

ENDORFINAS*

Szulim BER ZYNGIER**

BER ZYNGIER, S. Endorfinas. Arq. Med. ABC 1980; 3(1): 34-39

RESUMO: Recentemente foram obtidas, a partir de tecido nervoso de vertebrados, substâncias endógenas chamadas endorfinas, com propriedades farmacológicas de drogas opiáceas. Nesses mesmos tecidos foram identificados os receptores farmacológicos das endorfinas, os quais são também receptores de morfina e demais hipnalgésicos.

Essas descobertas elucidam várias questões referentes à eficiência, especificidade e mecanismo de ação dos hipnalgésicos, além de abrirem perspectivas para a síntese de novas drogas visando usos terapêuticos específicos.

UNITERMOS: Endorfinas; Encefalinas; Receptores Opiáceos.

INTRODUÇÃO

No decorrer de séculos do uso de ópio e principalmente após o isolamento de seus alcalóides e síntese de novas hipnalgésicos, uma série de questões referentes aos seus múltiplos efeitos e mecanismo de ação interessaram e preocuparam os estudiosos. Desde o início essas drogas também impressionaram pela sua grande eficiência nos locais de sua ação farmacológica.

São potentes agentes analgésicos sendo reservados para as dores mais atroz, são os melhores béquicos conhecidos, são eficazes anti-peristálticos intestinais. Nesse grupo encontramos também os melhores eméticos (como a apomorfina), para certas espécies são bons estimulantes do sistema nervoso central podendo ser indicados no "doping" de animais, são euforizantes e o que mais chama a atenção é que são altamente viciantes e neste particular a heroína é a droga padrão podendo levar à dependência física e psíquica em poucas aplicações.

Esse quadro sugeriu as seguintes questões:

a) Como drogas estranhas aos vertebrados podem atuar nestes animais de forma tão variada e potente?

b) Como explicar o alto grau de especificidade dessas drogas? Apresentam especificidade estérica e estrutural. Os isômeros L são ativos enquanto os d não o são. Pequenas alterações na estrutura química alteram a eficiência da droga, assim os nor-análogos são agonistas parciais enquanto a naloxona é antagonista (Fig. 1).

c) Qual é o mecanismo de ação dessas drogas sobre os diferentes tecidos e em particular como levam ao vício, isto é, à tolerância, dependência física e dependência psíquica?

Estas questões começaram a ter uma nova aborda-

gem quando os farmacólogos incorporaram a noção de "receptor". Receptor farmacológico seria um sítio celular específico capaz de interagir com uma molécula de uma droga provocando uma resposta celular segundo o esquema:



Essa reação exige alta especificidade estérica e estrutural da molécula do agonista para se ligar ao receptor, formar o complexo DR o qual como um transdutor provocará a resposta celular.

A especificidade dos hipnalgésicos sugeria que atuavam em receptores. Se isto fosse confirmado a questão b seria reformulada para "por que tecidos de vertebrados deveriam ter receptores de morfina?".

RECEPTOR OPIÁCEO

A procura de receptores de morfina em vertebrados durou décadas. Podia-se demonstrar que a incubação de hipnalgésicos com certos tecidos levava à fixação da droga a esses tecidos. Mas seria ligação a "receptores" ou simplesmente a sítios inespecíficos?

O primeiro autor a encontrar a metodologia indicada para esses estudos foi Goldstein em 1971 cuja técnica foi logo aperfeiçoada por Simon, Terenius e Snyder^(2,3). Esses autores inicialmente mostraram a existência de sítios específicos para a ligação do hipnalgésico a tecidos. Usaram naloxona L radioativa (³H-N), naloxona L (farmacologicamente ativa) e naloxona d (farmacologicamente inativa).

Esquemáticamente as reações foram as seguintes:

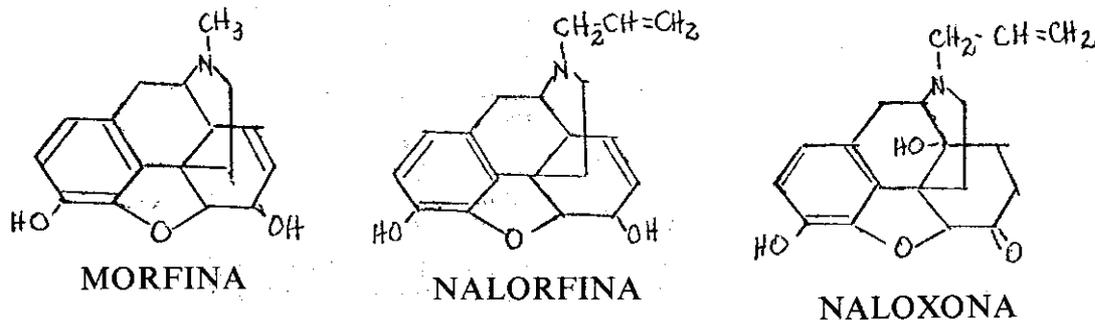
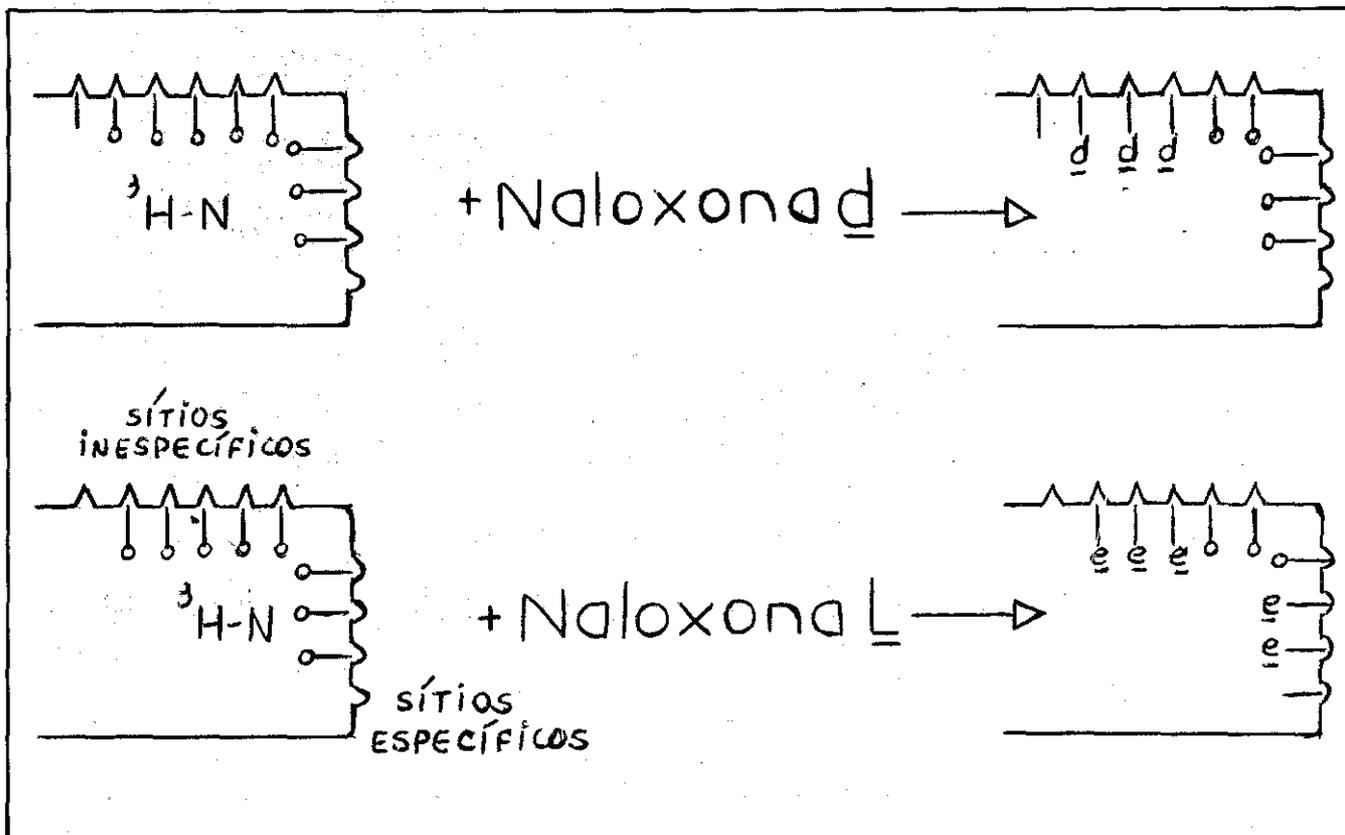


Fig. 1 Fórmulas químicas da morfina, naloxona e nalorfina. Apesar de estruturalmente semelhantes seus efeitos farmacológicos são diferentes.

* Palestra proferida em 20 de agosto de 1979 no IV CONGRESSO MÉDICO UNIVERSITÁRIO DO ABC.

** Professor Titular de Farmacologia da Faculdade de Medicina da FUABC.



A naloxona d, que é inativa, compete com naloxona L radioativa apenas nos sítios inespecíficos e no exemplo acima deslocou a substância radioativa de três sítios. A naloxona L que é ativa compete com a naloxona radioativa tanto nos sítios específicos como nos inespecíficos. No exemplo acima, além de deslocar a substância radioativa dos três sítios inespecíficos também ocupou dois sítios específicos, num total de cinco locais. A diferença entre a porção de substância radioativa deslocada pelo isômero L e a deslocada pelo isômero inativo d, é constituída por sítios específicos. Na ilustração acima ficaram evidenciados dois sítios específicos.

Restava ainda provar que os sítios específicos de ligação a hipnalgésicos eram "receptores farmacológicos", isto é, quando ligados à molécula do agonista provocavam uma resposta da célula.

Creese, Snyder e outros autores introduziram uma nova preparação que indiretamente demonstrou que os sítios específicos eram receptores farmacológicos⁽³⁾ (Fig. 2). Íleo de cobaia suspenso em banho maria contrai a estímulos elétricos provenientes de um estimulador eletrônico. A amplitude da contração diminui na presença de hipnalgésicos. Nessa preparação verificou-se correlação entre as potências dos hipnalgésicos e as suas afinidades pelos sítios específicos do tecido. As afinidades pelo tecido foram estudadas pela técnica dos isômeros radioativos descrita acima. Portanto pode-se afirmar que a intensidade do efeito depende do número de ligações da droga a sítios específicos, caracterizando a noção de receptor farmacológico.

DISTRIBUIÇÃO DOS RECEPTORES OPIÁCEOS

Aplicando-se a técnica dos isômeros radioativos, acima descrita, em tecidos obtidos de necrópsias e também "in vivo" conseguiu-se uma idéia da distribuição desses receptores⁽²⁾.

Técnicas de ultracentrifugação revelaram que estão em sinaptosomas do sistema nervoso central, plexo mioentérico gastro-intestinal e canal deferente.

No sistema nervoso central são encontrados no sistema límbico (relacionado às emoções), corno dorsal da medula (relacionado à dor), ramos aferentes dos nervos vago e glossofaríngeo (relacionados à tosse), área postrema (relacionada ao vômito). Nos animais onde a morfina provoca depressão há duas vezes mais receptores na amígdala e córtex frontal do que nas espécies em que causa excitação. Aliás a retirada da córtex frontal equivale à administração de morfina, isto é, o animal conserva a percepção da dor mas sem a ansiedade que ela provoca⁽²⁾.

PEPTÍDEOS ENDOGENOS COM ATIVIDADE SEMELHANTE AOS OPIÁCEOS

Ao se comprovar a existência de receptores para a morfina podia-se supor que haveria agonistas endógenos para esses receptores. Um fato conhecido há muito tempo confirmava a validade desse raciocínio: o estímulo elétrico de certas regiões do sistema nervoso central como mesencéfalo e regiões periventriculares pode causar analgesia a qual é antagonizada por naloxona. Esse

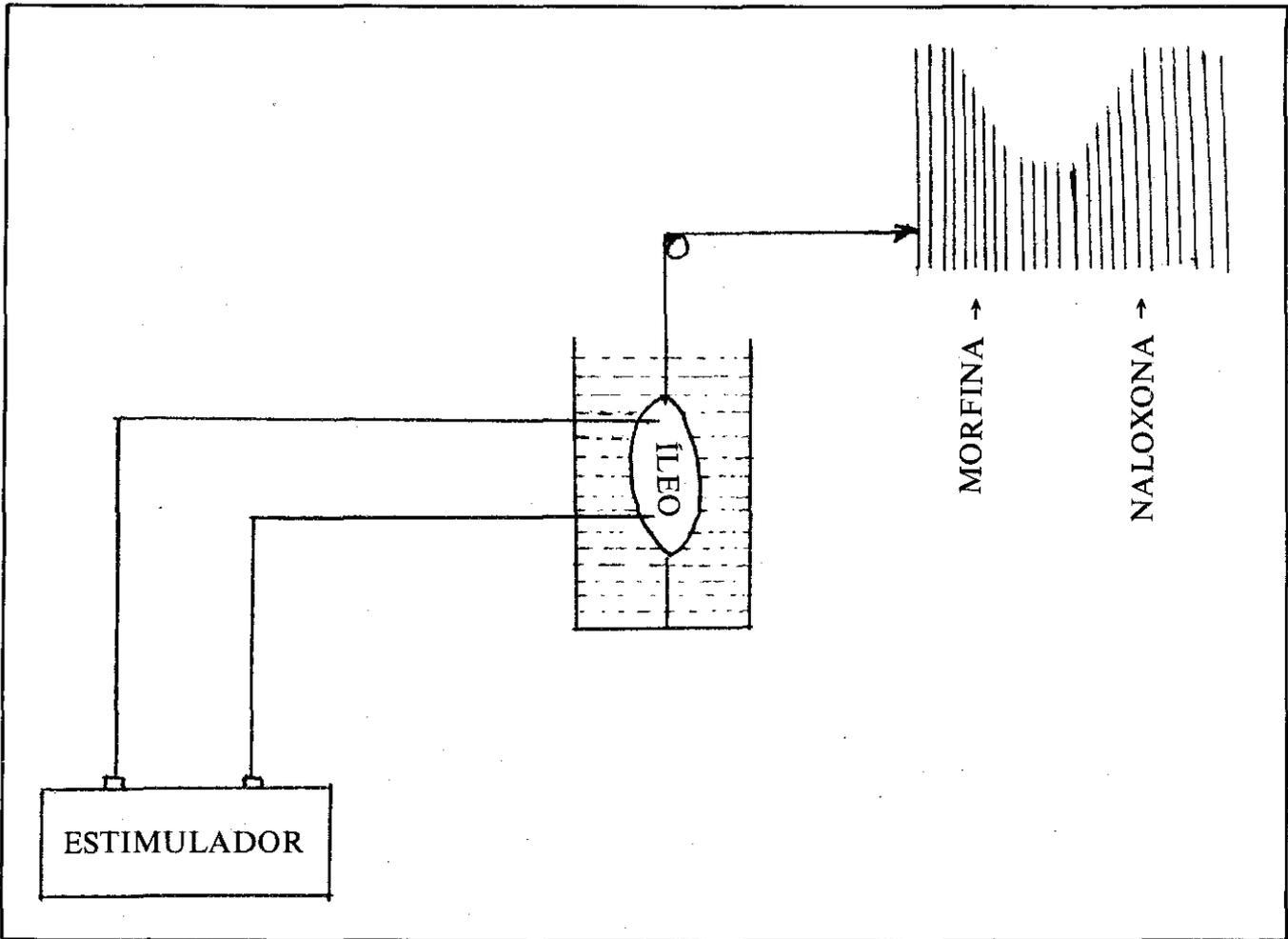


Fig. 2 Representação dos efeitos da morfina e naloxona nas contrações de íleo de cobaio submetido a impulsos provenientes de estimulador elétrico.

estímulo elétrico libera provavelmente substâncias analgésicas. Talvez algo semelhante ocorra na acupuntura.

Em 1974, trabalhando independentemente Hughes e outros autores como Terenius⁽²⁾, isolaram do cérebro de porcos e bezerros dois pentapeptídeos com propriedades opiáceas aos quais chamaram de encefalinas e que apresentam as seguintes seqüências:

metionina encefalina Tir-Glic-Glic-Fenil-Metionina-OH
leucina encefalina Tir-Glic-Glic-Fenil-Leucina-OH

Essas encefalinas que foram isoladas também nas terminações nervosas dos demais tecidos que têm receptores opiáceos, apresentam uma molécula com orientação espacial semelhante à da molécula da morfina. O anel

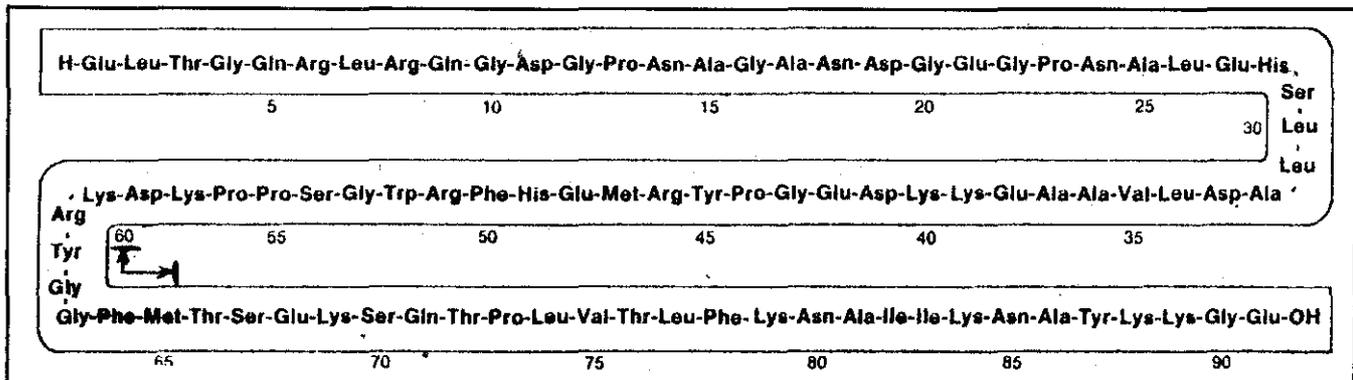


Fig. 3 Beta-lipotropina. A seqüência 60-65 corresponde à metioninaencefalina.

benzênico da morfina é semelhante quanto à orientação ao anel benzênico da tirosina das encefalinas.

Na mesma época Goldstein trabalhando com hipófise de boi verificou que de uma fração contendo a beta-lipotropina (isolada em 1964 por Li) podia-se obter um polipeptídeo que apresentava também a sequência da metionina-encefalina e com propriedades semelhantes às das encefalinas (fig. 3). Foram isolados ainda neste material a alfa-endorfina e a gama-endorfina. A beta-lipotropina foi rebatizada para beta-endorfina. Estas substâncias também foram isoladas do hipotálamo.

Simon⁽²⁾ sugeriu a seguinte nomenclatura:

Endorfina: todo material endógeno com propriedades farmacológicas semelhantes às da morfina.

Encefalinas: endorfinas das terminações nervosas, isto é, os pentapeptídeos já descritos.

Todas endorfinas provocam analgesia, catatonia, hipotermia, depressão respiratória etc, quando injetadas diretamente no sistema nervoso central.

LIGAÇÃO AGONISTA-RECEPTOR OPIOÍDE

Os estudos revelaram um fato inicialmente curioso: havendo sódio (válido somente para Na^+ , pois o efeito é bem menor com Li^+) no meio, o receptor tem maior afinidade pelos antagonistas.

O Na^+ alteraria a forma dos receptores opióides tornando-os mais complementares ao antagonista.

Esquema proposto:

A afinidade da droga pelo receptor na presença e ausência de Na^+ pode ser tomada como "índice de Na^+ " e pode indicar se uma droga nova é agonista, agonista parcial ou antagonista. Esta seria uma metodologia simples, requerendo pequena quantidade da substância pesquisada, para dar uma idéia da atividade da droga nesses receptores.

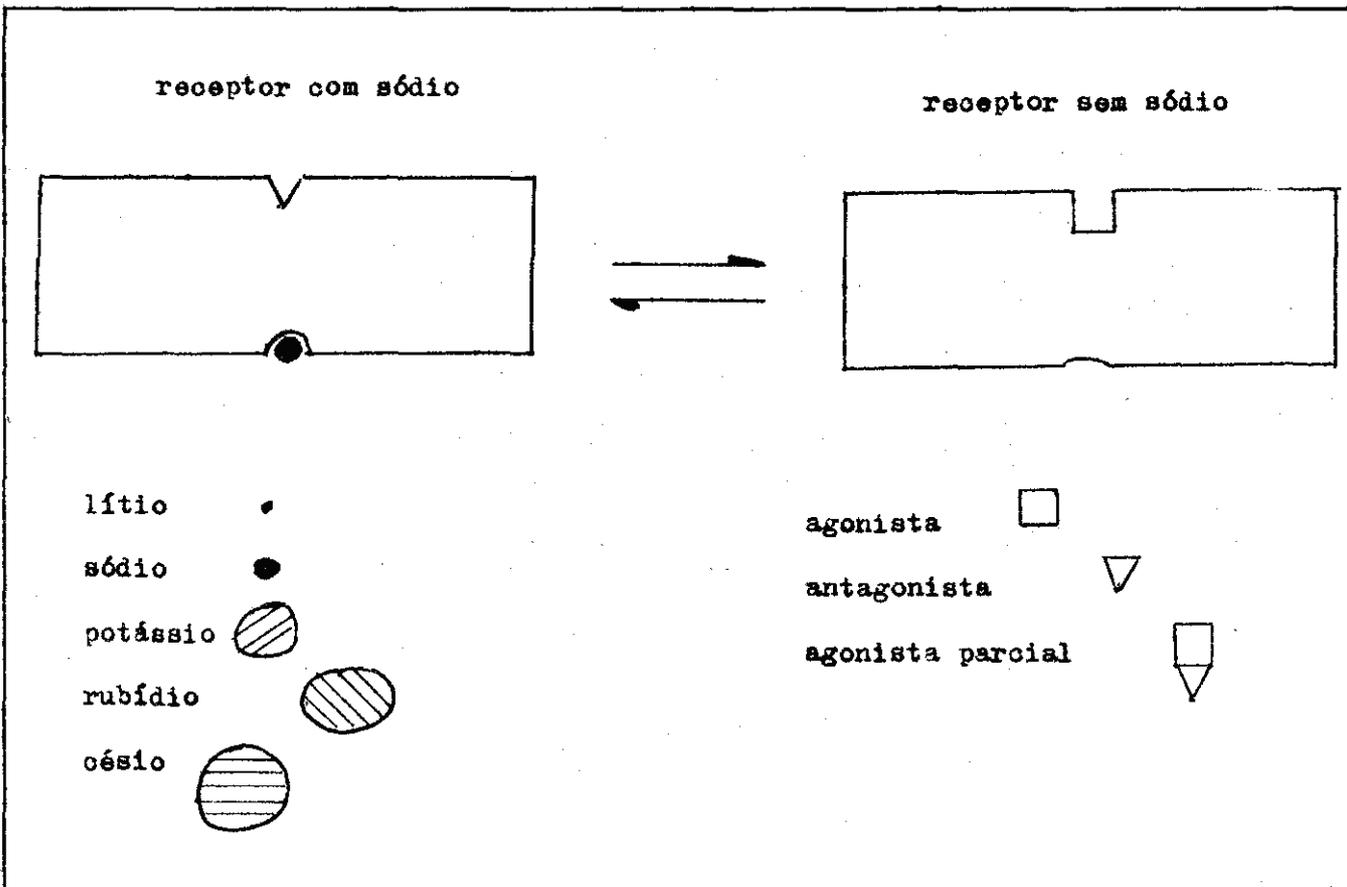
MECANISMO DE AÇÃO DAS ENCEFALINAS

Os agonistas desses receptores, encefalinas e hipnalgésicos, promovem uma **inibição pré-sináptica** a nível das sinapses dos neurônios que conduzem o estímulo doloroso ou outros estímulos susceptíveis de serem alterados por essas substâncias (fig. 4).

Encefalinas, morfina ou outros opiáceos ligam-se aos receptores de encefalina na terminação nervosa sensível no SNC os quais se alteram deixando de fixar Na^+ na membrana. O Na^+ penetra então na terminação, despolarizando parcialmente o neurônio. O estímulo doloroso, conduzido por esse neurônio parcialmente despolarizado, libera menor quantidade de mediador (substância P)⁽¹⁾, insuficiente para estimular o neurônio pós-sináptico. Desta forma fica interrompida a progressão no SNC do estímulo proveniente da periferia.

RESPOSTAS ÀS PERGUNTAS FORMULADAS

a) Os hipnalgésicos não são substâncias estranhas aos



Esquema 2

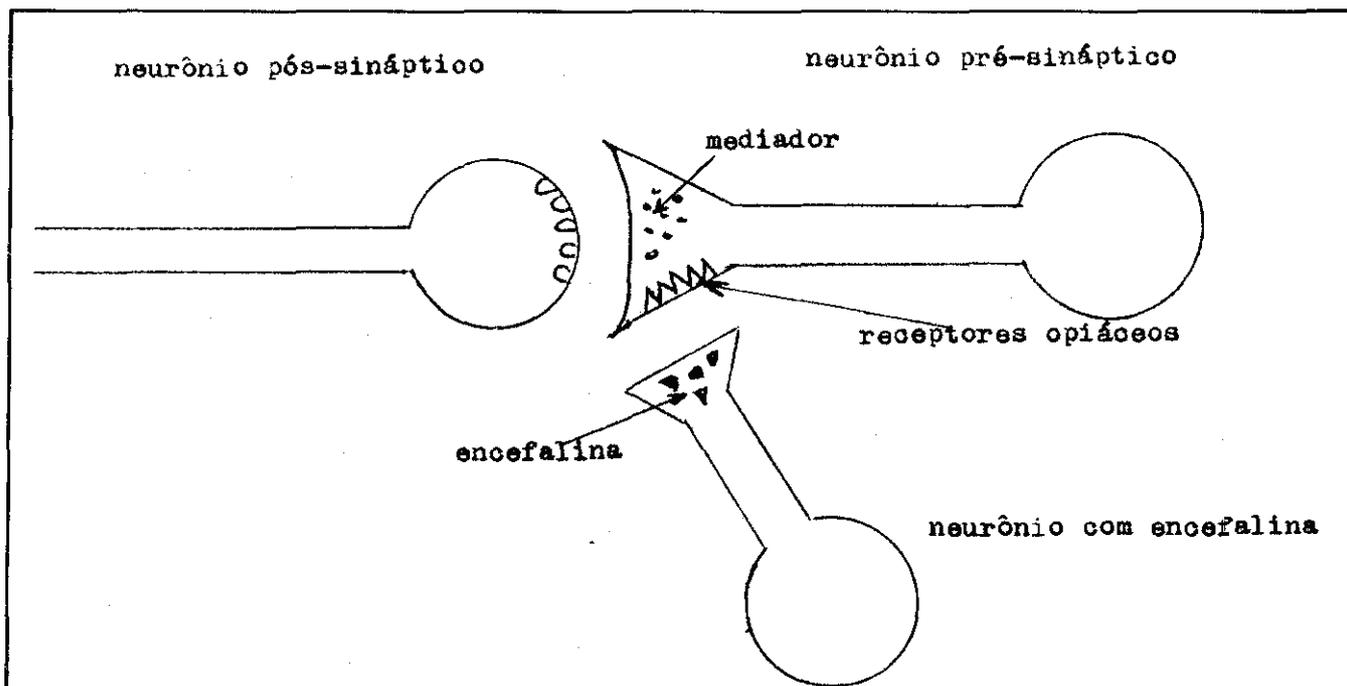


Fig. 4 - Inibição pré-sináptica pelas encefalinas. As encefalinas ligam-se aos seus receptores despolarizando parcialmente o neurônio pré-sináptico. Quando esse neurônio é estimulado libera uma quantidade de mediador insuficiente para despolarizar o neurônio pós-sináptico.

vertebrados pois esses produzem substâncias análogas, chamadas de endorfinas.

b) A especificidade dos hipnalgésicos decorre por atuarem em receptores farmacológicos denominados receptores opiáceos.

c) O mecanismo de ação das drogas é por inibição pré-sináptica.

A tolerância pode ser entendida supondo-se que normalmente os receptores opiáceos recebem continuamente um nível basal de encefalinas. Quando o hipnalgésico ocupa os receptores há um "feed back" negativo diminuindo a liberação de encefalinas. Consequentemente o hipnalgésico deverá ocupar cada vez mais receptores para suprir a falta de encefalinas, explicando a tolerância à droga.

A síndrome de abstinência aparece ao se suspender a administração da droga ficando os receptores sem encefalinas e sem o hipnalgésico.

Em células de cultura há modelo semelhante. Trata-se de uma cultura de células de uma linhagem híbrida neuroblastoma-glioma, cujos receptores opiáceos foram descritos por KLEE E NIREMBERG ⁽²⁾. Os hipnalgésicos deprimem a adenilciclase e estimulam a guanilciclase, promovendo diminuição dos níveis de 3,5 AMP cíclico e aumento do 3,5 GMP cíclico. Por contacto prolongado com opióides a célula produz mais adenilciclase e há necessidade cada vez maior de droga para manter um teor baixo de 3,5 AMP cíclico. Corresponderia à tolerância. Retirando-se a droga há um grande aumento de 3,5 AMP cíclico, pois há muita adenilciclase, seria o equivalente à síndrome de abstinência. Tudo isto sem alteração do número de receptores ou da sua afinidade pela droga.

PERSPECTIVAS

Respondidas as perguntas propostas novas, ques-

tões são formuladas, as quais se confundem com as perspectivas que esses novos conhecimentos apresentam.

Essas descobertas poderão nos conduzir à obtenção de drogas que sejam potentes analgésicos e não promovam vício? Essa questão já pode ser parcialmente respondida. As encefalinas são rapidamente degradadas e é difícil avaliar seu potencial analgésico. Mas foram obtidos compostos que não são facilmente degradados. Desta forma estão já em fase de pesquisa potentes analgésicos derivados das encefalinas, ativos até por via oral. Parece, entretanto, que todos provocam vício.

Os agonistas parciais da morfina também são promissores na procura de analgésicos não viciantes. O "índice de sódio" descrito acima pode facilitar a identificação dessas substâncias.

É razoável prever que os pesquisadores encontrem algumas diferenças entre os receptores opiáceos o que ensinaria aos químicos "desenhar" moléculas capazes de ocupar os receptores escolhidos para provocar apenas um dos efeitos farmacológicos que essas drogas produzem. Substâncias novas, sintetizadas com essa finalidade, seriam usadas na solução de problemas clínicos específicos.

BER ZYNGIER, S. Endorphins. Arq. med. ABC, 2 (especial):34-9 1979.

SUMMARY: Endogenous peptides with morphine-like properties, called endorphins, have been recently obtained from nervous tissues of vertebrates. Pharmacological receptors for these substances, opiate receptors, were also identified in the Nervous System.

These results explain some problems related to potency, structural specificity and mechanism of action of narcotic analgesics. Synthesis of new drugs in this group, will bring possibilities for specific therapeutic uses.

KEY WORDS: Endorphins, Enkephalins, Opiate Receptors.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LE BARS, D. Le rôle des enképhalines dans la transmission des messages douloureux. *La Recherche*, 9: 72-6, 1978.
2. SIMON, E.J. & HILLER, J. M. The Opiate Receptors. *Ann. Rev. Pharm. Toxicol.* 18: 371-94, 1978.
3. SNYDER, S.H. Opiate Receptors and Internal Opiates. *Scientific American*, 236: 44-56, 1977.

Endereço para correspondência:
Szulim Ber Zyngier
Disciplina de Farmacologia
Faculdade de Medicina da FUABC
av. Príncipe de Gales s/n
09000-Santo André-SP