

Bases Moleculares da Dor – Thiago Almeida Hurtado

1) Mediadores Inflamatórios

- A **hiperalgesia** é resultado da ativação metabotrópica no neurônio sensitivo, de forma que ocorrem mudanças metabólicas no neurônio as quais irão facilitar a sua ativação. Tais mudanças são fruto da ação de **mediadores inflamatórios** liberados diretamente pelas células danificadas pelo trauma tecidual ou por células de defesa (como macrófagos).
- A liberação dos mediadores inflamatórios respeita uma **hierarquia temporal de liberação e de ação**. Isso é importante para o tratamento da dor, visto que, caso seja interrompido um dos passos dessa sequência de liberação, torna-se possível inibir o desenvolvimento de eventos, sinais e sintomas relacionados ao processo inflamatório, como a dor.
- Os mediadores inflamatórios podem ser divididos em dois grupos:
 - Mediadores hiperalgésicos intermediários: liberados no início e durante a inflamação, sendo responsáveis por estimular a liberação de mais mediadores.
 - Citocinas: TNF- α , IL-1 e IL-8 (essas últimas atuam na liberação de PG e aminas simpatomiméticas, ambos mediadores finais)
 - Bradicininina
 - Fatores do complemento C3a e C5a
 - Mediadores hiperalgésicos finais: interagem com os receptores específicos nos neurônios, promovendo as modificações moleculares responsáveis pela **sensibilização**.
 - Eicosanóides (prostaglandinas e prostaciclina)
 - Aminoácidos simpáticos
 - Leucotrienos
 - Fator de agregação de plaquetas
 - Histamina
 - Serotonina.

- No que se refere a **resposta imune adaptativa**, essa frequentemente envolve citocinas hipernociceptivas que atuam como mediadores intermediários da imunidade inata (“inflamação tradicional”), podendo ocorrer o desencadeamento de uma dor característica de resposta inflamatória aguda (visto que esses mediadores estimulam a liberação de mediadores finais).

a) Citocinas e Quimiocinas

- Induzem diferentes eventos relacionados a inflamação, como migração celular, febre e dor.
- As **quimiocinas** apresentam papel importante no processo, pois atuam como quimioatraentes para leucócitos.
- Hoje se sabe que o **TNF- α** é a primeira citocina a ser liberada na **resposta imune inata**, sendo considerada a **citocina-chave** do processo inflamatório. Embora essa “citocina-chave” possa ser variável de acordo com o processo, sempre ocorrerá uma hierarquia tempo-funcional da participação de mediadores intermediários e finais do processo inflamatório (o que desmistifica o caráter aleatório de liberação induzido pelo termo “sopa de mediadores”).
 - Induz a secreção de IL-1 β , que estimula a secreção de prostaglandinas, moléculas importantes para a produção de hiperalgesia.
 - Induz a secreção de IL-8, responsáveis pela ativação do componente simpático da hiperalgesia inflamatória, ou seja, promove a liberação de aminos simpatomiméticas.

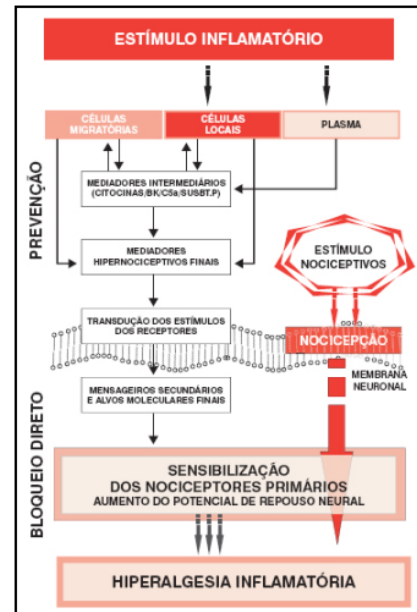


Fig. 19.1: Mecanismos da dor inflamatória. As estratégias farmacológicas que previnem a sensibilização dos nociceptores atuam impedindo a sinalização intercelular de mediadores intermediários e finais; as estratégias que bloqueiam a sensibilização instaurada atuam no metabolismo dos neurônios nociceptivos.

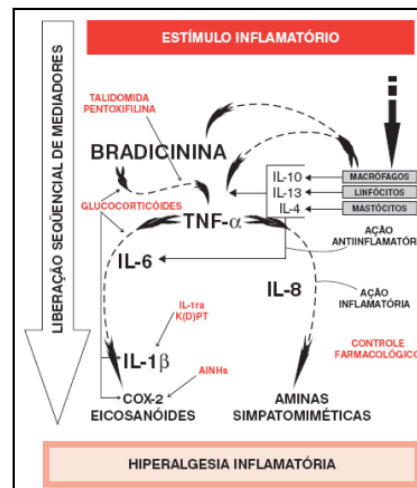


Fig. 19.2: Cascata de mediadores intermediários e finais do desenvolvimento (setas pontilhadas) e estratégias para o controle (setas pretas, indicando os alvos de ação de diferentes fármacos, cujos exemplos estão em vermelho) da hiperalgesia inflamatória. As citocinas IL-10, IL-13 e IL-4 são liberadas pelas células exemplificadas (caixas cinza).

Bases Moleculares da Dor – Thiago Almeida Hurtado

- No que se refere a citocinas envolvidas na **resposta imune adaptativa**, essas se dividem de acordo com o padrão de resposta celular, o qual pode ser Th1, Th2 ou humoral (linfócitos B)
 - **Inflamação Th1**: produção de IFN- γ que ativa macrófagos, secreção de citocinas pró inflamatórias que intensificam a resposta adaptativa e são responsáveis pelo recrutamento de neutrófilos. Citocinas como IL-15 e IL-18 se mostram cruciais para o desenvolvimento da hiperalgesia nesses modelos inflamatórios.
 - **Inflamação Th2**: caracterizadas pela produção de IL-4 e IL-5 que induzem a produção de IgE, a degranulação de mastócitos e a migração de eosinófilos. Não há evidências de que essas apresentam qualquer papel na hipernociceptividade.

b) O papel dos Neutrófilos

- Os neutrófilos são as primeiras células do S.I a chegarem no local da inflamação e são as responsáveis pela eliminação do agente infeccioso. Contudo, por liberar substâncias como radicais livres e enzimas proteolíticas, cuja produção é estimulada pelos mediadores inflamatórios, podem acabar levando ao dano tecidual.
- Algumas hipóteses foram formuladas acerca da participação de neutrófilos na gênese da dor inflamatória.
 - Podem ser a fonte dos mediadores finais da hiperalgesia
 - Podem liberar mediadores-chave, que, ao interagirem com os demais levariam a hiperalgesia inflamatória.
- **Independentemente do mecanismo, os neutrófilos apresentam papel fundamental para a hiperalgesia, que não se desenvolve na ausência dessas células.**
 - Portanto, drogas que inibem a migração neutrofílica podem ser utilizadas como alternativa para o controle da dor.

c) Mediadores hiperalgésicos finais

- Durante um longo tempo, acreditava-se que a “sopa inflamatória” levava a ação excitatória através da combinação de diversos mediadores inflamatórios. Contudo, apenas os mediadores hiperalgésicos finais são responsáveis pela sensibilização dos nociceptores à estimulação posterior.
- **Prostaglandinas**: são produzidas pela ação das **enzimas ciclooxigenases (COX)** que utilizam o ácido araquidônico como substrato, o qual pode ser encontrado em sua forma esterificada na M.P.
 - Atualmente, compreende-se são importantes mediadores finais, visto que os neurônios apresentam receptores para essas, que, uma vez ativados, desencadeiam a sensibilização sem depender da liberação posterior de mediadores.
- **Aminas simpáticas**: noradrenalina, adrenalina e dopamina induzem hiperalgesia mecânica de forma semelhante as prostaglandinas.
- **Endotelinas**: apresentam potente ação vasoconstritora e estão envolvidas no controle do tônus vascular. São importantes mediadores finais em processos isquêmicos e em doenças vasculares
- **Substância P**: modulador da transmissão nociceptiva, atuando principalmente na medula espinal, controlando o fluxo de informação transmitido pelos neurônios primários aos centrais.
 - É liberada também no SNP, nas terminações nervosas livres dos tecidos inflamados, levando ao processo denominado **inflamação neurogênica**.
- **Bradicinina**: apresenta efeito direto sobre os nociceptores, tanto ativando-os quanto sensibilizando-os.

2) Receptores de membrana

Bases Moleculares da Dor – Thiago Almeida Hurtado

- Após a ativação dos receptores presentes nos nociceptores pelos mediadores inflamatórios finais, iniciam-se mecanismos de sinalização molecular intracelular que geram a **modulação da atividade de canais iônicos** presentes nos neurônios.
- Os receptores de EP (prostaglandinas), β_1 e β_2 (aminas simpáticas) fazem parte da família dos **receptores acoplados à proteína G**. A expressão desses receptores está mais presente nas **fibras do tipo C**.
 - **AMPC**: segundo-mensageiro produzido pela enzima adenilato ciclase (a qual é ativada pela Proteína G). O aumento da concentração de AMPC regula uma variedade de respostas biológicas por modular diretamente a atividade de **quinases**, mais especificadamente, a **PKA** (cinase dependente de AMPC) e a **PKC ϵ** , sendo a última associada a estímulos que aumentam a concentração intracelular de **cálcio**, **IP3** e **DAG**.
 - As quinases atuam através da **fosforilação** de canais iônicos, modulando a atividade desses, de forma a se tornarem mais ou menos ativos.

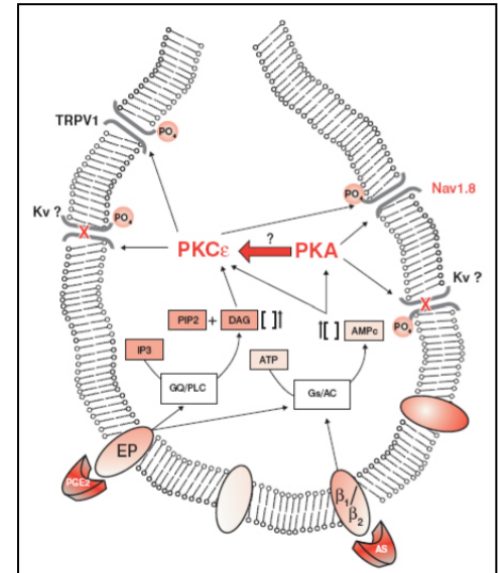
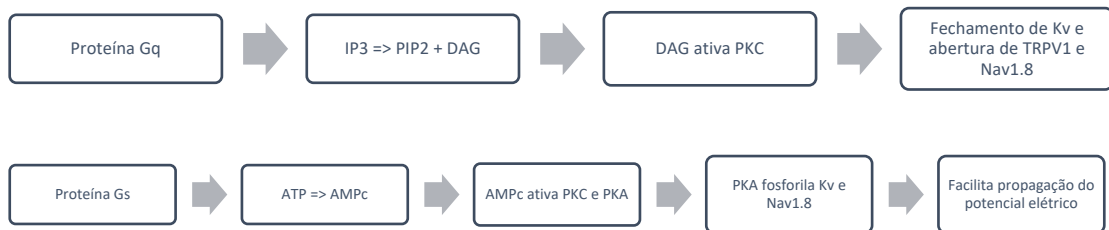


Fig. 19.3 Representação esquemática das vias sinalizadoras secundárias (intracelulares) ativadas pelos estímulos inflamatórios prostaglandina E2 (PGE2) e aminas simpatomiméticas (AS).

- **A estimulação dos receptores EP, β_1 e β_2 do neurônio levam a redução do limiar de disparo de potenciais de ação de um neurônio, de forma a facilitar sua ativação.**
 - As quinases atuam modulando os canais **NaV1.8** (sódio), **Kv** (potássio voltagem-dependente) e **TRPV** (cálcio).



- Os receptores **NMDA** exercem a **sensibilização retrógrada**, de forma que o neurônio consegue se manter sensibilizado por uma espécie de “feedback”, em que canais pré-sinápticos de NMDA conseguem captar o glutamato liberado e manter o estado de maior sensibilidade. Esse fenômeno é importante para determinar a duração da dor aguda.

3) Canais Iônicos

- A modulação desses canais, explicada no tópico anterior, é a etapa final da sensibilização dos nociceptores. **Há um aumento de sensibilidade devido a fosforilação de canais iônicos, o que reduz o limiar de ativação da célula neuronal.** Cada canal catiônico apresenta uma função específica nessa redução de limiar.
 - Canal de Potássio: altera potencial de repouso
 - Canal de Cálcio: altera potencial de repouso
 - Canal de Sódio: reduz limiar de ativação

a) Canais de Sódio

- O principal canal de sódio é o **NaV1.8**, um canal dependente de voltagem e resistente a TTX, sendo um dos canais iônicos mais estudados devido a sua importância no aumento da excitabilidade neuronal durante a inflamação.
 - **É um canal expresso exclusivamente em fibras nociceptivas.**
 - **Importante para a hiperalgesia inflamatória.**

Bases Moleculares da Dor – Thiago Almeida Hurtado

- No processo de dor crônica, há aumento na expressão desse canal, o que altera a excitabilidade do neurônio.

b) Canais de Potássio

- Controlam o potencial de repouso das células neuronais e estão envolvidos na recuperação da voltagem após o disparo dos potenciais de ação.
- Até hoje, não se sabe qual o papel da modulação desses canais para o aumento da excitabilidade neuronal.

c) TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid*)

- É um **receptor ionotrópico** catiônico não-seletivo, permitindo a passagem de diferentes íons.
 - Contudo, percebe-se que o **Cálcio** “passa” com maior frequência.
- Expresso exclusivamente em fibras nociceptivas
- É o principal responsável pela **transdução de estímulos térmicos em potenciais elétricos**.
 - Também pode ser ativado por estímulos químicos e endógenos (produzidos durante a inflamação)
- A sensibilização desse canal através de sua modulação por vias intracelulares o torna suscetível a estímulos térmicos e químicos de menor intensidade.