
Toxina pertussis: álgica ou analgésica**Miriam das Dores Mendes Fonseca ***

Dada a complexidade dos mecanismos de ação das toxinas, em determinadas situações podem ser danosas e extremamente perigosas, ou podem auxiliar no tratamento e/ou estudo de certas patologias como a dor.

Quando nos referimos às toxinas, logo nos lembramos dos efeitos maléficos que estas causam aos nossos organismos, mas, muitas vezes, estas toxinas podem ser benéficas em certas patologias ou situações, ou podem ter efeitos duais, como a toxina pertussis que pode apresentar propriedades nociceptivas ou antinociceptivas.

A toxina pertussis (PTX), denominada também de proteína ativadora de ilhota e pertussígeno, é o principal fator de virulência da *Bordetella pertussis*. Esta bactéria é agente causador da coqueluche, doença altamente perigosa e contagiosa, a qual pode ser prevenida por vacinação. A PTX tem sido bastante utilizada, desde 1982, como adjuvante na indução da encefalomielite experimental alérgica. Entretanto, o uso mais comum desta toxina é como ferramenta farmacológica de inibição das proteínas Gi e G0, principalmente para verificar se o mecanismo de ação de drogas antinociceptivas é dependente de vias de sinalização que envolvem estas proteínas.

A PTX tem sido utilizada também para induzir hipernocicepção. A injeção intratecal (i.t.) de PTX desencadeia alodinia térmica por pelo menos 90 dias em camundongos, e aumento da atividade de canais de Ca²⁺ em neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD) da medula espinhal. A alodinia é um sinal típico da neuropatia, portanto, a redução da função das proteínas Gi e Go provocada pela PTX pode estar envolvida na iniciação e/ou manutenção de alguns estados semelhantes aos encontrados em síndromes neuropáticas. Estes efeitos estão possivelmente relacionados com o aumento na liberação de aminoácidos excitatórios (glutamato e aspartato), provocado em neurônios cerebelares após a administração de PTX. Além disso, a PTX parece provocar diminuição de aminoácido inibitório (glicina) e da expressão de transportadores de glutamato. A PTX i.t. também aumenta os níveis medulares de RNA mensageiro (RNAm) de citocinas que participam de estados dolorosos e inflamatórios, tais como o fator de necrose tumoral, interleucina (IL) 1-β e IL-6.

Todavia, nosso grupo de colaboradores vem mostrando que a PTX pode ter efeito antinociceptivo. A injeção intravenosa de PTX diminuiu a migração de neutrófilos provocada por estímulos inflamatórios. Ainda, a injeção i.pl. da PTX administrada anteriormente à injeção i.pl. de PGE2 previne a hipernocicepção mecânica evocada por esta prostaglandina, através da ativação da via dependente de óxido nítrico (NO) / guanilato ciclase (GC) / PKG/ abertura dos canais de potássio sensíveis ao ATP. A abertura destes canais promove diminuição do limiar de repouso dos nociceptores, dificultando a ocorrência de um potencial de ação.

Um recente trabalho de nosso grupo demonstrou que a contradição da literatura referente ao efeito desencadeado pela PTX na via nociceptiva pode ser devido à dose injetada. A injeção intraplantar da toxina pertussis tem efeito dual na nocicepção em ratos, onde baixas doses da mesma previnem a hipernocicepção mecânica evocada pela injeção i.pl. de PGE2, através da ativação da via NO / GC / PKG / canais de K⁺ dependentes de ATP. Entretanto, em doses maiores, esta toxina promove uma resposta inflamatória e consequente hipernocicepção mecânica. Esta última se mostrou sensível ao tratamento com morfina local e dependente de ativação de adenilil ciclase, PKA e PKC. A resposta edematogênica, assim como a hipernocicepção mecânica se mostraram dependentes da migração de neutrófilos e do aumento da síntese/liberação de citocinas pró-inflamatórias e da quimiocina CINC1/CXCL1. Além disso, verificou-se papel importante da prévia ativação de

receptores *toll-like 4* e recrutamento das moléculas adaptadoras MyD88 na hipernocicepção mecânica e na migração de neutrófilos evocadas pela injeção i.pl. de PTX.

Contudo, a PTX se mostra além de uma importante ferramenta farmacológica para o estudo da nocicepção, uma possível droga muito promissora para o alívio da dor.

Referências:

- Linthicum DS, Munoz JJ, Blaskett A. *Acute experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. I. Adjuvant action of Bordetella pertussis is due to vasoactive amine sensitization and increased vascular permeability of the central nervous system.* Cell Immunol 1982 Nov 1;73(2):299-310.
- Akada Y, Mori R, Matsuura K, Suzuki K, Kato K, Kamiya M, et al. *Pharmacological profiles of the novel analgesic M58996 in rat models of persistent and neuropathic pain.* J Pharmacol Sci 2006 Oct;102(2):205-12.
- Womer DE, DeLapp NW, Shannon HE. *Intrathecal pertussis toxin produces hyperalgesia and allodynia in mice.* Pain 1997 Apr;70(2-3):223-8.
- Wong CS, Wu GJ, Chen WF, Jean YH, Hung CH, Lin CS, et al. *N-Methyl-D-aspartate receptor antagonist d-AP5 prevents pertussis toxin-induced alterations in rat spinal cords by inhibiting increase in concentrations of spinal CSF excitatory amino acids and downregulation of glutamate transporters.* Brain Res Bull 2009 Aug 28;80(1-2):69-74.
- Brito GA, Souza MH, Melo-Filho AA, Hewlett EL, Lima AA, Flores CA, et al. *Role of pertussis toxin A subunit in neutrophil migration and vascular permeability.* Infect Immun 1997 Mar;65(3):1114-8.
- Brito GA, Sachs D, Cunha FQ, Vale ML, Lotufo CM, Ferreira SH, et al. *Peripheral antinociceptive effect of pertussis toxin: activation of the arginine/NO/cGMP/PKG/ATP-sensitive K channel pathway.* Eur J Neurosci 2006 Aug;24(4):1175-81.
- Poloni, R, Ferreira SH. *Efeito dual da injeção intraplantar de toxina pertussis na nocicepção.* Dissertação de Mestrado, 2011 – Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.

* Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP