
Dor e Bradicinina

Prof^a. Dr^a. Joice Maria da Cunha*

O editorial desse mês presta uma homenagem aos sessenta anos de uma importante descoberta brasileira: a bradicinina. Esse fato foi, também, tema da 41^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (SBFTE), a qual se realizou no período de 16 a 20 de outubro, em Ribeirão Preto, SP.

A bradicinina, um nonapeptídeo descoberto pelo Prof. Dr. Maurício Oscar da Rocha e Silva e colaboradores em 1949 (Rocha e Silva et al., 1949), que possui potente ação hipotensora, pertence ao chamado sistema calicreína-cininas. Esse sistema é constituído do precursor cininogênio, das enzimas proteolíticas calicreínas, as cininas (produzidas pela clivagem dos cininogênios pelas calicreínas) e dois receptores acoplados à proteína G, denominados B1 e B2. Esses receptores medeiam diversas funções fisiológicas exercidas pelas cininas (incluindo a bradicinina) na regulação de vários processos fisiológicos e patológicos relacionados, como, por exemplo, o controle da pressão arterial, a promoção do crescimento e hipertrofia celular e mediação do aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação em processos inflamatórios, dentre outros.

A bradicinina foi identificada como mediadora de processos dolorosos somente em 1957 (Armstrong et al., 1957). Os estudos, principalmente envolvendo dor de origem inflamatória, já haviam caracterizado a capacidade da histamina, dos íons potássio e da acetilcolina em induzir dor em humanos (Armstrong et al., 1953). Portanto, era relevante estudar a capacidade desse novo mediador em fazer o mesmo, principalmente porque muitas das atividades da bradicinina sobre a musculatura lisa, por exemplo, eram comparadas aos efeitos produzidos pela histamina ou pela substância P.

É interessante mencionar que os estudos em dor dessa época eram conduzidos, em sua maioria, em humanos voluntários (muitas vezes os próprios autores do trabalho), os quais eram submetidos a uma injeção de cantaridina, um terpenóide produzido por um escaravelho da ordem Coleoptera, ou a uma queimadura com espátula quente, ambas realizadas no antebraço. Esses procedimentos levavam a formação de uma bolha preenchida de fluídos, os quais eram drenados e, posteriormente, reaplicados a superfícies desnudas da própria bolha. Outros fluídos (líquidos sinoviais de articulações com artrite reumatóide, plasma, etc.) e soluções de acetilcolina, histamina e bradicinina também eram testados nessas bolhas quanto a sua capacidade de induzir dor. Utilizando esse modelo, Armstrong e colaboradores (1957), demonstraram que a bradicinina era dez vezes mais eficaz, em comparação com a acetilcolina, em evocar dor. Em contraste às sensações induzidas pela histamina, a qual, em baixas doses induzia coceira, a bradicinina, mesmo em baixas doses, induzia significativo aumento nos índices de dor relatado pelos voluntários.

O passo seguinte foi determinar a capacidade da bradicinina em alterar a excitabilidade de fibras aferentes. O primeiro relato desse gênero foi feito por Fjallbrant & Iggo, (1961), os quais demonstraram que a bradicinina induz aumento da excitabilidade em fibras aferentes de receptores pressóricos de adaptação lenta de gatos. Mais tardiamente, o mesmo foi observado em fibras sensoriais mielinizadas e não-mielinizadas de vários tecidos (Mense & Schmidt, 1974; Kumazawa & Mizumura, 1976; Kanaka et al., 1985, dentre outros). Curiosamente, a bradicinina mostrou-se mais potente do que a prostaglandina, histamina e serotonina em aumentar a excitabilidade de nociceptores (Mizumura & Kumazawa, 1996).

