
Dor inflamatória e analgesia

Sérgio Henrique Ferreira *

Em 1971 propusemos que o mecanismo de ação das drogas do tipo da aspirina estaria ligado à inibição da síntese de prostaglandina e conseqüente bloqueio da hiperalgisia inflamatória, base da dor na inflamação. A dor inflamatória ocorre por ação de estímulos mecânicos ou químicos em um tecido cujos neurônios nociceptivos primários estão hipersensibilizados.

Aceita-se hoje que o bloqueio da hiperalgisia inflamatória pode decorrer de dois processos básicos:

- a) Drogas que previnem a liberação ou ação de mediadores hiperalgésicos clássicos, analgésicos periféricos anti-hiperalgésicos indiretos (AP-AHI).
- b) Drogas que atuam diretamente, bloqueando o curso da hiperalgisia já estabelecida, os analgésicos periféricos anti-hiperalgésicos (AP-AHD).

a) Drogas que previnem a liberação ou ação de mediadores hiperalgésicos clássicos, analgésicos periféricos anti-hiperalgésicos indiretos (AP-AHI).

Este seria o caso, por exemplo, da inibição da síntese de prostaglandinas por anti-inflamatórios não esteroidais. Os mediadores hiperalgésicos clássicos MHC mais importantes a histamina, as aminas simpatomiméticas, a endotelina e as leucotrienas. Dependendo do tecido, a hiperalgisia uma vez desencadeada pode ter duração de horas. Compreende-se hoje que a presença de MHC induzida pelo insulto inflamatório é precedida pela liberação de citocinas. Citocinas são pequenas proteínas, que entre outras atividades biológicas, promovem a liberação de MHC. Existe uma hierarquia funcional na liberação de citocinas, cujo papel central, cabe ao TNF- α (TNF- α »IL-6»IL-1»prostaglandinas).

A importância das citocinas hiperalgésicas no desencadeamento da dor inflamatória levou a compreender outro mecanismo indireto básico da analgesia periférica, a inibição da liberação de citocinas. Os corticóides associam-se a receptores citosólicos desencadeando o bloqueio da indução de citocinas hiperalgésicas. Este mecanismo pode ser direto, liberando o fator citosólico NF- κ B. Os corticóides atuam indiretamente promovendo a síntese e liberação de um peptídeo (a lipocortina) que bloqueia a indução da COX-2, conseqüentemente inibindo a síntese de prostaglandinas. A talidomida causa analgesia pela inibição da liberação de IL-1b pelo TNF- α (TNF- α »IL-6»IL-1»prostaglandinas). Há outras substâncias que bloqueiam a atividade da IL-1 α , como um tripeptídeo (KdPT) por nós descrito e o receptor solúvel para IL-1 (IL1-ra). IL1-ra é liberado concomitantemente com as citocinas hiperalgésicas e parecem ser importantes na limitação temporal da hiperalgisia. Este papel de limitar a duração da hiperalgisia é também realizado pela liberação no local inflamatório de citocinas analgésicas (IL-2, IL-4, IL-13). Sem a liberação destas citocinas

inibidoras, a liberação de citocinas hiperalgésicas persistiriam por um longo tempo. Esta poderia ser uma das causas da dor inflamatória crônica.

b) Drogas que atuam diretamente, bloqueando o curso da hiperalgésia já estabelecida, os analgésicos periféricos anti-hiperalgésicos (AP-AHD).

Seria o caso da dipirona, diclofenaco e morfina periférica. Por bloquearem diretamente a hiperalgésia estabelecida, estas drogas propiciam uma analgesia mais precoce do que os analgésicos do tipo da aspirina (AP-AHI).

A hipersensibilização de um neurônio nociceptivo primário (hiperalgesia) é um fenômeno que facilita a transdução de um estímulo ativador do nociceptor. Normalmente, os nociceptores associados à inflamação são insensíveis ou muito pouco sensíveis a estímulos ativadores mecânicos, térmicos ou químicos. Os MHC induzem fenômenos moleculares importantes que preparam o nociceptor a responder a estímulos ativadores. Estes fenômenos começam com a ativação de uma Proteína G na membrana do nociceptor, a qual desencadeia uma ou duas cascatas enzimáticas paralelas, a da fosfoquinase A/ AMP cíclico, fosfoquinase C/diacilglicerol. A ativação destes sistemas conduzem a um aumento de Ca^{2+} citosólico através da seu recrutamento de reservas citosólicas ou por aumento da sua condutância, fosforilação ou modulação de canais por glutamato atuando em receptores NMDA. A ativação dos canais de glutamato situados na terminações pre-sinápticas na medula são responsáveis pela duração prolongada da hiperalgésia. Ocorre concomitantemente ao aumento do Ca^{2+} citosólico, o fechamento de canais Na^{+} ATP dependentes (dificultando a sua saída) e o recrutamento funcional de canais de Na^{+} TXA resistentes. Desta forma resulta a facilitação da ativação do nociceptor e da condução pelo incremento do número de canais de Na^{+} e abaixamento do limiar neuronal (Ca^{2+}). Nestas condições há o aparecimento de minipotenciais de ação espontâneos nas terminações pré-sinápticas, causando a liberação contínua de glutamato. O glutamato, atuando em receptores NMDA, causa a denominada hipersensibilização retrógrada. Este fenômeno é responsável pela manutenção da hiperalgésia, pois o receptor NMDA, quando ativado, facilita a entrada de Ca^{2+} , mantendo o abaixamento do limiar de ativação do nociceptor. O lamotrigine bloqueando canais de Na^{+} e conseqüentemente os minipotenciais espontâneos, inibe este mecanismo, pois bloqueia a liberação de glutamato.

A ativação da via metabólica arginina/NO/GMPc/ K^{+} parece contrapor a hipersensibilização inflamatória em algumas famílias de nociceptores. Substâncias que abrem os canais de K^{+} bloqueiam a hiperalgésia. A ativação deste sistema promoveria a abertura destes canais de potássio ATP dependentes, permitindo a saída deste íon que contrabalançaria o limiar aumentado pelo acúmulo de Ca^{2+} citosólico. A analgesia pelo bloqueio direto da hiperalgésia decorreria da estimulação direta desta via metabólica pela morfina, dipirona ou diclofenaco. Estas drogas são o que denominamos analgésicos anti-hiperalgésicos diretos (AP-AHD), uma classe de drogas funcionalmente diferente dos NSAID. Outro fenômeno que pode contribuir para a dor inflamatória crônica foi por nós denominado

hiperalgesia persistente/memória periférica da hiperalgésia. A indução de uma hipersensibilização contínua dos nociceptores por duas semanas, mesmo após a cessação da sucessão de estímulos, persiste por um longo tempo. AP-AHD são capazes de bloquear esta hiperalgesia, promovendo um estado quiescente dos nociceptores. Nestas condições, um pequeno estímulo hiperalgésico, que normalmente produz uma hiperalgesia efêmera, restitui a hipernocicepção em sua totalidade e persistência.

Um terceiro tipo de analgésicos periféricos seria aquele que bloqueia a ativação do nociceptores hipersensibilizados por estímulos mecânicos, térmicos ou químicos. Este seria o caso de drogas que estabilizariam a membrana do nociceptores como os anestésicos locais. Hoje estão sendo desenvolvidas drogas que bloqueariam os canais de Na⁺ TTX resistentes, característicos dos neurônios nociceptivos periféricos associados à dor periférica.

* Professor Titular do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo