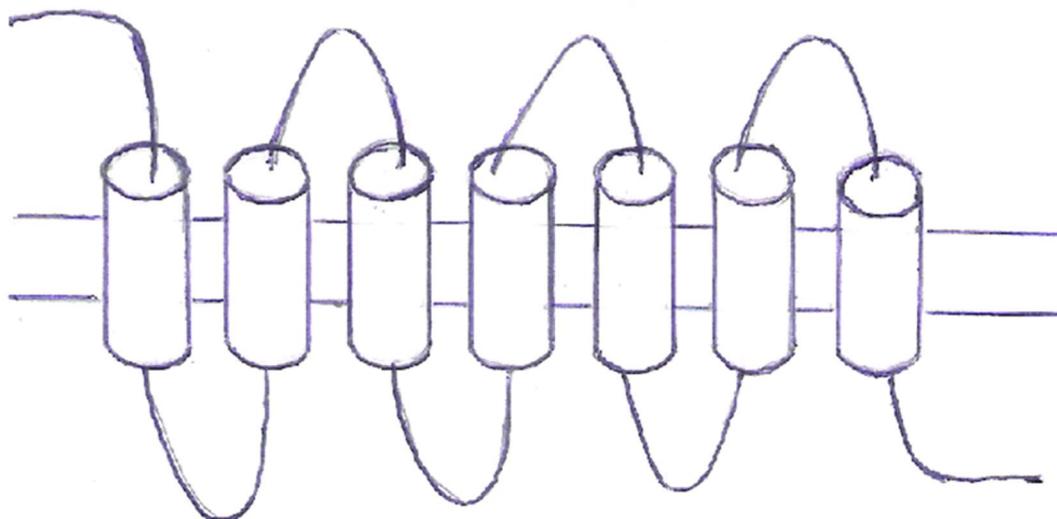
Introdução

O ópio e os seus derivados são usados há séculos, tanto como medicamentos ou de forma recreativa. Achados de sementes da papoila do ópio fossilizadas com cerca de 30 000 anos sugerem que o homem de Neandertal já usava o ópio [1]. Em 1799, Friedrich Serturmer descobriu o ingrediente activo principal do ópio, a que chamou morfina. A morfina e outros opióides actuam num sistema opioidérgico endógeno, que não está apenas envolvido na dor, mas também participa na modulação da função gastrointestinal, endócrina e autonómica, assim como tem um papel possível na cognição [1].

A existência de receptores opióides foi proposta pela primeira vez em 1954 por Beckett e Casy baseados nos seus estudos das relações estrutura/actividade para a antinocicepção numa série de opióides sintéticos [2]. Foram identificados vários subtipos de receptores opióides em localizações anatómicas diferentes e perfis farmacológicos que foram usados para os designar, como morfina (*mu*), cetociclazocina (*kapa*) e canal deferente (*delta*) [1]. Foi recentemente incluído outro receptor designado receptor do peptídeo nociceptina orfanina FQ (N/OFQ). A nomenclatura dos receptores opióides tem mudado, mas actualmente a International Union of Pharmacology (IUPHAR) recomenda o uso de MOP (*mu*), KOP (*kapa*), DOP (*delta*) e NOP para o receptor peptídeo nociceptina orfanina [2]. Todos eles são receptores acoplados à proteína G que compartilham uma topologia semelhante transmembranar de sete hélices (Figura 1) [1]. Foram considerados outros subtipos de receptores, como o sigma, mas foram descartados com base na falta de sensibilidade à naloxona. O receptor NOP apresenta diferenças funcionais com os outros receptores opióides, como a afinidade negligível com a naloxona, mas tem semelhanças estruturais, por isso a IUPHAR sugeriu que este receptor seja considerado um ramo não opióide da família de receptores opióides [2].

A activação dos receptores opióides leva ao fecho dos canais do cálcio sensíveis à voltagem, à estimulação do efluxo de potássio que levam a hiperpolarização e à produção reduzida de monofosfato cíclico de adenosina pela inibição da adenilciclase. Isto tudo resulta na redução da excitabilidade das células neuronais que conduz à redução da transmissão de impulsos nervosos e à inibição da libertação de neurotransmissores [1].

Figura 1. Receptor acoplado à proteína G transmembranar de 7 hélices (baseado na ref. 1)



Subtipos dos receptores opióides

MOP

O receptor MOP foi identificado em várias espécies de vertebrados e a sua evolução sugere um vector evolucionário de aumento da função do receptor opióide. Essa pressão selectiva do MOP que subjaz à sua rápida adaptação é similar em todas as espécies de vertebrados [3]. É importante notar que a maioria dos opióides usados na clínica têm como alvo o receptor MOP e que os opióides mais potentes usados na clínica são selectivos para este receptor [3]. Assim o receptor MOP é o mais importante receptor porque a maioria dos fármacos usados clinicamente actuam através dele [4]. O receptor MOP localiza-se no SNC em áreas envolvidas nas funções sensoriais e motoras,

nomeadamente nas regiões relacionadas com a integração e a percepção desses sentidos como o córtex cerebral e a amígdala, que faz parte do sistema límbico [5]. A mais alta densidade destes receptores encontra-se nos núcleos putamen e caudado (dos gânglios basais). Os receptores MOP localizam-se pressinápticamente nos neurónios aferentes primários nos cornos dorsais de medula onde inibem a libertação de glutamato e conseqüentemente a transmissão dos estímulos nociceptivos pelas fibras C e A δ [5].