As ações da bradicinina, incluindo as alterações na excitabilidade neuronal, estão associadas, como já mencionado, à ligação da mesma a dois subtipos de receptores (B1 e B2), ambos acoplados à proteína G. Embora a descrição desses subtipos tenha sido feita no fim dos anos 70 (Regoli et al., 1977, 1978; Drouin et al., 1979), a presença dos receptores de bradicinina em estruturas anatômicas relacionadas ao

processamento e condução do estímulo nociceptivo (corno dorsal da medula, substância gelatinosa e gânglio dorsal, por exemplo) foi confirmada somente em 1988 por Steranka e colaboradores. Mais recentemente, utilizando camundongos deficientes em receptores B2, foi demonstrado que estes receptores são essenciais na nocicepção induzida por bradicinina em condições normais, mas não na hiperalgesia induzida por formalina (Boyce et al., 1996). Já os camundongos deficientes de receptores B1, tiveram seus limiares de dor mais altos em testes de nocicepção química e térmica (Pesquero et al., 2000). O fato da expressão do receptor B1 ser extremamente regulada e estimulada por lesões teciduais e inflamação tem, nos últimos anos, despertado a comunidade científica para o desenvolvimento de antagonistas não-peptídicos com potencial terapêutico analgésico em alguns tipos de dor (revisto por Kuduk & Bock, 2008).

Esses e inúmeros estudos confirmaram a ação da bradicinina sobre os dois subtipos de receptores na indução e manutenção de diferentes tipos de dor. É relatado, portanto, a inequívoca participação da bradicinina em dor inflamatória (Dray & Perkins, 1993), dor neuropática (Ueda, 2006), dor neuropática diabética (Gabra & Sirois, 2005), dor de câncer (Bhoola et al., 2001), cefaléia (Appenzeller, 1991), dentre outras. Mais recentemente e com extrema relevância clínica, foi demonstrado que inibidores da ciclooxigenase (COX; indometacina-inibidor não seletivo da isoforma 1 de COX e celecoxib-inibidor preferencial da isoforma 2 de COX) podem potencializar o efeito antihiperalgésico de antagonistas de bradicinina em modelos de dor neuropática diabética ou em modelo de neuropatia tóxica induzida por vincristina (Bujalska & Makulska-Nowak, 2009), ambos tipos de dor de difícil manejo clínico. Um possível mecanismo para explicar esse efeito potenciador foi demonstrado por Mayer e colaboradores, (2006) os quais demonstraram que as prostaglandinas sintetizadas a partir de ambas as isoformas de COX têm um importante papel na mediação na sensibilização de fibras sensoriais pela bradicinina.

Acompanhar os estudos, que são publicados em revistas de renomes internacionais, sobre bradicinina e dor é uma tarefa árdua. Por exemplo, desde o início das pesquisas para escrever esse editorial (menos de 15 dias), onze trabalhos foram publicados citando como palavras chaves bradicinina e dor, segundo o *PubMed*. O total hoje, segundo essa mesma fonte, é de 10.911.095 manuscritos, sendo 187.188 revisões sobre o assunto. A média de publicações desde 2003 é de cerca de 50 trabalhos por ano e, com certeza, ainda há muito a explorar. Fica o convite à comunidade leitora do DOL.

Referências

- Appenzeller, O. (1991). Pathogenesis of migraine. *Med Clin North Am.* 75:763-89.
- Armstrong, D., Dry, R.M.L., Keele, C.A., Markham, J.W. (1953). Observations on chemical excitants of cutaneous pain in man. *J Physiol.* 120: 326-351.
- Armstrong, D., Jepson, J.B., Keele, C.A., Stewart, J.W. (1957). Pain-producing substance in human inflammatory substrates and plasma. Observations on chemical excitants of cutaneous pain in man. *J Physiol.* 135: 350-370.
- Bhoola, K., Ramsaroop, R., Plendl, J., Cassim, B., Dlamini, Z., Naicker, S. (2001). Kallikrein and kinin receptor expression in inflammation and cancer. *Biol Chem.* 382:77-89.
- Boyce, S., Rupniak, N.M., Carlson, E.J., Webb, J., Borkowski, J.A., Hess, J.F., Strader, C.D., Hill, R.G. (1996). Nociception and inflammatory hyperalgesia in B2 bradykinin receptor knockout mice. *Immunopharmacol.* 33:333-335.
- Bujalska, M., Makulska-Nowak, H (2009). Bradykinin receptor antagonists and cyclooxygenase inhibitors in vincristine- and streptozotocin-induced hyperalgesia. *Pharmacol Rep.* 61(4):631-40.
- Dray, .A, Perkins, M. (1993). Bradykinin and inflammatory pain. *Trends Neurosci.* 16:99-104.

-
- Drouin, J.N., St-Pierre, S.A., Regoli, D. (1979). Receptors for bradykinin and kallidin. *Can J Physiol Pharmacol.* 57:375-9.
 - Fjallbrant, N., Iggo, A. (1961). The effect of histamine, 5-hydroxytryptamine and acetylcholine on cutaneous afferent fibres. *J Physiol.* 156:578-90.
 - Gabra, B.H., Sirois, P. (2005). Hyperalgesia in non-obese diabetic (NOD) mice: a role for the inducible bradykinin B1 receptor. *Eur J Pharmacol.* 514:61-7.
 - Kanaka, R., Schaible, H.G., Schmidt, R.F. (1985). Activation of fine articular afferent units by bradykinin. *Brain Res.* 327:81-90.
 - Kuduk, S.D., Bock, M.G. (2008). Bradykinin B1 receptor antagonists as novel analgesics: a retrospective of selected medicinal chemistry developments. *Curr Top Med Chem.* 8:1420-30.
 - Kumazawa, T., Mizumura, K. (1976). The polymodal C-fiber receptor in the muscle of the dog. *Brain Res.* 101:589-93.
 - Mayer, S., Izydorczyk, I., Reeh, P.W., Grubb, B.D. (2007). Bradykinin-induced nociceptor sensitisation to heat depends on COX-1 and COX-2 in isolated rat skin. *Pain* 130(1-2):14-24.
 - Mense, S., Schmidt, R.F. (1974). Activation of group IV afferent units from muscle by algescic agents. *Brain Res.* 72:305-10.
 - Mizumura, K., Kumazawa, T. (1996) Modulation of nociceptor responses by inflammatory mediators and second messengers implicated in their action- a study in canine testicular polymodal receptors. In: Kumazawa T, Kruger L, Mizumura K (eds) *The polymodal receptor- a gateway to pathological pain.* Elsevier, Amsterdam, pp 115-141.
 - Pesquero, J.B., Araujo, R.C., Heppenstall, P.A., Stucky, C.L., Silva, J.A. Jr, Walther, T., Oliveira, S.M., Pesquero, J.L., Paiva, A.C., Calixto, J.B., Lewin, G.R., Bader, M. (2000). Hypoalgesia and altered inflammatory responses in mice lacking kinin B1 receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:8140-5.
 - Regoli, D., Barabé, J., Park, W.K. (1977). Receptors for bradykinin in rabbit aortae. *Can J Physiol Pharmacol.* 55:855-67.
 - Regoli, D., Marceau, F., Barabé, J. (1978). De novo formation of vascular receptors for bradykinin. *Can J Physiol Pharmacol.* 56:674-7.
 - Rocha e Silva, M., Beraldo, W.T., Rosenfeld, G. (1949). Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Am J Physiol.* 156:261-73.
 - Steranka, L.R., Manning, D.C., DeHaas, C.J., Ferkany, J.W., Borosky, S.A., Connor, J.R., Vavrek, R.J., Stewart, J.M., Snyder, S.H. (1988). Bradykinin as a pain mediator: receptors are localized to sensory neurons, and antagonists have analgesic actions. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:3245-9.
 - Ueda, H. (2006). Molecular mechanisms of neuropathic pain-phenotypic switch and initiation mechanisms. *Pharmacol Ther.* 109:57-77.

* Professora Adjunta do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Paraná