

ELAINE CRISTINA RODRIGUES DA COSTA

**ASPECTOS NEUROIMUNES DE CAMUNDONGOS  
TRATADOS COM MORFINA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração:  
Farmacologia

Orientador:  
Prof. Dr. Luciano Freitas Felicio  
Co-Orientador:  
Prof. Dr. João Palermo Neto

São Paulo  
2010

## RESUMO

**Costa ECR da. Aspectos neuroimunes de camundongos tratados com morfina Tese [Doutorado em Farmacologia]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2010.**

Injeções repetidas de psicoestimulantes e/ou compostos opioides desencadeiam respostas comportamentais, bioquímicas, endócrinas e celulares diferentes daquelas induzidas pela exposição aguda. Em particular, a morfina, considerada como o protótipo do estimulante opioidérgico, tem despertado grande interesse devido a seus efeitos múltiplos. Assim, no presente estudo avaliaram-se as consequências dos tratamentos agudo e repetido com morfina (20mg/kg) em camundongos sobre os seguintes aspectos: atividade geral; níveis séricos de corticosterona; concentrações corticais, estriatais e hipotalâmicas de noradrenalina, dopamina e serotonina, de seus metabólitos e as taxas de renovação destes neurotransmissores; atividade funcional *ex vivo* de neutrófilos sanguíneos e de macrófagos peritoneais, sendo estes desafios realizados *in vivo* com diferentes estímulos imunológicos, infecciosos ou não; crescimento tumoral e a sobrevida de camundongos portadores de um tumor ascítico de Ehrlich. Utilizou-se o campo aberto para a análise comportamental, as técnicas de radioimunoensaio e HPLC-ED para a determinação das concentrações séricas de corticosterona, e dos neurotransmissores e de seus metabólicos cerebrais, respectivamente, e por fim, para análise *ex vivo* da atividade funcional, *burst* oxidativo e fagocitose de neutrófilos e macrófagos, a técnica de citometria de fluxo. Os resultados obtidos mostraram que os tratamentos agudo e repetido com morfina, modulam diferentemente as respostas comportamental e neuroendócrina, dependendo do tempo de observação pós-desafio. Assim, aos 60 min: 1) o tratamento agudo com morfina aumentou a locomoção dos animais em relação ao grupo SS, e não alterou os níveis séricos de corticosterona; 2) o tratamento repetido com morfina MM aumentou os níveis séricos de corticosterona em relação ao tratamento agudo com morfina SM; 3) o tratamento agudo com morfina SM aumentou as concentrações corticais dos metabólitos da dopamina, HVA e DOPAC, em relação àqueles do grupo SS; 4) o tratamento agudo com morfina SM aumentou as concentrações corticais do metabólito 5-HIAA e a taxa de renovação da serotonina (5-HIAA/serotonina) em relação ao grupo SS; 5) a atividade serotoninérgica estriatal não foi alterada pelo tratamento com morfina; 6) o

tratamento agudo com morfina aumentou as concentrações hipotalâmicas dos metabólitos de dopamina e a taxa de renovação do neurotransmissor quando comparado ao grupo SS; 7) a atividade serotoninérgica hipotalâmica não foi alterada pelo tratamento com morfina. Após 120 min: 1) o tratamento agudo com morfina SM aumentou a locomoção e diminuiu a frequência de levantar dos animais em relação ao grupo SS; 2) o tratamento repetido com morfina MM aumentou a locomoção total dos animais em relação ao grupo SM; 3) o tratamento agudo com morfina aumentou os níveis séricos de corticosterona em relação ao grupo SS; 4) o tratamento agudo com morfina aumentou as concentrações corticais de HVA em relação ao grupo SS; 5) o tratamento com morfina não alterou a atividade noradrenérgica cortical; 6) o tratamento agudo com morfina aumentou a taxa de renovação da serotonina cortical (5-HIAA/serotonina) em relação ao grupo SS; 7) o tratamento agudo SM aumentou as concentrações estriatais dos metabólitos da dopamina e a taxa de renovação do neurotransmissor quando comparadas ao grupo SS; 8) o tratamento com morfina não alterou a atividade noradrenérgica estriatal; 9) o tratamento agudo SM com morfina reduziu as concentrações estriatais de serotonina e aumentou a taxa de renovação do neurotransmissor em relação ao grupo SS; 10) o tratamento agudo com morfina aumentou as concentrações hipotalâmicas dos metabólitos de dopamina e a taxa de renovação do neurotransmissor em relação ao grupo SS; 11) o tratamento repetido com morfina MM reduziu a taxa de renovação da dopamina hipotalâmica em relação ao grupo SM; 12) o tratamento com morfina não alterou a atividade noradrenérgica hipotalâmica; Ainda, os tratamentos não interferiram com as atividades de neutrófilos e macrófagos, bem como o crescimento tumoral e a probabilidade de sobrevida de camundongos portadores de um tumor ascítico de Ehrlich. Desta forma, conclui-se que camundongos tratados repetidamente com morfina (20mg/kg) apresentam alterações comportamentais e neuroendócrinas que, no entanto, não foram acompanhadas por diferenças nas avaliações de atividade imune inata.

**Palavras-chave:** Morfina, Sensibilização comportamental, Neuroquímica, Corticosterona, Macrófago, Tumor.

## ABSTRACT

**Costa ECR da. Neuroimmune aspects of morphine-treated mice. Thesis [Ph.D Pharmacology]. São Paulo: Life Science Institute, University of São Paulo; 2010.**

Repeated administrations of psychostimulant and/or opioid compounds trigger different behavioral, biochemical, endocrine and cellular responses as compared with those induced by acute exposure. Morphine, has attracted great interest due to its multiple effects. Thus, this study evaluated the effects of acute and repeated treatment with morphine (20mg/kg) in mice on the following: locomotor activity; serum levels of corticosterone; cortical, striatal and hypothalamic concentration of dopamine, noradrenaline and serotonin, as well as their metabolites and turnover; blood neutrophils and peritoneal macrophage activity *ex vivo*, which were challenged with different immunological stimulants; tumor growth and survival of mice with Erlich ascitic tumor. The behavioral tests were analyzed through an open field apparatus, radioimmunoassay assay was used to detect corticosterone serum levels, and HPLC-ED to determine central concentrations of neurotransmitters, their metabolites and turnover, and flow cytometry technique to evaluate neutrophils and macrophage activity. The results showed that acute and repeated morphine treatment differently modulated behavioral and neuroendocrine responses, depending on the these period after the injection challenge. Therefore, after 60 minutes: 1) acute treatment with morphine increased the locomotor activity of mice as compared with SS group, but did not alter the corticosterone serum levels; 2) repeated treatment with morphine MM increased the serum levels of corticosterone in relation to SM treatment; 3) acute treatment with morphine SM increased cortical concentrations of dopamine, HVA and DOPAC, as compared with SS group; 4) acute treatment with morphine SM increased cortical concentrations of 5-HIAA and the turnover of serotonin in relation of group SS; 5) morphine treatment did not alter striatal serotonergic activity; 6) acute treatment with morphine increased hypothalamic concentrations of dopamine metabolites and the turnover of the neurotransmitter when compared to SS; 7) hypothalamic serotonergic activity was not altered by treatment with morphine. After 120 minutes: 1) acute treatment with morphine SM increased locomotion while decreased the frequency of rearing in relation to SS group; 2) repeated treatment with morphine MM increased locomotor activity as compared to group SM; 3) acute

