

---

## O efeito duplo do Óxido Nítrico no sistema nociceptivo

Alexandre Hashimoto Pereira Lopes \*

Uma das mais exuberantes descobertas da ciência contemporânea foi a demonstração de que o gás conhecido como Óxido Nítrico (NO) era produzido pelo organismo humano, desempenhando importante papel como uma molécula sinalizadora. Esta descoberta vem reestruturando e revolucionando a medicina moderna, bem como os aspectos que compreendem novas condutas frente a tratamentos no controle da dor. Este achado foi um marco que rendeu aos pesquisadores envolvidos o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1998.

A descoberta da existência do NO endógeno foi fruto da realização de inúmeros estudos fisiológicos sobre a função normal da musculatura vascular lisa (IGNARRO, 1989). Esses estudos tiveram início com Furchgott e Zawadski em 1980, quando investigaram os efeitos de drogas vasoativas sobre o tecido vascular. Naquele instante, eles começaram a identificar que uma mesma substância que produzia dilatação vascular poderia, em outras condições, não apresentar o mesmo efeito. Naquele ano, evidências experimentais demonstraram que a acetilcolina (ACh) dilatava os vasos sanguíneos somente na presença de endotélio intacto (FURCHGOTT & ZAWADSKI, 1980), levando a conclusão que os vasos sanguíneos se dilatavam devido a presença de células endoteliais. Hoje é conhecido que o endotélio regula a tonicidade vascular pela produção de diversos mediadores, tais como prostaglandinas e endotelina, capazes de agir na musculatura vascular lisa (CLARK & GOLLAN, 1966).

Outros achados demonstram que o NO desempenha papel inerente no sistema nervoso central podendo ser sintetizado por células nervosas (células da glia). Esta produção é dependente de trocas iônicas, viabilizando uma cascata de eventos que culmina na ativação da síntese de NO. Este gás é considerado um importante mediador nociceptivo, envolvido na plasticidade sináptica, bem como na sensibilização central. Entretanto, também existem indícios de que este gás é capaz de modular os processos analgésicos.

O NO pode difundir do neurônio e atuar em outras terminações nervosas, agindo como um neurotransmissor. Sendo assim, o NO pode aumentar a liberação de substância P e peptídeo C por intermédio de fibras terminais, contribuindo para o desenvolvimento de hiperalgesia secundária. Além disso, tem sido sugerido que a presença de prostanóides (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>), após estímulo inflamatório no sistema periférico, demonstra a capacidade do NO em ativar ciclooxigenases (COX). Esta proposição indica que o NO pode induzir hiperalgesia periférica (Dor) pela modulação de COX, resultando no aumento de PGs, ao passo que, inibidores da NO sintase reduzem os níveis de citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ ), consideradas importantes nos processos de dor e inflamação no nosso sistema biológico.

Além do papel do NO em vias nociceptivas, várias linhas de evidência indicam que o NO induz efeito antinociceptivo periférico e/ou central, bem como pode modular a ação de compostos analgésicos, como os opioides, anti-inflamatórios não-esteroidais e outros produtos naturais. Dados experimentais demonstram que a ACh exerce ação analgésica por mediar a liberação de NO no endotélio vascular. Este conjunto de informações pontua que o NO tem um duplo papel na regulação dos processos de dor, podendo mediar a nocicepção ou induzir efeito antinociceptivo, em níveis centrais e/ou periféricos. Desta feita, vale considerar que o efeito do NO é dependente do tipo e da fase do processo nociceptivo, do estímulo algico, quais os tipos de doadores ou inibidores de NO e a dose. Mediante a todos esses processos descritos acima se observa efeito nociceptivo ou antinociceptivo.

Alguns analgésicos e AINES em uso têm sido utilizados com modificações químicas, com a adição de grupos funcionais doadores de NO, demonstrando melhor eficácia

nos efeitos analgésicos dessas drogas, com considerável redução dos efeitos colaterais. Exemplos desta nova classe de drogas são a associação de inibidores da ciclooxigenase com doadores de óxido nítrico (CINODs), NCX-701 ou nitroparacetamol e opioides, no manejo da dor do câncer (ver também nosso editorial "Antiinflamatórios não-esteroidais doadores de óxido nítrico" publicado em novembro de 2009). Além destes novos fármacos, a liberação de NO (geralmente como um patch de nitroglicerina) tem sido utilizada para controle da dor. O uso de doadores de NO com lidocaína melhora o bloqueio sensitivo e motor, caracterizando uma redução da dor pós-operatória. Apesar de ensaios pré-clínicos com algumas dessas drogas apresentarem resultados consistentes, vale considerar que esses efeitos são limitados e não suportam o uso benéfico de óxido nítrico associado aos analgésicos em pacientes, necessitando de maiores investigações para apoiar seu uso clínico.

#### Referências

- IGNARRO, L.C. Biological actions and properties of endothelium- derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circ. Res.*, Hagerstown, v. 65, p. 1-21, 1989.
- FURCHGOTT, R.F.; ZAWADSKI, J.V. *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. *Nature*, Pittsfield, v. 288, p. 373- 376, 1980.
- CLARK, L.C.; GOLLAN, F. *Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmosphere pressure*. *Science*, Whashington, v. 152, p. 1755-1756, 1966.
- IGNARRO, L.J.; BURNS, R.E.; BUGA, G.M. *Endothelium- dependent relaxing factor from pulmonary artery and veins possesses pharmacology and chemical properties identical to those of nitric oxide radical*. *Circ. Res.*, Hagerstown, v. 61, p. 866-879, 1987.
- M. Toriyabe, K. Omote, T. Kawamata, A. Namiki, *Contribution of interaction between nitric oxide and cyclooxygenases to the production of prostaglandins in carrageenan-induced inflammation*, *Anesthesiology* 101 (2004) 983-990.
- W.A. Prado, V.F. Schiavon, F.Q. Cunha, *Dual effect of local application of nitric oxide donors in a model of incision pain in rats*, *Eur. J. Pharmacol.* 441 (2002) 57-65.
- G.S. Galdino, S.F. Cortes, I.D. Duarte, A.C. Perez, *Involvement of the nitric oxide/(C)GMP/K(ATP) pathway in antinociception induced by exercise in rats*, *Life Sci.* 86 (2010) 505-509.

#### Referência do artigo

[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=MiamiImageURL&\\_cid=272479&\\_user=10750813&\\_pii=S1089860311004344&\\_check=y&\\_origin=&\\_coverDate=30-Oct-2011&\\_view=c&\\_wchp=dGLzVlk-zSkzV&\\_md5=71124a26687e10d269aea6ece590cd9b/1-s2.0-S1089860311004344-main.pdf](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MiamiImageURL&_cid=272479&_user=10750813&_pii=S1089860311004344&_check=y&_origin=&_coverDate=30-Oct-2011&_view=c&_wchp=dGLzVlk-zSkzV&_md5=71124a26687e10d269aea6ece590cd9b/1-s2.0-S1089860311004344-main.pdf)

\* Odontólogo, Mestrando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP