

Modulação do receptor μ opióide por NMDA

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

O receptor glutamatérgico NMDA está relacionado a mecanismos de persistência e cronificação da dor. Este receptor é um receptor iônico de abertura lenta, prolongada e sustentada. Fármacos opióides são o tratamento de escolha para qualquer tipo de dor, mas em processos de dor crônica e persistente, não exercem tanta eficácia quanto em outras situações, mesmo se administrados em altas doses. Nesse contexto, fármacos bloqueadores do NMDA, como a memantina, potencializam a ação de opióides e trazem analgesia eficaz ao paciente. Esses dados levam a pensar, portanto, que existe uma relação entre esses dois receptores. De fato, essa relação já tem sido discutida na literatura e foi mostrada de uma maneira bem completa em um estudo publicado recentemente. Os autores mostraram que a administração aguda de opióides já é suficiente para aumentar a atividade e a corrente do receptor NMDA. Foi encontrada uma interessante co-localização de receptores μ e NMDA em vários locais do sistema nervoso, especialmente na substância cinzenta periaquedutal (PAG), formando heterodímeros. Uma vez administrada a morfina, acontece o desacoplamento do heterodímero, liberando NMDA para ser ativado, que com sua corrente excitatória, reduz o efeito da estimulação inibitória hiperpolarizante da morfina. Essa ação se dá basicamente pela cascata descrita abaixo: A morfina age em receptores opióides acoplados a proteína G - através da ativação da via PI3K/Akt, nNOS - há o aumento da produção de NO - NO promove a liberação de zinco - zinco recruta PKC γ e Raf 1 até a extremidade C terminal do receptor opióide, além de ativar GRK2/3. Essa ativação de quinases promove quatro ações: Promoção da separação do complexo NMDA- μ , liberando NMDA; Ativação Src e

ERK 1/2 que aumentam as correntes de cálcio sustentadas de NMDA; Internalização de receptores μ opioides; Impedimento da ligação do complexo inibitório cálcio-calmodulina à NMDA, favorecendo sua ativação. Todo esse processo surge a partir de três horas após a administração intra-cérebro ventricular de morfina e é sugerida como um dos mecanismos que leva a rápida tolerância de opioides. É claro que existem outros caminhos pelos quais a tolerância a opioides se desenvolve, mas já podemos pensar no receptor NMDA como alvo importante da modulação desse processo. Referência: Rodríguez-Muñoz M, Sánchez-Blázquez P, Vicente-Sánchez A, Berrocoso E, Garzón J. The Mu-Opioid Receptor and the NMDA Receptor Associate in PAG Neurons: Implications in Pain Control. *Neuropsychopharmacology*. 2011. [Epub ahead of print]

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/modulacao-do-receptor-opioide-por-nmda · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line.
Reprodução permitida mediante citação da fonte.