
Plasticidade sináptica: tentando entender o processo de cronificação e persistência da dor**Andreza Urba de Quadros ***

A dor é um mecanismo fisiológico de proteção que nos avisa quando precisamos prestar atenção em algo que nos prejudica. Mas esse alerta pode, às vezes, persistir e tornar-se então patológico.

Existem vários mecanismos e vias propostas para o processo de persistência ou cronificação da dor. Um dos principais é a plasticidade sináptica, quando ocorrem mudanças na comunicação entre neurônios. A plasticidade dá-se basicamente por potencialização ou depressão da transmissão de uma sinapse. No caso da cronificação da dor, a potencialização ou *long term potentiation* (LTP) é o processo mais relevante.

A LTP é definida pela potencialização da transmissão sináptica que pode persistir de um dia a toda a vida do animal ou ser humano, dependendo do estímulo que a desencadeou. Esse processo pode se dar através do aumento da liberação de neurotransmissores na terminação pré-sináptica ou do aumento da resposta da terminação pós-sináptica, sendo reversível ou irreversível.

A LTP foi inicialmente estudada no hipocampo e é o principal mecanismo pelo qual se estabelecem a memória e o aprendizado. No contexto da dor, ela promove não só o aumento da transmissão como também a persistência desse sinal, caracterizando um processo doloroso crônico ou persistente, dependendo de sua duração. O aumento da concentração de cálcio intracelular pós-sináptico é essencial para a indução da LTP e essa concentração é diretamente proporcional à magnitude da potencialização estabelecida e sua consequente duração.

Sabe-se que as fibras mais importantes na transmissão nociceptiva são as fibras C amielínicas, de transmissão lenta e limiar alto e as fibras A δ , mielinizadas e de transmissão mais rápida. A LTP é principalmente induzida em fibras C peptidérgicas, uma vez que o neurotransmissor inibitório GABA controla esse processo nas fibras A, na maioria das vezes. Para que haja a indução da LTP em fibras C é necessário que se tenha a ativação de receptores da substância P (NK1 e 2), abertura de canais glutamatérgicos ionotrópicos NMDA, abertura de canais de cálcio do tipo T e ativação de receptores glutamatérgicos metabotrópicos do grupo I, ou seja, receptores ou canais que aumentam o nível de cálcio intracelular. Esse aumento de cálcio ativa vias intracelulares como a da proteína quinase A ou C (PKA, PKC), cálcio-calmodulina quinase I ou II (CaMKI ou CaMKII), fosfatases, dentre outras, que favorecerão modificações permanentes na célula.

O estabelecimento da LTP acontece em duas fases. A primeira delas nas primeiras 3 horas após o estímulo inicial, quando ocorrem modificações pós-translacionais nas proteínas celulares existentes. Já na segunda fase, é necessário que haja a transcrição de novos RNA-mensageiros e síntese de novas proteínas, que promoverão modificações permanentes na célula.

A hipótese mais aceita para a cronificação de um processo doloroso é a indução da LTP na sinapse entre o neurônio aferente primário e o neurônio secundário na lâmina I do corno dorsal da medula espinal. Tanto estímulos de alta como de baixa frequência podem desencadear LTP nessa região. Estímulos inflamatórios, por exemplo, são de baixa frequência e induzem LTP seletivamente em fibras que terminam na área parabraquial cerebral. Estímulos de alta frequência são mais seletivos a terminações na substância cinzenta periaquedutal.

Na LTP medular participam também a glia, através da liberação de glicina, co-transmissor essencial para a ativação de NMDA, receptores dopaminérgicos D1/D5 e espécies reativas de oxigênio, bem como óxido nítrico, que potencializam ainda mais a

transmissão nociceptiva. Estímulos de alta frequência favorecem a liberação de BDNF e a fosforilação de ERK 1 e 2.

A hiperalgesia em humanos e roedores, bem como a amplificação sináptica da dor, compartilha os mesmos mecanismos de indução, populações de neurônios medulares, perfil farmacológico e sinalização intracelular. Por esta razão, modelos animais são bastante importantes no estudo dessas vias e busca pelo desenvolvimento de fármacos que possam interferir nesse processo.

A LTP é induzida em animais tanto com estímulos elétricos de baixa ou alta frequência, como através de drogas. Modelos de lesão no nervo ciático também tem se mostrado muito eficientes no desenvolvimento de LTP. Fármacos testados em modelos animais têm sido eficazes em humanos, apesar de ainda não estarem em uso clínico. Antagonistas de NMDA, de canais de cálcio tipo T subtipo seletivo, diazepam e clonidina são alguns deles, sendo que os dois últimos conseguem reverter também a segunda fase da LTP.

Baixas doses de ketamina não afetam a transmissão de fibras C normais, mas bloqueiam a LTP de fibras lesadas. Já existem associações de ketamina e fentanil para o tratamento da dor pós-cirúrgica e prevenção da persistência dessa dor após o procedimento, uma vez que a anestesia sozinha não consegue impedir a ativação sináptica nociceptiva. Opióides em regimes de tratamento longos, no entanto, induzem LTP na sinapse da lâmina I, por de alguma maneira, ativar receptores NMDA.

É claro que não podemos pensar na LTP como o único processo de cronificação da dor. Existe uma rede de canais, receptores e sinalizadores em estudo ou ainda por serem descobertos que participam da memória dolorosa. Por hora, continuemos nosso esforço em elucidar a comunicação neuronal e aguardar que não só sejam descobertos, mas que possam ser inibidos, permitindo assim o controle dos processos de cronificação e intensificação da dor.

Referências bibliográficas

- Ruscheweyh, R. et al. *Long-term potentiation in spinal nociceptive pathways as a novel target for pain therapy*. Molecular Pain 2011, 7:20;
- Sandkühler J. *Understanding LTP in pain pathways*. Molecular Pain 2007, 3:9;
- Drdla R. et al. *Induction of Synaptic Long-Term Potentiation After Opioid Withdrawal*. Science 2009 325, 207;
- Sanderson J.L. e Dell'Acqua M.L. *AKAP Signaling Complexes in Regulation of Excitatory Synaptic Plasticity*. Neuroscientist 2011 17: 321;
- Lee K.Y. et al. *Involvement of Reactive Oxygen Species in Long-Term Potentiation in the Spinal Cord Dorsal Horn*. J Neurophysiol 2010 103:382-391;
- Benrath J. et al. *Low dose of S(+)-ketamine prevents long-term potentiation in pain pathways under strong opioid analgesia in the rat spinal cord in vivo*. British Journal of Anaesthesia 2005 518-23;
- Zhang H.M. *Acute nerve injury induces long-term potentiation of C-fiber evoked field potentials in spinal dorsal horn of intact rat*. Acta Physiologica Sinica, 2004, 56 (5): 591-596;
- Kissin I. et al. *Memory of Pain: The Effect of Perineural Resiniferatoxin Anesthesia & Analgesia*. Memory of Pain 206 Vol. 103, No. 3;
- Yang H.W. et al. *Activation of Spinal D1/D5 Receptors Induces Late-Phase LTP of C-Fiber-Evoked Field Potentials in Rat Spinal Dorsal Horn*. J Neurophysiol 2005 94: 961-967;
- Wenker I. *An Active Role for Astrocytes in Synaptic Plasticity?* J Neurophysiol 2010 104:1216-1218;



Dor On Line

www.dol.inf.br

- Hiroshi Ikeda, et al. *Synaptic Amplifier of Inflammatory Pain in the Spinal Dorsal Horn*. Science 2006 312, 1659;
-

* Farmacêutica, Mestranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP