

Mediadores pró-resolução da inflamação: novos candidatos a potenciais analgésicos?

Larissa Garcia Pinto *

Embora saibamos muito sobre como a dor inflamatória é desencadeada (liberação de mediadores pró-inflamatórios), sabemos pouco sobre como a dor inflamatória é resolvida. Muitas vezes esquecemos que a lesão tecidual não produz somente mediadores pró-inflamatórios, mas também induz no local da inflamação a produção e liberação de mediadores anti-inflamatórios e pró-resolução, que resulta na recuperação espontânea ou autolimitada da inflamação e da dor aguda.

A dor é considerada o principal sintoma de várias doenças inflamatórias uma vez que leva o paciente a procurar ajuda médica. Observações clínicas sugerem que nas áreas onde está presente uma inflamação ocorre o desenvolvimento da hiperalgesia, ou seja, um estado de intensificação da sensação dolorosa, e que em algumas situações, este processo pode tornar-se crônico sem a presença de uma reação inflamatória local visível. Fisiologicamente, a inflamação aguda é um importante processo de defesa do organismo, no qual ocorre a liberação de diversos mediadores, que deve cessar quando o estímulo inflamatório é removido. O processo de resolução da inflamação aguda não é somente passivo, como por exemplo, através da eliminação de um antígeno, sendo também compreendido como um processo ativo coordenado, que produz mediadores endógenos pró-resolução, identificados na fase de resolução, os quais agem localmente estimulando a reorganização tecidual e o retorno a homeostasia.

A família de mediadores pró-resolução à qual incluem lipoxinas, resolvinas, maresinas e protectinas é sintetizada a partir do ácido araquidônico (AA) e de ácidos graxos essenciais ômega 3, como o ácido docosahexaenóico (DHA) e o ácido eicosapentaenóico (EPA). Diversas enzimas estão envolvidas na biossíntese destes mediadores, sendo responsáveis pela oxigenação destes ácidos graxos, como a COX-2 (ciclooxigenase-2), 5-LO (lipoxigenase), 12-LO e 15-LO. De forma simplificada podemos classificar os mediadores pró-resolução derivados do EPA como as resolvinas da série E (RvE1 e RvE2), os derivados do DHA que são as resolvinas da série D (RvD1-D6), as neuroprotectinas / protectinas (NPD1/PD1), e a maresina (MAR1), além das lipoxinas (LXA4) que são derivadas do AA (Figura 1).

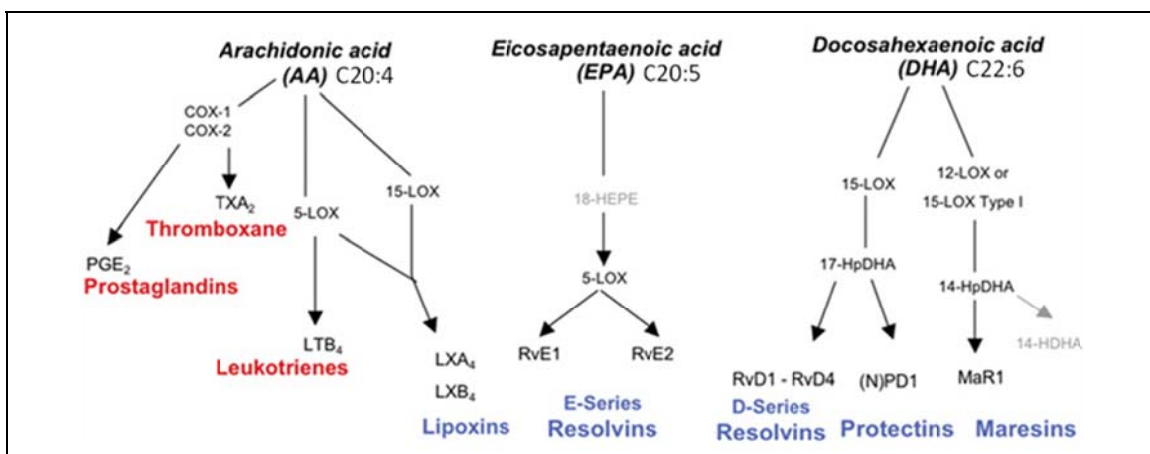


Figura 1- Esquema da biossíntese dos mediadores lipídicos pró-inflamatórios (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos) e pró-resolução da inflamação (lipoxinas, resolvinas, protectinas e maresinas). Figura retirada do trabalho de Fredman e Serhan, 2011.

Historicamente, as primeiras evidências do papel protetor de ácidos graxos poli-insaturados essenciais foram descritas por Burr e Burr em 1929. Em 1976, foi demonstrado por Bang e colaboradores que uma dieta rica em óleo de peixe, com derivados do ômega-3, estava associada com uma menor incidência de doenças cardiovasculares. No entanto, somente no começo deste século que o grupo do pesquisador americano Charles Serhan identificou no exsudato inflamatório a presença de mediadores derivados de ácidos graxos essenciais ômega-3, que foram denominadas resolvinas (resolution phase interaction products- produtos de interação da fase de resolução).

Desde então, diversos estudos tem demonstrado a participação destes mediadores pró-resolução em diferentes modelos de inflamação, assim como na dor inflamatória aguda e crônica. Em 2007, Svensson e colaboradores demonstraram pela primeira vez que o mediador lipídico derivado do ômega-6, a LXA4, inibe a hipernocicepção térmica induzida pela carragenina, um mecanismo dependente da inibição da via de sinalização das MAP quinases ERK e JNK em astrócitos. Além disso, no mesmo trabalho, os autores observaram que o receptor da LXA4 ALXR, um receptor membro da família de receptores acoplados a proteína G, é expresso em astrócitos da medula espinal.