A substância cinzenta paraquedutal (SCP) é uma área do mesencéfalo envolvida no controlo central da transmissão nociceptiva. O fluxo eferente da SCP desce para a medula espinal onde actua inibindo a transmissão nociceptiva nas fibras aferentes, conhecido como a via de controlo inibitória descendente. Em repouso o fluxo eferente da SCP é contido pela acção do ácido γ -aminobutírico (GABA), que é o transmissor inibitório principal no cérebro, impedindo a neurotransmissão através das membranas celulares hiperpolarizadas, reduzindo o fluxo antinociceptivo da SCP. Há uma alta densidade de receptores MOP na SCP e propôs-se que a analgesia de alguns opióides resulta do bloqueio da actividade inibitória da GABA em repouso nesta região. Ao bloquear o efeito inibitório do GABA remove o seu bloqueio tónico e estimula o fluxo antinociceptivo para a medula [5].

Os efeitos desejáveis e indesejáveis da morfina devem-se à sua acção no receptor MOP. Os efeitos indesejáveis principais que resultam do uso dos agonistas MOP são: a depressão respiratória pela redução da sensibilidade dos quimiorreceptores à hipercapnia; inibição das secreções e do peristaltismo causando obstipação; efeitos predominantemente inibidores do sistema cardiovascular, termorregulação, secreção hormonal e função imune [5].

Os efeitos analgésicos dos opióides são provocados pela activação central dos receptores opióides enquanto os efeitos indesejáveis são regulados pela activação dos receptores localizados periféricamente [5].

DOP

Os ligantes endógenos deste receptor são as encefalinas [2]. O receptor DOP tem uma distribuição mais restrita em relação aos outros receptores. As maiores densidades destes receptores encontram-se no bulbo olfativo, córtex cerebral, núcleo accumbens e núcleos putamen e caudado. Os receptores DOP estão localizados pressinápticamente nos aferentes primários, onde inibem a libertação do neurotransmissor. Através de localizações espinais e supraespinais, o receptor está envolvido nas acções antinociceptivas/analgésicas de alguns opióides. O agonismo do receptor DOP também reduz a motilidade gastrointestinal e causa depressão respiratória [5]. Além destes efeitos os receptores DOP podem ter um papel no humor, no comportamento e na regulação cardiovascular [2]. No entanto, há ainda muita incerteza quanto à distribuição dos receptores DOP e do seu modo de funcionamento [6].

KOP

As dinorfinas A e B e a α -neoendorfina parecem ser os ligantes endógenos do receptor KOP [2]. A activação do receptor KOP produz aumento do débito urinário, sedação, disforia, mas não causa depressão respiratória. Os efeitos indesejados dos agonistas do receptor KOP têm limitado o seu uso clínico [4]. Os receptores KOP têm sido implicados na regulação da nocicepção, da alimentação, das funções neuroendócrinas e do sistema imunitário [2].

NOP

Actualmente, o único ligante endógeno do receptor NOP é o próprio N/ORF. Os opióides e os antagonistas dos receptores opióides não têm afinidade significativa com este receptor [2]. Encontra-se extensamente distribuído no sistema nervoso central, nos cornos dorsais da medula e nas células do sistema imunitário, o que sugere que tenha um papel em muitas funções incluindo os comportamentos motor e agressivos, o reforço e a recompensa, nocicepção, na resposta ao *stress* e no controlo das funções autonómica e imunitária [2].

Subtipos dos receptores opióides

A variação de eficácia de efeitos analgésicos, de efeitos indesejáveis e a tolerância cruzada incompleta, justificando a eficiência da mudança (rotação) de opióides em alguns casos suscita questões sobre o mecanismo de acção dos opióides, sobretudo se um único receptor μ poderia mediar essas diferentes acções [4].

Há uma grande quantidade de dados farmacológicos a favor da existência de múltiplos subtipos de receptores opióides. Vários grupos classificaram o receptor μ em μ_{1-3} , o receptor δ em δ_{1-2} e o receptor κ em κ_{1-3} . Particularmente importante seriam as indicações de o μ_1 produziria analgesia e o μ_2 depressão respiratória [7]. No entanto, depois da identificação dos receptores opióides primários por clonagem e o uso dessa informação para produzir animais *knockout*, não há provas da existência desses subtipos de receptores. Na realidade, a exclusão de um único gene (e, portanto, do receptor) resulta na perda de todas as funções ligadas a esse receptor. Por exemplo, no caso da exclusão do MOP, perde-se tanto a analgesia como a depressão respiratória. Portanto, a subclassificação dos receptores opióides não é correcta.

Como conciliar então os dados farmacológicos com os dados moleculares? Pode haver erros de classificação como, por exemplo, o κ_3 é provavelmente NOP. Outras possibilidades existem como o processamento alternativo (*splicing*) de um produto de um gene comum, dimerização do receptor, interacção de um produto do gene com outras moléculas receptores ou de sinalização ou a combinações destas hipóteses [7]. Resumindo, actualmente não há dados que apoiem a existência de subtipos dos receptores opióides MOP/DOP/KOP/NOP.

Referências

1. McDonald J, Lambert DG. Opioid receptors. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain 2005;5:22-25.

2. Opioid receptors: introduction.

<https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyIntroductionForward?familyId=50> (acedido em 22/07/2020)

3. Stevens CW. The evolution of vertebrate opioid receptors. *Front Biosci* 2009;14:1247–1269.

4. Pasternak G, Pan YX. Mu opioid receptors in pain management. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2011;49:21-25.

5. McDonald J, Lambert DG. Opioid receptors. *BJA Education* 2015;15:219–224.

6. Quirion B, Bergeron F, Blais V, Gendron L. The delta-opioid receptor; a target for the treatment of pain. *Front Mol Neurosci* 2020;13:52.

7. Dietis N, Rowbotham DJ, Lambert DG. Opioid receptor subtypes: fact or artifact? *Br J Anaesth* 2011;107:8–18.