

Morfina induz neuroinflamação por ativar o TLR4

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

Os opioides (ex. morfina), em paralelo aos seus efeitos analgésicos, podem induzir processos neuroinflamatórios no sistema nervoso central. Estes processos têm sido relacionados com a supressão dos efeitos analgésicos e com a tolerância (1). Diversos estudos têm sugerido que a neuroinflamação induzida por opioides pode ocorrer por uma via alternativa à ativação dos receptores opioides clássicos, sendo dependente da ativação de receptores ligados à imunidade inata e liberação de citocinas (2,3). Estes trabalhos sugeriam que os opioides poderiam estar ativando o receptor Toll-Like tipo 4 (TLR4). O TLR4 é um receptor de reconhecimento de moléculas padrão associadas a patógenos, no caso, o lipopolisacarídeo (LPS-endotoxina), e exerce um papel importante no reconhecimento de patógenos pela e ativação da imunidade inata, com consequente produção de mediadores pró-inflamatórios. Porém, não havia nenhuma evidência de que opioides como a morfina podiam ativar diretamente este receptor. Em um trabalho publicado recentemente na PNAS (4), os autores demonstraram que a morfina se liga fisicamente a uma molécula acessória de ativação do TLR4, a proteína de diferenciação mieloide tipo 2 (MD-2), e induz a ativação da via de sinalização do TLR4 de forma semelhante à endotoxina. Utilizando animais geneticamente deficientes para a via de sinalização do TLR4 e ferramentas farmacológicas de inibição da interação proteína-proteína TLR4/MD-2, observou-se uma potencialização dos efeitos analgésicos da morfina in vivo, bem como inibição da neuroinflamação induzida pela administração de opioides.

Estes resultados corroboram a hipótese de uma ativação imune por opioides, podendo ser um importante alvo para melhora da eficácia clínica desta classe de fármacos. Referência: 1- Raghavendra V, Rutkowski MD, DeLeo JA. The role of spinal neuroimmune activation in morphine tolerance/hyperalgesia in neuropathic and sham-operated rats. *J Neurosci*. 2002 22(22):9980-9. 2- Hutchinson MR, Coats BD, Lewis SS, Zhang Y, Sprunger DB, Rezvani N, Baker EM, Jekich BM, Wieseler JL, Somogyi AA, Martin D, Poole S, Judd CM, Maier SF, Watkins LR. Proinflammatory cytokines oppose opioid-induced acute and chronic analgesia. *Brain Behav Immun*. 2008 1178-89. 3- Hutchinson MR, Lewis SS, Coats BD, Rezvani N, Zhang Y, Wieseler JL, Somogyi AA, Yin H, Maier SF, Rice KC, Watkins LR. Possible involvement of toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor-2 activity of opioid inactive isomers causes spinal proinflammation and related behavioral consequences. *Neuroscience*. 2010 167(3):880-93. 4- Wang X, Loram LC, Ramos K, de Jesus AJ, Thomas J, Cheng K, Reddy A, Somogyi AA, Hutchinson MR, Watkins LR, Yin H. Morphine activates neuroinflammation in a manner parallel to endotoxin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 109(16):6325-30.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/morfina-induz-neuroinflamacao-por-ativar-o-tlr4 · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line.
Reprodução permitida mediante citação da fonte.