treatment with morphine increased serum levels of corticosterone as compared to group SS; 4) acute treatment with morphine increased the cortical concentrations of HVA as compared to group SS; 5) treatment with morphine did not alter the cortical noradrenergic activity; 6) acute treatment with morphine increased turnover of cortical serotonin in relation to SS group; 7) acute treatment SM increased the striatal concentrations of dopamine metabolites and the turnover of the neurotransmitter when compared to the SS group; 8) treatment with morphine did not alter striatal noradrenergic activity; 9) acute treatment with morphine reduced striatal concentrations of serotonin and increased its turnover as compared to SS group; 10) acute treatment with morphine increased hypothalamic concentrations of dopamine metabolites and its turnover in relation to SS group; 11) repeated treatment with morphine MM reduced the turnover of hypothalamic dopamine in relation to group SM; 12) treatment with morphine did not alter the hypothalamic noradrenergic activity. Moreover, the treatment with morphine did not interfere with neutrophils and macrophages activity, as well as tumor growth and survival of mice with Ehrlich ascitic tumor. Thus, it is concluded that mice repeatedly treated with morphine (20mg/kg) present behavioral and neuroendocrine changes; however, this changes were not accompanied by variation in innate immune activity.

**Key words:** Morphine, Behavioral sensitization, Neurochemistry, Corticosterone, Macrophage, Tumor.

## 1 INTRODUÇÃO

O número de artigos científicos divulgados pela literatura médica mundial, acerca do uso e abuso de morfina ultrapassa hoje a marca dos 50.000 trabalhos. Apenas em janeiro e fevereiro de 2010 já foram publicados mais de 500 artigos relacionados a este fármaco, quase todos investigam o efeito analgésico e o uso recreacional do opiáceo (Pub Méd, U.S. Library of Medicine em 4/3/2010).

Numa entrevista concedida à revista Pesquisa Fapesp em fevereiro de 2010, o médico Elisaldo Carlini, criador do Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) e da Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (SOBRAVIME), e atualmente membro do *Expert Advisory Panel on Drug Dependence and Alcohol Problems*, da Organização Mundial da Saúde (OMS), fez a seguinte declaração: “Não sou favorável a nenhum uso de droga para “dar barato”, que altere a mente sem a real necessidade disso, mas sou muito favorável ao uso da morfina, por exemplo, como analgésico. Seria um absurdo total proibir o uso da morfina ou do ópio porque podem produzir dependência forte. O que não posso é difundir o uso recreativo da morfina, mas devo difundir, e muito, o uso da morfina como um agente extremamente poderoso para dar qualidade de vida nos momentos finais de um canceroso que morre urrando de dor, por exemplo.” Em outro momento da entrevista, Elisaldo Carlini acrescenta: “Na minha época na Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária acreditava-se que apenas 5% dos pacientes com dor severa, que precisavam de morfina para minorar o sofrimento, gente com câncer terminal, queimados graves, poli-traumatizados, recebiam a droga. As razões são múltiplas e ocorrem no mundo inteiro. Existe um conceito chamado de opiofobia. O médico não prescreve opiáceos, dos quais a morfina é um exemplo, por medo de induzir à dependência. É óbvio que a dependência é horrível, mas não para um doente terminal ou para um poli-traumatizado. É muito difícil vencer essa fobia dos médicos.”

No início dos anos 90, o Brasil foi denunciado em foros internacionais por deixar pacientes sofrerem dores intensas e desnecessárias. Estima-se que mais de 95% das farmácias não vendam a droga, devido às exigências da Vigilância Sanitária, ao baixo lucro e ao medo de serem assaltadas por traficantes. Segundo o informe da ONU, das 400 toneladas anuais de morfina produzidas para fins

analgésicos, 80% são consumidas por apenas dez países, quase todos europeus. Até 2001, a cota pedida pelo Brasil oscilava em torno de 1.100 quilos. Para Elisaldo Carlini, os 1.100 quilos de morfina, transformados em doses diárias, seriam suficientes para tratar por um ano de 30 mil a 40 mil pacientes.

É incontestável a relevância dos opiáceos na clínica médica, tal qual é refletida no desenvolvimento de novos analgésicos pela indústria farmacêutica. Por outro lado não podem ser desconsiderados os efeitos indesejáveis e/ou tóxicos produzidos pelo uso prolongado desses compostos. Sabe-se que os efeitos dos agonistas opioides, naturais, semi-sintéticos ou sintéticos, estão intimamente relacionados ao tempo de exposição a que os indivíduos são submetidos ao tratamento. Por exemplo, o uso agudo desses compostos pode induzir analgesia, depressão respiratória, miose, náusea, vômito, constipação, e sensação de bem-estar, entretanto, o uso prolongado pode induzir tolerância, sensibilização, também chamada tolerância reversa e dependência.

Em linhas gerais, pode-se concluir que a dependência é um importante fator a ser considerado na terapêutica da dor com opiáceos, contudo, é também crescente o número de trabalhos na literatura que relata a vulnerabilidade a infecções de indivíduos que fazem o uso terapêutico ou recreacional do fármaco.

Nesse sentido, o presente trabalho busca estabelecer os efeitos dos tratamentos agudo e repetido com morfina em camundongos, nos aspectos comportamental, neuroquímico, endócrino e imune. Para tal estudou-se possíveis alterações induzidas por este fármaco no comportamento em campo aberto, na atividade de células imunes, macrófagos e neutrófilos, no crescimento tumoral e na sobrevida de camundongos portadores de um tumor ascítico de Ehrlich e na esfera hormonal buscando-se verificar possíveis correlações dos achados neuroendócrinos com os comportamentais e os imunes.

Sob o aspecto metodológico, escolhemos a sensibilização comportamental como um modelo para se estudar na dependência de camundongos à morfina e as possíveis relações dinâmicas estabelecidas no cenário neuroimunoendócrino. Também propusemos o uso de vários estímulos imunológicos: infeccioso, bacilo Calmette-Guérin – vacina Onco BCG e não-infeccioso, tioglicolato e/ou um tumor ascítico de Ehrlich, como ferramentas eficazes para desafiar o sistema imune e assim analisar a atividade de macrófagos e neutrófilos, tais como o *burst* oxidativo e a fagocitose, de animais tratados aguda e repetidamente com morfina. Além disso,

para a análise destas células empregou-se a citometria de fluxo, um método validado e de ampla utilização em nossos laboratórios, que permite a análise concomitante de vários parâmetros da atividade celular, numa mesma amostra, otimizando o tempo de aquisição e análise desses parâmetros, com isso reduzindo o número de animais empregados nos experimentos. Por fim, o perfil neuroquímico e a dosagem hormonal, corticosterona, dos animais submetidos aos tratamentos agudo e repetido com morfina foram determinados por meio das técnicas de cromatografia líquida de alta eficiência, acoplada a um detector eletroquímico (HPLC-ED) e de radioimunoensaio, respectivamente.

## 7 CONCLUSÕES

Conclui-se a partir dos resultados obtidos que:

O tratamento agudo com morfina SM, 60 minutos após a injeção desafio, aumentou a locomoção dos animais em relação ao grupo SS;

Aos 120 minutos, o tratamento agudo com morfina SM aumentou a locomoção e diminuiu a frequência de levantar dos animais em relação ao grupo SS. O tratamento repetido com morfina MM aumentou a locomoção total e não alterou a freqüência de levantar dos animais em relação ao grupo SM.

\*\*\*

O tratamento agudo com morfina SM, após 60 minutos, não alterou os níveis séricos de corticosterona, enquanto que o tratamento repetido com morfina MM aumentou esses níveis em relação ao tratamento agudo com morfina SM;

Após 120 minutos, o tratamento agudo com morfina SM aumentou os níveis séricos de corticosterona em relação ao grupo SS, e o tratamento repetido com morfina MM não alterou tais níveis quando comparado ao grupo SM.

\*\*\*

*Após 60 minutos do desafio:*

O tratamento agudo com morfina SM aumentou as concentrações corticais dos metabólitos da dopamina, do metabólito de serotonina e a taxa de renovação deste neurotransmissor, em relação ao grupo SS; já o tratamento repetido com morfina MM não modificou os parâmetros desta análise em relação ao tratamento agudo com morfina MM;

As atividades serotoninérgicas, estriatal e hipotalâmica, não foram alteradas pelos tratamentos com morfina;

O tratamento agudo com morfina aumentou as concentrações hipotalâmicas dos metabólitos de dopamina e reduziu a taxa de renovação deste neurotransmissor quando comparado ao grupo SS. Por sua vez, o tratamento repetido com morfina MM não modificou os efeitos observados no tratamento agudo com morfina SM.

*Após 120 minutos do desafio:*

O tratamento agudo com morfina SM aumentou as concentrações corticais de HVA, bem como a taxa de renovação da serotonina em relação ao grupo SS. O tratamento repetido com morfina MM não diferiu dos efeitos do tratamento agudo com morfina SM. A atividade noradrenérgica cortical não foi alterada pelos tratamentos com morfina;

O tratamento agudo com morfina aumentou as concentrações estriatais dos metabólitos da dopamina e a taxa de renovação do neurotransmissor, enquanto reduziu as concentrações estriatais de serotonina e aumentou a taxa de renovação deste neurotransmissor, quando comparadas ao grupo SS. O tratamento repetido com morfina MM não modificou tais achados em relação ao tratamento agudo SM. Além disso, os tratamentos com morfina não alteraram a atividade noradrenérgica estriatal;

O tratamento agudo com morfina aumentou as concentrações hipotalâmicas dos metabólitos de dopamina e a taxa de renovação do neurotransmissor em relação ao grupo SS, enquanto o tratamento repetido com morfina MM reduziu a taxa de renovação da dopamina hipotalâmica em relação ao grupo SM. Ainda, o tratamento com morfina não alterou a atividade noradrenérgica hipotalâmica.

\*\*\*

O tratamento com morfina não modificou a atividade de neutrófilos sanguíneos.

\*\*\*

O tratamento com morfina não modificou a atividade de macrófagos peritoneais de camundongos estimulados com tioglicolato, bacilo Calmette-Guérin e um tumor ascítico de Ehrlich.

\*\*\*

O tratamento com morfina não interferiu no crescimento tumoral e a sobrevida de camundongos portadores de um tumor ascítico de Ehrlich.

\*

Tomados em conjunto, os resultados permitem concluir que camundongos tratados com morfina (20mg/kg) apresentam alterações comportamentais e neuroendócrinas que, no entanto, não foram acompanhadas por diferenças nas avaliações de atividade imune inata.

**REFERÊNCIAS**

- ADAMS, D. O. et al. The cell biology of macrophage activation. **Ann. Rev. Immunol.**, v. 2, p. 283-318, 1984.
- ADER, R. Psychosomatic and psychoimmunologic research. **Psychosom. Med.**, v. 42, p. 307-321, 1980.
- ADEREM, A. et al. Mechanisms of phagocytosis in macrophage. **Ann. Rev. Immunol.**, v. 17, p. 593-623, 1999.
- AL-KHATIB, I. M. et al. Differential role of nucleus accumbens and caudate-putamen in mediating the effect of nomifensine and methamphetamine on ambulation and rearing of rats in the open-field test. **Japan. J. Pharmacol.**, v. 67, 69-77, 1995.
- ALMAWI, W. Y. et al. Molecular mechanisms of glucocorticoid antiproliferative effects: antagonism of transcription factor activity by glucocorticoid receptor. **J. Jeukoc. Biol.**, v. 71, p. 9-15, 2002.
- ANG, E. et al. Induction of nuclear factor- $\kappa$ B in nucleus accumbens by chronic cocaine administration. **J. Neurosci.**, v. 79, p. 221-224, 2001.
- ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice: a review. **Anim. Behav.**, v. 21, p. 205-235, 1973.
- ASHWELL, J. D. et al. Glucocorticoids in T cell development and function. **Ann. Rev. Immunol.**, v. 18, p. 309-345, 2000.
- AVILA, A. H. et al. Immune cell activity during the initial stages of withdrawal from chronic exposure to cocaine or morphine. **J. Neuroimmunol.**, v. 147, p. 109-113, 2004.
- AZUMA, Y. et al. Immunomodulation of the neutrophil respiratory burst by endorphins 1 and 2. **Immunol. Lett.**, v. 75, n. 1, p. 55-59, 2000.
- BABBINI, M. et al. Time-dose relationships for locomotor morphine activity effects of morphine after acute or repeated treatment. **Braz. J. Pharmac.**, v. 46, p. 213-224, 1972.
- BAMBERGER, C. M. et al. The glucocorticoid receptor and RU 486 in man. **Ann. N. Y. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 761, p. 269-310, 1995.
- BARNETT, S. A. The rat: A study in behavior Chicago, IL: Aldie; 1966.
- BAROLOTTI, M. et al. Long-term sensitization to the excitatory effects of morphine. **Neuropharmacology**, v. 22, n. 10, p. 1193-1196, 1983.

- BARTROP, R. W. et al. Depressed lymphocyte function after bereavement. **Lancet**, v. 1, p. 834-836, 1997.
- BASSO, A. S. et al. Immune-induced flavor aversion in mice: modification by neonatal capsaicin treatment. **Neuroimmunomodulation**, v. 9, n. 2, p. 88-94, 2001.
- BEAGLES, K. et al. Systemic morphine administration suppresses genes involved in antigen presentation. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 65, p. 437-442, 2004.
- BESEDOVSKT, H. et al. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. **Endocr. Rev.**, v. 17, p. 64-102, 1996.
- BHARGAVA, H. N. et al. Effects of naltrexone on morphine-induced tolerance and physical dependence and changes in cellular immune function in mice. **Brain Res.**, v. 690, n. 1, p. 121-126, 1995.
- BHARGAVA, H. N.; HOUSE, R. V.; THORAT, S. N.; THOMAS, P. T. Effects of naltrexone on morphine-induced tolerance and physical dependence and changes in cellular immune function in mice. **Brain Research**, v. 690, n. 1, p. 121-126, 1995.
- BHARGAVA, H. N.; THOMAS, P. T.; THORAT, S. N.; HOUSE, R. V.; Effects of morphine tolerance and abstinence on cellular immune function. **Brain Research**, v. 642, p. 1-10, 1994.
- BIBB, J. A. et al. Effects of chronic exposure to cocaine are regulated by the neuronal protein cdk5. **Nature**, v. 410, p. 376-380, 2001.
- BINDER, W.; MOUSA, S. A.; SITTE, N.; KAISER, M.; STEIN, C.; SCHAFER, M. Sympathetic activation triggers endogenous opioid release and analgesia with peripheral inflamed tissue. **European Journal of Neuroscience**, v. 92-100, 2004.
- BLACK, P. H. Central nervous system-immune system interactions: psychoneuroendocrinology of stress and its immune consequences. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 38, n. 1, p. 1-6, 1994.
- BLALOCK, J. E. et al. Common pathways of interferon hormonal action. **Nature**, v. 283, p. 406-408, 1980.
- BLALOCK, J. E. The immune system as a sensory organ. **J. Immunol.**, v. 132, n. 3, p. 1067-1070, 1984.
- BLANCHARD, R. J.; NYKILINA, J. N.; SAKAI, R.R.; McKITTRICK, C.; McEWEN, B.; BLANCHARD, C. Behavioral and endocrine changes following chronic predatory stress. **Physiol. Behav.**, v. 63, p. 561-569, 1998.
- BODNAR, R. J. et al. Endogenous opiates and behavior: 2002. **Peptides**, v. 24, p. 1241-1302, 2003.

- BROOKS, W. H. et al. Neuroimmunomodulation: neural anatomical basis for impairment and facilitation. **Ann. Neurol.**, v. 12, p. 56-61, 1982.
- BRYANT, H. U. et al. Role of adrenal cortical activation in the immunosuppressive effects of chronic morphine treatment. **Endocrinology**, v. 128, n. 6, p. 3253-3258, 1991.
- CABOT, P. J. Immune-derived and peripheral antinociception. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 28, n.3, p. 230-232, 2001.
- CALZOLARI, A. Recherches experimentals sur um rapport probable entre la fonction du thymus et celle des testicules. **Arch. Ital. Biol.**, v. 30, p. 71-80, 1898.
- CANDONI, C. et al. Reciprocal changes in dopamine responsiveness in the nucleus accumbens shell and core and in the dorsal caudate-putamen in rats sensitized to morphine. **Neuroscience**, v. 90, n. 2, p. 447-455, 1999.
- CARLINI, E. O uso medicinal da maconha. [Entrevista a A. Pereira]. **Pesquisa Fapesp**, fevereiro de 2010, n. 168, p. 8-13.
- CASELLAS, A. M. et al. Inhibition by opioids of phagocytosis in peritoneal macrophages. **Neuropeptides**, v. 18, n. 1, p.35-40, 1991.
- COSTA ROSA, L. F. B. P. et al. Effect of thioglycollate and BCG stimuli on glucose and glutamine metabolism in rat macrophage. **J. Leukoc. Biol.**, v. 56, p. 10-14, 1994.
- COSTA, E. C. R. da. Neuroimunomodulação: Efeitos da morfina sobre o comportamento e a atividade de macrófagos. São Paulo, 2004. 128p. (Dissertação de Mestrado) Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.
- COSTALL, B. et al. On catalepsy and catatonia and the predictability of the catalepsy test for neuroleptic activity. **Psychopharmacology**, v. 34, 233-241, 1974.
- COVENTRY, T. L. et al. Endomorphins and activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. **J. Endocrinol.**, v. 169, p. 185-193. 2001.
- COX, D. et al. Phagocytic signaling strategies: Fc $\gamma$  receptor-mediated phagocytosis as a model system. **Immunology**, v. 13, p. 339-345, 2001.
- CRAIN, S. M. et al. Modulation opioid of analgesia, tolerance and dependence by Gs-coupled, GM1 ganglioside-regulated opioid receptor functions. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 19, p. 358-365, 1998.
- CRAWFORD, J.R. et al. Extracellular calcium regulates HeLa cell morphology during adhesion to gelatin: role of translocation and phosphorylation of cytosolic phospholipase A2. **Mol. Biol. Cell.**, v.12, p 3429-43, 1998

- CHUANG, L. F. et al. Delta opioid receptor gene expression in lymphocytes. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 202, p. 1291-1299. 1994.
- CHUANG, L. F. et al. Expression of kappa opioid receptors in human and monkey lymphocytes. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 209, n. 3, p. 1003-1010, 1995.
- DARDENE, M. et al. Interdependence of the endocrine and immune systems. **Adv. Neuroimmunol.**, v. 6, p. 297-307, 1997.
- DAVID, V. et al. Differential effects of the dopamine D2/D3 receptor antagonist sulpiride on self-administration of morphine into the ventral tegmental area or the nucleus accumbens. **Psychopharmacology**, v. 160, p. 307-317, 2002.
- DE VRIES, T. J. Mifepristone prevents the expression of long-term behavioural sensitization to amphetamine. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 307, p. R3-R4, 1996.
- DERETIC, V. et al. *Mycobacterium tuberculosis* phagosome. **Mol. Microbiol.**, v. 31, p. 1603-1609. 1999
- DEROCHE, V. et al. Stress-induced sensitization to amphetamine and morphine psychomotor effects depends on stress-induced corticosterone secretion. **Brain Res.**, v. 598, n. (1/2), p. 343-348, 1992.
- DHABHAR et al. Stress-induced changes in blood leukocyte distribution – role of adrenal steroid hormones. **J. Immunol.**, v. 157, p. 1638-1644, 1996.
- DING, A. H. et al. Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophage: comparison of activating cytokines and evidence for independence production. **Am. Assoc. Immunol.**, v. 141, n. 7, p. 2407-2412, 1988.
- DUFFIELD, J. S. The inflammatory macrophage: a story of Jekyll and Hyde. **Clin. Sci.**, v. 104, p. 27-38, 2003.
- DUNN, A. J. Interaction between the nervous system and immune system: implications for Psychopharmacology. **Psychopharmacology**, p. 719-731, 1995.
- EGUCHI, M. Recent advances in selective opioid receptor agonists and antagonists. **Medicinal Research Reviews**, v. 24, n. 2, p. 182-212, 2004.
- EISENSTEIN, T. K. et al. Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell populations. **J. Neuroimmunol.**, v. 83, p. 36-44, 1998.
- ELENKOV, I. J.; WILDER, R. L.; CHROUSOS, G. P.; VIZI, E. S. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. **Pharmacological reviews**, v. 52, n. 4, p. 585-638, 2000.