Já a participação dos mediadores derivados do ômega-3 na dor só foi descrita em 2010 por Xu e colaboradores. Neste trabalho os autores demonstraram que as resolvinas da série E (RvE1) e da série D (RvD1) atenuam a hipernocicepção inflamatória induzida pela formalina, CFA e carragenina sem alterar o limiar nociceptivo basal dos animais. A ação antinociceptiva da RvE1 foi relacionada a uma redução do infiltrado de neutrófilos, edema de pata e expressão de citocinas pró-inflamatórias na pata dos animais. Além disso, a RvE1 inibiu as correntes do receptor de potencial transiente vanilóide 1 (TRPV1) e a corrente pós-sináptica excitatória induzida pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) na medula espinal bem como a fosforilação de ERK, a qual está associada com a liberação de glutamato na terminação pré-sináptica em resposta a estimulação pelo TNF α e TRPV1, e também mediada pela ativação pós-sináptica do receptor NMDA nos neurônios da medula espinal, um mecanismo envolvido na sensibilização central. Deste modo, as resolvinas apresentam papel periférico inibindo a inflamação no local da lesão bem como uma ação central através do bloqueio da plasticidade sináptica na medula espinal.

Desde então outros estudos têm tentado elucidar o papel destes mediadores em diferentes modelos de nocicepção. De fato, foi observado que a RvE1 inibe a dor neuropática e a ativação microglial na medula espinal (Xu e colaboradores, 2012). Ainda, foi demonstrado que as resolvinas da série D, RvD1 e RvD2 também apresentam ação antinociceptiva. A RvD1 inibe a dor pós-operatória, a dor articular, a dor neuropática e também a dor inflamatória induzida por CFA e formalina, inibindo a ativação dos canais TRPA1, TRPV3 e TRPV4 (Bang et al., 2010, Lima-Garcia et al., 2011, Huang et al., 2011). Já a RvD2 reduz a dor inflamatória induzida pela carragenina, CFA, formalina e a nocicepção induzida pela capsaicina e óleo de mostarda, sendo que o mecanismo envolvido neste efeito antinociceptivo está relacionado a inibição das correntes TRPA1 e TRPV1 em neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD) (Park et al., 2011).

Além disso, também foi demonstrado que os derivados do DHA, a neuroprotectina D1 e a maresina 1, apresentam propriedades antinociceptivas em modelos de dor inflamatória e neuropática através da inibição das correntes TRPV1 em neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD) de camundongos (Park et al., 2011; Serhan et al., 2012).

Assim, com base nas diversas demonstrações experimentais e associadas com recentes estudos clínicos que mostram o efeito analgésico do tratamento com ômega-3 em diferentes condições dolorosas, podemos considerar estes mediadores pró-resolução da inflamação como uma nova classe de analgésicos para o tratamento de diferentes tipos de dor.

Referências

- Svensson CI, Zattoni M, Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered lipoxin inhibit inflammatory pain processing. *J Exp Med* 2007 204(2): 245-52.
- Bang S, Yoo S, Yang TJ, Cho H, Kim YG, Hwang SW. Resolvin D1 attenuates activation of sensory transient receptor potential channels leading to multiple antinociception. *Br J Pharmacol* 2010 161(3): 707-20.
- Xu ZZ, Zhang L, Liu T, Park JY, Berta T, Yang R, Serhan CN, Ji RR. Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. *Nat Med*. 2010 16(5): 592-7.
- Fredman G, Serhan CN. Specialized proresolving mediator targets for RvE1 and RvD1 in peripheral blood and mechanisms of resolution. *Biochem J* 2011 437(2): 185-97.
- Park CK, Lü N, Xu ZZ, Liu T, Serhan CN, Ji RR. Resolving TRPV1- and TNF- α -mediated spinal cord synaptic plasticity and inflammatory pain with neuroprotectin D1. *J Neurosci* 2011 31(42): 15072- 85.
- Park CK, Xu ZZ, Liu T, Lü N, Serhan CN, Ji RR. Resolvin D2 is a potent endogenous inhibitor for transient receptor potential subtype V1/A1, inflammatory pain, and spinal cord synaptic plasticity in mice: distinct roles of resolvin D1, D2, and E1. *J Neurosci* 2011 31(50):18433-8.
- Ji RR, Xu ZZ, Strichartz G, Serhan CN. Emerging roles of resolvins in the resolution of inflammation and pain. *Trends Neurosci*. 2011 34(11): 599-609.
- Lima-Garcia JF, Dutra RC, da Silva K, Motta EM, Campos MM, Calixto JB. The precursor of resolvin D series and aspirin-triggered resolvin D1 display antihyperalgesic properties in adjuvant-induced arthritis in rats. *Br J Pharmacol* 2011 164(2): 278-93.
- Huang L, Wang CF, Serhan CN, Strichartz G. Enduring prevention and transient reduction of postoperative pain by intrathecal resolvin D1. *Pain*. 2011 152(3): 557-65.
- Serhan CN, Dalli J, Karamnov S, Choi A, Park CK, Xu ZZ, Ji RR, Zhu M, Petasis NA. Macrophage proresolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain. *FASEB J*. 2012 26(4):1755-65.
- Xu ZZ, Berta T, Ji RR. Resolvin E1 Inhibits Neuropathic Pain and Spinal Cord Microglial Activation Following Peripheral Nerve Injury. *J Neuroimmune Pharmacol* 2012.

* Farmacêutica, Doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP