
Qual o papel da adenosina, do ATP e de seus receptores na dor?**Larissa Garcia Pinto *****Flávia Oliveira de Lima ****

A adenosina é uma substância endógena sintetizada a partir da adenina, uma das cinco bases nitrogenadas que participam da composição dos ácidos nucleicos. Em condições fisiológicas normais, os níveis extracelulares de adenosina são muito baixos. Contudo, em condições patológicas - como uma inflamação intensa, por exemplo - podem aumentar 100 vezes.

Os efeitos mediados pela adenosina ocorrem devido à sua atuação em receptores purinérgicos do tipo P1, sendo que quatro tipos foram descritos até o momento: A1, A2A, A2B e A3. Estes receptores fazem parte da família de receptores acoplados à proteína G, podendo estimular (ao ativar a proteína Gs) ou inibir (quando ativam a proteína Gi) a adenilato ciclase, enzima que cataliza a formação do AMPc a partir do ATP.

A adenosina exerce diversas funções fisiológicas, inclusive atuando na modulação da dor. De acordo com a literatura, pode ser tanto antinociceptiva como hipernociceptiva, dependendo do local que agir e do subtipo de receptor ativado. Post e cols. (1984) foram os primeiros a demonstrar o papel da adenosina na dor. Estes autores observaram que um análogo da adenosina (NECA) possuía efeito antinociceptivo em testes térmicos, e que o tratamento com antagonista de receptores para adenosina revertia este efeito. Posteriormente, vários trabalhos mostraram que a administração sistêmica ou espinal de adenosina induz antinocicepção. Contudo, diversos estudos também demonstram seu efeito hipernociceptivo. Esta aparente contradição demonstra que os efeitos causados pela adenosina dependem do tipo de receptor ativado e do local de atuação. A antinocicepção induzida pela adenosina está relacionada à ativação de receptores dos subtipos A1 e A3, os quais inibem a produção intracelular de AMPc via proteína Gi. Por outro lado, os receptores A2A e A2B aumentam os níveis de AMPc por ativarem a proteína Gs. Deste modo, a ativação dos diferentes subtipos de receptores para adenosina determina qual será seu efeito na nocicepção: anti ou hipernociceptivo.

Outro mediador importante na modulação da dor é o ATP extracelular. O ATP é uma molécula sinalizadora que possui também papel mediador de diversas funções biológicas nos sistemas nervosos central e periférico. Em certas condições patológicas, os níveis extracelulares de ATP aparecem muito elevados. Estudos experimentais têm demonstrado que a aplicação exógena de ATP ou análogos excita nervos periféricos e centrais, aumentando a sensibilidade a estímulos nocivos.

O ATP atua em receptores purinérgicos do tipo P2, divididos em dois subtipos, P2X e P2Y. O efeito hipernociceptivo do ATP está relacionado à ativação de uma família de receptores acoplados a canais iônicos, os P2X. Os receptores P2X funcionam como canais não-seletivos para cátions, permeáveis a cálcio (Ca^{+2}), sódio (Na^{+}), e potássio (K^{+}), expressos em uma ampla variedade de células excitáveis, incluindo neurônios, células da glia e células do músculo liso. Dados obtidos após a administração de antagonistas para receptores P2X não-seletivos mostraram analgesia em uma ampla variedade de modelos experimentais animais, incluindo retirada de cauda (*tail-flick*), dor inflamatória, dor persistente e dor neuropática. Entretanto, provavelmente devido à precária seletividade associada à forte potência, diversos resultados se mostraram conflitantes, evidenciando efeitos tanto antinociceptivos quanto pronociceptivos após bloqueio de receptores P2X.

A clonagem molecular permitiu a descoberta de sete subtipos desses receptores e a descoberta de antagonistas seletivos para cada subtipo tem ajudado a elucidar o papel funcional de cada receptor. Estudos histológicos e farmacológicos sugerem que a modulação da dor pelo ATP é mediada principalmente pelos subtipos P2X3 e P2X2/3. Esses receptores estão presentes nos neurônios aferentes primários, e também no gânglio

da raiz dorsal. Recentes estudos utilizando modelos comportamentais nociceptivos com animais nocautes, tecnologia antisense e antagonistas seletivos indicam que a ativação dos receptores P2X3 e P2X2/3 por ATP endógeno contribui para o desenvolvimento da hiperalgesia inflamatória e da dor neuropática. Entretanto, antagonistas seletivos para esses receptores têm-se mostrado ineficazes no bloqueio da hipernocicepção térmica.

O receptor P2X4 é expresso em uma ampla variedade de células, incluindo neurônios e micróglia no sistema nervoso central. A expressão de RNAm para P2X4 foi observada no gânglio da raiz dorsal, na medula espinal e em várias regiões do cérebro. Trabalhos recentes utilizando animais-nocaute e drogas para diminuir a expressão dessas estruturas indicam que este receptor pode participar no desenvolvimento das dores tanto de origem inflamatória quanto neuropática. Contudo, a falta de drogas seletivas para P2X4 tem dificultado a validação farmacológica de seu papel na dor.

Os receptores P2X7 são expressos em células de linhagem hematopoiética, ou seja, linfócitos, mastócitos, eritrócitos e macrófagos periféricos. No sistema nervoso central são encontrados na micróglia, nas células de Schwann e nos astrócitos. A ativação destes receptores por ATP endógeno resulta em rápida, mas reversível, abertura de canais permeáveis aos íons Ca^{+2} , Na^+ e K^+ . O aumento intracelular de K^+ leva à ativação da caspase-1 e rápida maturação e liberação de interleucina(IL)-1 β por células pró-inflamatórias. Um estudo recente mostrou que a depleção do gene responsável pela expressão dos receptores P2X7 não somente alterou a dor inflamatória, como também reduziu a dor proveniente da injúria do nervo. Estes dados sugerem fortemente que o mecanismo pelo qual o receptor P2X7 contribui para dor é, pelo menos em parte, por modular a liberação de IL-1 β . Concordando com esses dados, outros estudos utilizando antagonistas seletivos para receptores P2X7 demonstraram o envolvimento destes receptores nas dores inflamatória e neuropática.

Em resumo, a ativação de receptores P2X pelo ATP é um importante iniciador e modulador da sensibilidade nociceptiva. Além disso, o bloqueio dos receptores P2X3, P2X2/3 e P2X7, de acordo com os dados disponíveis até o momento, emerge como sendo uma boa opção para tratamento de condições dolorosas. Entretanto, nenhuma droga antagonista seletiva para os subtipos de receptor P2X foi avaliada clinicamente no alívio da dor.

* Farmacêutica, Mestranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

** Cirurgiã-dentista, Doutoranda do Laboratório de Engenharia Tecidual e Imunofarmacologia da FIOCRUZ - Bahia