- ERDTMANN-VOURLIOTS, M. et al. Identification of brain regions that are markedly activated by morphine in tolerant but in naive rats. **Mol. Brain Res.**, v. 61, p. 51-61, 1998.
- FELICIO, L. F. et al. Intracerebroventricular cholecystokinin infusions block beta-endorphin-induced disruption of maternal behavior. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 39, n. 1, p. 201-4, 1991.
- FELICIO, L. F. et al. Stimulation of either cholecystokinin receptor subtype reduces while antagonists potentiate or sensitize a morphine-induced excitatory response. **Peptides**, v. 22, p. 1299-1304, 2001.
- FELICIO, L.F., FLORIO, J.C., SIDER, L.H., CRUZ-CASALLAS, P.E., BRIDGES, R.S., 1996. Reproductive experience increases striatal and hypothalamic dopamine levels in pregnant rats. **Brain Research Bulletin**, 40, 253-256, 1996.
- FELTEN et al. Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function. **Immunol Rev.**, v. 100, p. 225-60, 1987.
- FERNÁNDEZ, M. L. et al. Role of distinct subpopulations of peritoneal macrophages in the regulation of reactive oxygen species release. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 27, n. (7/8), p. 797-809, 1999.
- FLORES, L. R. et al. Acute immunosuppressive effects of morphine: lack of involvement of pituitary and adrenal factors. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 268, n. 3, p. 1129-1134, 1994.
- FONSECA, E. S. M. Efeitos de um estresse pré-natal no comportamento e na atividade de macrófagos peritoneais de uma prole de camundongos Swiss, avaliada aos 30 e aos 60 dias de idade. São Paulo, 2001. 132p. [Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Univ. de São Paulo]
- FONSECA, E. S. M. et al. Effects of prenatal stress on stress-induced changes in behavior and macrophage activity of mice. **Physiol. Behav.**, v. 77, p. 205-215, 2002.
- FONSECA, E. S. M.; MASSOCO, C. O.; PALERMO-NETO, J. Effects of prenatal stress on stress-induced changes in behavior and macrophage activity of mice. **Physiology & Behavior**, v. 77, p. 205-215, 2002.
- FORMAN, H. J. et al. Reactive oxygen species and cell signaling: respiratory burst in macrophage signaling. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 166, p. 54-58, 2002.
- FORMAN, H. J. et al. Redox signaling in macrophages. **Mol. Aspects Med.**, v. 22, p. 189-216, 2001.
- FORMAN, H. J.; TORRES, M. Reactive oxygen species and cell signaling: respiratory burst in macrophage signaling. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, p. 54-58, 2002.
- FOX-MARSH, A.; HARRISON, L. C. Emerging evidence that molecules expressed by mammalian tissue grafts are recognized by innate immune system. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 71, p. 401-409, 2002.

- FRANCÈS, H.; GRAULET, A.-M.; DEBRAY, M.; COUDEREAU, J.-P.; GUÉRIS, J.; BOURRE, J.-M. Morphine-induced sensitization of locomotor activity in mice: effect of social isolation on plasma corticosterone levels. **Brain Research**, v. 860, p. 136-140, 2000.
- FRIEDMAN, H. et al. Neurological basis of drug dependence and its effects on the immune system. **J. Neuroimmunol.**, v. 147, p. 106-108, 2004.
- FRIEDMAN, S. B. et al. Psychosocial factors modifying host resistance to experimental infections. **Ann. N. Y. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 164, p. 381-393, 1969.
- GOMEZ-FLORES, R.; WEBER, R. J. Differential effects of buprenorphine and morphine on immune and neuroendocrine functions following acute administration in the rat mesencephalon periaqueductal gray. **Immunopharmacology**, v. 48, p. 145-156, 2000.
- GORDON, S. The role of the macrophage in immune regulation. **Res. Immunol.**, v. 149, p. 685-688, 1998.
- GRAEFF, F. G. Abuso e dependência de drogas. In: GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES, F. S. **Fundamentos de psicofarmacologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2001. p. 197- 221.
- GRAEFF, F. G. In: **Drogas Psicotrópicas e seu modo de ação**. Editora pedagógica, São Paulo, p. 61-83, 1989.
- GRATZER, W. Immunology: the wright stuff. **Nature**, v. 416, p. 275-277, 2002.
- GROSSEN, N. E. et al. Species-specific behavior and acquisition of avoidance behavior in rats. **J. Comp. Psychol.**, v. 81, p. 307-310, 1973.
- GUPTA, K. et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival promoting signaling and promotes breast tumor growth. **Cancer Res.** 1;62(15), p.4491-8, 2002
- HAMILTON, T. A. et al. Interferon gamma modulates protein kinase C activity in murine peritoneal macrophages. **J. Biol. Chem.**, v. 260, 1378-1381, 1985.
- HÄRFSTRAND, A. et al. Glucocorticoid receptor immunoreactivity in monoaminergic neurons of rat brain. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 83, p. 9779-9783. 1996.
- HASUI, M. et al. Simultaneous measurement by flow cytometry of phagocytosis and hydrogen peroxide production of neutrophils in whole blood. **J. Immunol. Methods**, v. 117, p. 53-58, 1989.
- HOUSHYAR, H.; COOPER, Z. D.; WOODS, J. H. Paradoxical effects of chronic morphine treatment on the temperature and pituitary-adrenal responses to acute restraint stress: a chronic stress: a chronic stress paradigm. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 13, p. 862-874, 2001.
- HUANG, C.-J. et al. Interleukin-10 inhibition of nitric oxide biosynthesis involves suppression of CAT-2 transcription. **Nitric Oxide**, v. 6, n. 1, p. 79-84, 2002.

- IMRICH, A. Fluorescence-based measurement of nitric oxide synthase activity in activated rat macrophages using dichlorofluorescin. **Nitric Oxide**, v. 1, p. 359-369, 1997.
- JESSOP, D. S. Central non-glucocorticoid inhibitors of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. **J. Endocrinol.**, v. 160, p. 169-180, 1999.
- JEZIORSKI, M. et al. Dopamine receptor antagonists prevent expression, but not development, of morphine sensitization. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 275, p. 235-244, 1995.
- JORDAN, B. A. et al. G-protein-coupled receptor heterodimerization modulates receptor function. **Nature**, v. 399, n. 6737, p. 697-700, 1999.
- KITANAKA, N. et al. Behavioral sensitization and alteration in monoamine metabolism in mice after single versus repeated methamphetamine administration. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 474, p. 63-70, 2003.
- KLEEB, S.R., RIZZO, M.S., DAGLI, M.L.Z., FRUSSA-FILHO, R., 1999. Haloperidol increases spreading and nitric oxide production in macrophages from tumor bearing mice: a possible mechanism for its antitumoral effect. *International Journal of Immunopharmacology*, 21 (9), 575–580, 1999.
- KOOB, G. F. et al. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence, **Science**, v. 242, p. 715-723, 1988.
- KOOB, G. F. et al. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation, **Science**, v. 278, p. 52-58, 1997.
- KORNETSKY, C. Brain-stimulation reward, morphine-induced oral stereotypy, and sensitization: implications for abuse. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v. 27, p. 777-786, 2004.
- KOWALSKI, J. Effect of enkephalins and endorphins on cytotoxic activity of natural killer cells and macrophages/ monocytes in mice. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 326, p. 251-255, 1997.
- KRANTIC, S. Peptides as regulators of the immune system: emphasis on somatostatin. **Peptides**, v. 21, p. 1941-1964, 2000.
- KURIBARA, K. Effects of interdose interval on ambulatory sensitization to methamphetamine, cocaine and morphine in mice. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 316, p. 1-5, 1996.
- KUZMIN, A. et al. Dose- and time-dependent bimodal effects of  $\kappa$ -opioid agonists on locomotor activity in mice. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 295, p. 1031-1042, 2000.
- KWIATKOWSKA, K. et al. Signaling pathways in phagocytosis. **BioEssays**, v. 21, p. 422-431, 1999.
- LAORDEN, M. L. et al. Changes in catecholaminergic pathways innervating paraventricular nucleus and pituitary-adrenal axis response during morphine dependence: implication of  $\mu_1$ - and  $\mu_2$ -adrenoceptors. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 293, p. 578-584, 2000.

- LAORDEN, M. L. et al. Morphine withdrawal-induced c-fos expression in the hypothalamic paraventricular nucleus is dependent on the activation of catecholaminergic neurones. *J. Neurochem.*, v. 83, p. 132-140, 2002.
- LAUE et al. The antiglucocorticoid and antiprogestin steroid RU 486 suppresses the adrenocorticotropin response to ovine corticotropin releasing hormone in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 66, n. 2, p. 290-293, 1988a.
- LAUE et al. The antiglucocorticoid and antiprogestin steroid RU 486: its glucocorticoid agonist effect is inadequate to prevent adrenal insufficiency in primates. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 63, n. 3, p. 602-606, 1988b.
- LAWRENCE, D. A. et al. Central/peripheral nervous system and immune responses. *Toxicology*, v. 142, n. 3, p. 189-201, 2000.
- LÁZARO, M. I. et al. Reversibility of morphine effects on phagocytosis by murine macrophages. *Drug and Alcohol Depend.*, v. 58, p. 159-164, 2000.
- LAZZARINI, R. et al. Reduction of inflammation in rats by diazepam: tolerance development. *Life Sci.*, v. 72, n. 21, p. 2361-2368, 2003.
- LAZZARINI, R. et al. Reduction of acute inflammation in rats by diazepam: role of peripheral benzodiazepine receptors and corticosterone. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, v. 23, n. 2, p. 253-265, 2001.
- LESHNER, A. L. et al. Drugs of abuse and the brain. *Neuropharmacol. Substance Abuse*, v. 111, p. 99-108, 1999.
- LIANG-SUO, J. et al. Immunosuppression induced by central action of morphine is not blocked by mifepristone (RU 486). *Life Sci.*, v. 71, p. 2595-2602, 2002.
- LIMIROLI, E. et al. Differential morphine tolerance development in the modulation of macrophage cytokine production in mice. *J. Jeukoc. Biol.*, v. 72, p. 43-48, 2002.
- LOLAIT, S. J. et al. Pro-opiomelanocortin messenger ribonucleic acid and posttranslational processing of beta endorphin in spleen macrophages. *J. Clin. Invest.*, v. 77, p. 1776-1779, 1986.
- LYSLE, D. T. Morphine-induced alterations of immune status: dose dependency, compartment specificity and antagonism by naltrexone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 265, n. 3, p. 1071-1078, 1992.
- MADDEN, K. S. et al. Experimental basis for neural-immune interactions. *Physiol. Rev.*, v. 75, n. 1, p. 77-106, 1995.
- MALDONADO, R.; STINUS, L.; GLD, L. H.; KOOB, G. F. Role of different brain structures in the expression of the physical morphine withdrawal syndrome. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 261, p. 669-677, 1992.

MANFRED, B. et al. Age-related changes in mitogen-induced  $\beta$ -endorphin release from human peripheral blood mononuclear cell. **Peptides**, v. 16, n. 4, p. 699-706, 1994.

MANFRED, B.; CLEMENTI, E.; SACERDOTE, P.; BASSETTI, M.; PANERAI, A. E. Age-related changes in mitogen-induced  $\beta$ -endorphin release from human peripheral blood mononuclear cell. **Peptides**, v. 16, n. 4, p. 699-706, 1994.

MANN, P. E. et al. Investigation into the role of cholecystokinin (CCK) in the induction and maintenance of maternal behavior in rats. **Horm. Behav.**, v. 29, n. 3, p. 392-406, 1995.

MANZANEDO, C. et al. The effects of dopamine D2 and D3 antagonists on spontaneous motor activity and morphine-induced hyperactivity in male mice. **Psychopharmacology**, v. 143, p. 82-88, 1999.

MARINELLI et al. Dopamine-dependent responses to morphine depend on glucocorticoide receptors. **Proc. Natl. Acad. U. S. A.**, v. 95, n. 13, p. 7742-7747, 1998.

MASSOCO, C. O. et al. Diazepam effects on peritoneal macrophage activity and corticosterone serum levels in BALB/c mice. **Life Sci.**, São Paulo, v. 65, n. 20, p. 2157-2165, 1999.

McCARTHY, L. et al. Opioids, opioid receptors, and the immune response. **Drug Alcohol Depend.**, v. 62, p. 11-123, 2001.

McCARTHY, L.; WETZEL, M.; SLIKER, J. K.; EISENSTEIN, T. K.; ROGERS, T. J. Opioids, opioid receptors, and the immune response. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 62, p. 11-123, 2001.

McEWEN, B. S. et al. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural and immune interactions. **Brain Res. Rev.**, v. 23, n (1/2), p. 79-133, 1997.

McEWEN, B. S.; BIRON, C. A. BRUNSON, K. W.; BULLOCH, K.; CHAMBERS, W. H.; DHABHAR, F. S.; GOLDFARB, R. H.; MILLER, A. H.; SPENCER, R. L.; WEISS, J. M. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural and immune interactions. **Brain Res. Rev.**, v. 23, n (1/2), p. 79-133, 1997.

McNALLY, G. P.; AKIL, H. Selective down-regulation of hippocampal glucocorticoid receptors during opiate withdrawal. **Molecular Brain Research**, v. 118, p. 152-155, 2003.

MELLON, R. D. et al. Evidence for central opioid receptors in the immunomodulatory effects of morphine: review of potential mechanism (s) of action. **J. Neuroimmunol.**, v. 83, p. 19-28, 1998.

MELLON, R. D.; BAYER, B. M. The effects of morphine, nicotine and epibatidine on lymphocyte activity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 288, n. 2, p. 635-642, 1999.

METAL'NIKOV, S. Hôle des reflexes conditionnels dans l'immunité. **Ann. Inst. Pasteur**, v. 40, p. 893-900, 1926.

- METAL'NIKOV, S. Hôle des reflexes conditionnels dans l'immunité. **Ann. Inst. Pasteur**, v. 40, p. 893-900, 1926.
- MEUSER, T. et al. Mu-opioid receptor mRNA regulation during morphine tolerance in the rat peripheral nervous system. **Anesth. Analg.**, v. 97, p. 1458-1463, 2003.
- MINARELLI, M. et al. Corticosterone circadian secretion differentially facilitates dopamine mediated psychomotor effect of cocaine and morphine. **J. Neurosci.**, v. 141, p. 2724-2731, 1994.
- MIRANDA-PAIVA C. M. et al. A role for the periaqueductal grey in opioidergic inhibition of maternal behaviour. **Eur. J. Neurosci.**, v. 18, n.3, p. 667-74, 2003
- MIRANDA-PAIVA C. M. et al. Differential role of cholecystokinin receptor subtypes in opioid modulation of ongoing maternal behavior. **Pharmacol. Biochem. Behav.** 2000 v. 65, n. 1, 165-169. 1999.
- MIRANDA-PAIVA C. M. et al. Morphine pretreatment increases opioid inhibitory effects on maternal behavior. **Brain. Res. Bull.**, v. 55, n. 4, p. 501-505. 2001.
- MIRANDA-PAIVA C. M. et al. Puerperal blockade of cholecystokinin (CCK1) receptors disrupts maternal behavior in lactating rats. **J. Mol. Neurosci.**, v. 18, n. (1/2), p. 97-104, 2002.
- MOLLEREAU, C. et al. ORL1, a novel member of the opioid receptor family: cloning, function expression and localization. **FEBS Lett.**, v. 341, p. 33-38, 1994.
- NARITA, M. et al. Up-regulation of the Gq/11 $\alpha$  protein and protein kinase c during the development of sensitization to morphine-induced hyperlocomotion. **Neuroscience**, v. 111, n. 1, p. 127-132, 2002.
- NESTLER, E. J. Historical review: molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. **Trends in Pharmacology Sciences**, v. 24, n. 4, p. 210-218, 2004.
- NESTLER, E. J. Molecular basis of neural plasticity underlying addiction. **Nature Res. Neurosci.**, v. 2, p. 119-128, 2001.
- NESTLER, E. J.; AGHAJANIAN, G. K. Molecular and cellular basis of addiction. **Science**, v. 278, p. 58-62, 1997.
- NOËL, W. et al. Alternatively activated macrophages during parasite infections. **Trends Parasitol.**, v. 20, n. 3, p. 126-133, 2004.
- NOHAN, P. F. et al. Effect of lipoproteins on macrophage superoxide generation. **Cell Biochem. Function**, v. 13, p. 135-140, 1995.
- OTTAVIANI, E. et al. Pro-opiomelanocortin-derived peptides, cytokines, and nitric oxide in immune responses and stress: an evolutionary approach. **Int. Rev. Cytol.**, v. 170, p. 79-141, 1997.

- PACIFI, R. et al. Effect of morphine and methadone acute treatment on immunological activity in mice: pharmacokinetic and pharmacodynamic correlates. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 269, p.1112-1116, 1994.
- PALERMO-NETO, J. et al. Effects of physical and psychological stressors on beravior, macrophage activity, and Ehrlich tumor growth. **Brain Behav. Immunity**, v. 17, p. 43-54, 2003.
- PALERMO-NETO, J. et al. Pavlovian conditioning of lung anaphylactic response in rats. **Life Sci.**, v. 68, n. 6, p. 611-23, 2000.
- PALERMO-NETO, J.; BERNARDI, M. M. Effects of apomorphine administration on rearing activity of control and experimental rats withdrawn from long-term haloperidol treatment. **Gen. Pharmac.**, v. 15, n. 4, p. 363-365, 1984.
- PALERMO-NETO, J.; BERNARDI, M. M. Effects of apomorphine administration on locomotor activity of control and experimental rats withdrawn from long-term haloperidol treatment. **Gen. Pharmac.**, v. 14, n. 5, p. 545-547, 1983.
- PARRILLO, J. E. et al. Mechanisms of glucocorticoid action on immune processes. **Ann. Res. Pharmacol. Toxicol.**, v. 19, p. 179-201, 1979.
- PASI, A. et al. Angiogenesis: modulation with opioids. **Gen Pharmacol.**, v. 22(6): p.1077-9. 1991.
- PATRINI, G. et al. Changes in opioid receptor density on murine splecocytes induced by in vivo treatment with morphine and methadone. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 279, p. 172-176, 1996.
- PENG, X. et al. Morphine enhances interleukin-12 and the production of other pro-inflammatory cytokines in mouse peritoneal macrophages. **J. Leukoc. Biol.**, v. 65, n. 5, p. 723-728, 2000.
- PETERSON, P. K. et al. The opioid-citokine connection. **J. Neuroimmunol.**, v. 83, p. 63-69, 1998.
- PIAZZA et al. Glucocorticoids have state-dependent stimulant effects on the mesencephalic dopaminergic transmission. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.**, v. 93, p. 8716-8720, 1996.
- PIAZZA et al. Suppression of glucocorticoid secretion and antipsychotic drugs have similar effects on the mesolimbic dopaminergic transmission. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.**, v. 93, p. 15445-15450, 1996.
- RABINOVITCH, M. et al. Macrophage spreading in vitro. **Exp. Cell Res.**, v. 77, p. 323-334, 1973.
- RABINOVITCH, M. Professional and non-professional phagocytes: an introduction. **Trends Cell Biol.**, v. 5, p. 85-85, 1995.
- RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 5 ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2004, 657p.

- ROBINSON, T. E. et al. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. **Brain Res. Rev.**, v. 18, p. 247-291, 1993.
- ROBINSON, T. E.; BERRIDGE, K. C. Incentive sensitization and addiction. **Addiction**. v.96, p.103-114, 2001.
- ROBINSON, T. E.; BERRIDGE, K. C. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. **Addiction**. v.95, suppl2, p.S91-117, 2000.
- ROBINSON, T.E.; BERRIDGE, K. C. Addiction. **Ann. Rev. Psychol.**, v.54, p. 25-53, 2003.
- ROBINSON, T.E.; BERRIDGE, K. C. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. **Brain. Res.** 1993; 18(3): 247-91.
- ROJAVIN, M. et al. Morphine treatment *in vitro* or *in vivo* decreases phagocytic functions of murine macrophages. **Life Sci.**, v.53, n. 12, p. 997-1006, 1993.
- ROOS, D. et al. Lethal weapons. **Science**, v. 298, p. 669-671, 2002.
- ROY, S. et al. Chronic morphine treatment selectively suppresses macrophage colony formation in bone marrow. **Eur. J. Pharmacol.**, v.195, p. 359-363, 1991.
- RUSSO, M. et al. Superoxide-independent hydrogen peroxide release by activated macrophages. **Br. J. Med. Biol. Res.**, v. 22, p. 1271-1273, 1989.
- RUSSO, M. **O macrófago: da inflamação à imunidade**. São Paulo, 1994. 105p. (Tese de Livre Docência). Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.
- SAAL, D. et al. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. **Neuron**, v. 37, p. 577-582, 2003.
- SACERDOTE, P. Effects of *in vitro* and *in vivo* opioids on the production of IL-12 and IL-10 by murine macrophages. **Ann. N. Y. Acad. U. S. A.**, v. 992, p. 129-140, 2003.
- SALZET, M. et al. Crosstalk between nervous and immune systems through the animal kingdom: focus on opioids. **Trends Neurosci.**, v. 23, n. 11, p. 550-555, 2000.
- SAUER, T. B. et al. Morphine-induced alterations of immune status are blocked by the dopamine D<sub>2</sub>-like receptor agonist 7-OH-DPAT. **J. Neuroimmunol.**, v. 148, p. 54-62, 2004.
- SEDQI, M. et al. Complementary DNA cloning of an  $\mu$ -opioid receptor from rat peritoneal macrophages. **Biochemistry**, v. 209, n. 2, p. 563-574. 1995.

SEEDS et al. Independent stimulation of membrane potential changes and the oxidative metabolic burst in polymorphonuclear leukocytes. **Blood**, n. 1, v. 65, p. 233-240, 1885.

SHARP, B. M. et al. Evidence for opioid receptors on cells involved in host defense the immune system. **J. Neuroimmunol.**, v. 83, p. 45-56, 1998.

SHARP, B. M. Opioid receptor expression and function. **J. Neuroimmunol.**, v. 144, p. 3-5, 2004.

SHAVIT, Y.; DEPAULIS, A.; MARTIN, F. C.; TERMAN, G. W.; PECHNICK, R. N.; ZANE, C. J.; GALE, R. P., LIBESSKIND, J. C. Involvement of brain opiate receptors in the immune-suppressive effect of morphine. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 83, p. 7114-7117, 1986.

SILBERNAGL et al. Fisiologia: texto e atlas. 5. ed. Porto Alegre, Artmed, 2003, 294p.

SILVA, F. R. da. Efeitos de benzodiazepínicos sobre a atividade de neutrófilos de ratos avaliados por citometria de fluxo. São Paulo, 2003. 179p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Univ. de São Paulo]

SINGHAL, P. C. et al. Morphine enhances macrophage apoptosis. **J. Immunol.**, v. 160, p. 1886-1893, 1998.

SMITH E. M. et al. A molecular basis for interactions between the immune and neuroendocrine systems. **Int. J. Neurosci.**, v. 39, n. (3/4), p. 455-464, 1988.

SNYDER, D. S. et al. Corticosteroids inhibit murine macrophage la expression and interleukin 1 production. **J. Immunol.**, v. 129, p. 1803-1805, 1982.

SPANAGEL, R. et al. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. **Trends Neurosci.**, v. 22, p. 521-527, 1999.

SPANAGEL, R. Modulation of drug-induced sensitization process by endogenous opioid systems. **Behav. Brain Res.**, v. 70, p. 37-49. 1995.

SPECTOR, N. H. Neuroimmunomodulation: a brief. Review. **Regul. Toxicol. Pharmacol.**, v. 24, p. 32-38, 1996.

STEFANO, G. B. et al. Endogenous morphine. **Trends Neurosci.**, v. 23, n. 9, p. 436-442, 2000.

STERNBERG, E. M. Emotion and disease: from balance of humors to balance of molecules. **Nat. Med**, v. 3, p. 264-267, 1997.

STEWART, J.; BADIANI, A. Tolerance and sensitization to the effects of drugs. **Behav. Pharmacol.**, v. 4, p. 289-312, 1993.

- STOHR, T. et al. Stress and corticosteroid-induced modulation of the locomotor response to morphine in rats. **Behav. Brain Res.**, v. 103, n. 1, 1999.
- STRATAKIS, C. et al. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. **Ann. N. Y. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 771, p. 1-18, 1995.
- SZABO, I. et al. Suppression of peritoneal macrophage phagocytosis of *Candida albicans* by opioids. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 267, n. 2, p. 703-706, 1993.
- TAKEMURA, R. et al. Secretory products of macrophages and their physiological functions. **Am. J. Physiol.**, v. 246, p. C1-C9, 1984.
- TOMEI, E. Z. et al. Effect of morphine on Fc-mediated phagocytosis by murine macrophages in vitro. **J. Neuroimmunol.**, v. 74, p. 111-116. 1997.
- TUBARO, E. et al. Effect of morphine on resistance to infection. **J. Infect. Dis.**, v. 148, n. 4, 1983.
- UEDA, H. et al. Peripheral morphine analgesia resistant to tolerance in chronic morphine-treated mice. **Neurosci. Lett.**, v. 266, p. 105-108, 1999.
- VACCARINO, A. L. et al. Endogenous opiates: 1999. **Peptides**, v. 21, p. 1975-2034, 2000.
- VAN FURTH, R. Human monocytes. **Res. Immunol.**, v. 149, p. 719-720, 1998.
- VANDERSCHUREN, J. M. J. et al. Morphine-induced long-term sensitization to the locomotor effects of morphine and amphetamine depends on the temporal pattern of the pretreatment regimen. **Psychopharmacology**, v. 131, p. 115-122, 1997.
- VANDERSCHUREN, L. J. M. J. et al. Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. **Psychopharmacology**, v. 151, p. 99-120, 2000.
- VANDERSCHUREN, L. M. J. et al. A single exposure to morphine induces long-lasting behavioural and neurochemical sensitization in rats. **Eur. J. of Neurosci.**, v. 14, p. 1533-1538, 2001.
- VIEIRA, O. V. et al. Phagosome maturation: aging gracefully. **Biochem. J.**, v. 366, p. 689-704, 2002.
- VOTAVA, M. et al. Effects of alprazolam and fluxetine on morphine sensitization in mice. **Physiol. Res.**, v. 51, p. 417-423, 2002.
- WALDHOER, M. et al. Opioids receptors. **Ann. Ver. Biochem.**, v. 73, p. 953-990, 2004.

WANG et al. The immunosuppressive effects of chronic morphine treatment are partially dependent on corticosterone and mediated by the  $\mu$ -opioid receptor. **J. Leukoc. Biol.**, v. 71, p. 782-790, 2002.

WEBER, R. J. et al. Immune, neuroendocrine, and somatic alterations in animal models of human heroin abuse. **J. Neuroimmunol.**, v. 147, p. 134-137, 2004.

WHISTLER, J. L. et al. Functional dissociation of  $\mu$  opioid receptor signaling and endocytosis: implications for the biology of opiate tolerance and addiction. **Neuron**, v. 23, p. 737-746, 1999.

WISE, R. A. et al. A psychomotor stimulant theory of addiction. **Psychol. Rev.**, v. 94, 469-492, 1987.

WISE, R. A. The role of reward pathways in the development of drug dependence. **Pharmacol. Ther.**, v. 35, p. 227-263, 1987.

WYBRAN, J.; APPELBOOM, T.; FAMACY, J.-P.; GOVAERTS, A. Suggestive evidence for receptors for morphine and methionine enkephalin on normal human blood T-lymphocytes. **J. Immunol.**, v. 123, p. 1068-1070, 1979.

ZAHNG, Y. et al. Stimulation of interleukin-6 mRNA levels by tumor necrosis factor and interleukin-1. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 557, p. 548-549, 1989.

ZARRINDAST, M.-R. et al. On the mechanisms of tolerance to morphine-induced Straub tail reaction in mice. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 69, p. 419-424, 2001.