

Acetaminofeno alivia a dor em medula ventromedial rostral

Muitos estudos têm demonstrado os diversos mecanismos de ação do Acetaminofeno (paracetamol) e seus metabólitos na ação analgésica. O metabólito N-araquidonoilfenolamina (AM404) aumenta as concentrações de anandamida, um composto canabinoide

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

Muitos estudos têm demonstrado os diversos mecanismos de ação do Acetaminofeno (paracetamol) e seus metabólitos na ação analgésica. O metabólito N-araquidonoilfenolamina (AM404) aumenta as concentrações de anandamida, um composto canabinoide endógeno (endocanabinoide), inibindo a recaptação desse endocanabinoide em neurônios e astrócitos.

O método do estudo consistiu em usar uma amostra de camundongos e nestes foi induzido um processo inflamatório na pata traseira com o objetivo de causar hiperalgesia. Os resultados mostraram que o paracetamol e o AM404 foram capazes de reverter parcialmente o efeito de hiperalgesia causado por Zymosan, aumentando o limiar de retirada da pata. Eles observaram também que em camundongos deficiente para o receptor canabinoide CB1 (CB1^{-/-}), o paracetamol e o AM404 não apresentaram efeito analgésico. O resultado foi o mesmo quando foram administrados antagonistas do CB1, como Rimonabanto e AM251.

Quando a dor inflamatória foi mediada por injeção intratecal de PGE2, o paracetamol também reverteu parcialmente a hiperalgesia em camundongos saudáveis, enquanto em CB1^{-/-} ele não se mostrou eficaz, o que sugere que o paracetamol tenha um mecanismo de ação independente da formação de

prostaglandinas.

Foi também identificado no estudo a origem anatômica de ação de analgesia induzida por paracetamol, pois foi observado que o AM404 quando administrado via intratecal apresenta o efeito analgésico do tratamento sistêmico com paracetamol e também a ativação dos receptores CB1 espinais inibe a transmissão de sinais nociceptivos entre os nociceptores primários e secundários no corno dorsal. Em animais saudáveis, observou-se um grande número de receptores CB1 na matéria cinzenta da superfície do corno dorsal, no funículo dorsolateral e no aqueduto cerebral. Em animais *hoxb8-CB1*^{-/-} foi observada uma redução da expressão desses receptores no corno da espinha dorsal, mas não na substância cinzenta periaquedutal (PAG). Isso porque *Hoxb8-cre* foi expresso em todos os neurônios do DRG e em todos os neurônios e astrócitos na medula espinal ao nível da vértebra ca, mas é virtualmente ausente no cérebro. Ao induzir a dor inflamatória e administrar paracetamol e AM404 para analisar a hiperalgesia, observou-se um efeito analgésico em animais *hoxb8-CB1*^{-/-} e ratos saudáveis, o que indica que o paracetamol age através de receptores CB1 supraespinais. Entretanto, o acetaminofeno poderia também atuar nos terminais de neurônios descendentes dos sítios supraespinais. Foi administrado, portanto, AM 404 e rimonabanto localmente para distinguir essas duas possibilidades.

A medula rostral-ventromedial (RVM) é uma região de controle endógeno da dor e local de ligação de muitos fármacos analgésicos, incluindo canabinoides. O rimonabanto administrado na RVM inibiu o efeito sistêmico do paracetamol, enquanto o AM404 administrado também na RVM apresentou um significativo alívio na hiperalgesia inflamatória em ratos saudáveis, mas não em ratos *CB1*^{-/-}. Ao

administrar uma injeção local de paracetamol no RVM observou-se que ele não capaz foi de alterar o limiar de retirada da pata.

Os resultados obtidos sugerem que os receptores CB1 localizados em região supraespinal, no RVM, têm papel importante na analgesia. Uma explicação para

os achados é que a analgesia mediada por paracetamol se deve aos receptores localizados nas terminações das fibras descendentes na medula supraespinal. O AM404 administrado por injeção intratecal poderia ter se difundido para áreas além da região lombar e ativado os receptores CB1 nos terminais dos axônios GABAérgicos, que inibem fibras antinociceptivas serotoninérgicas descendentes da MVR para a medula espinal. Como os receptores CB1 são inibitórios, sua ativação levaria à diminuição da liberação de GABA e, conseqüentemente, na desinibição da via antinociceptiva. A PAG controla a atividade da RVM, o que sugere que os receptores importantes para a ação analgésica do paracetamol estejam nas fibras terminais da RVM da PAG. O paracetamol reduziria indiretamente a liberação de GABA nessas terminações o que contribuiria para o controle da dor endógena. Referência: Klinger-Gratz P.P, Ralvenius WT, Neumann E, Kato A, Nyilas R, Lele Z, Katona J, Zeilhofer HU. Acetaminophen Relieves Inflammatory Pain through CB1 Cannabinoid Receptors in the Rostral Ventromedial Medulla. The Journal of Neuroscience, January 10, 2018; 38(2):322-334.

Alerta submetido em 16/03/2018 e aceito em 16/03/2018.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/acetaminofeno-alivia-a-dor-em-medula-ventromedial-rostral · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.