

Efeitos antinociceptivos da inibição espinal da ciclooxigenase durante a inflamação

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

As ciclooxigenases 1 e 2 são expressas na medula espinal e um de seus produtos é a prostaglandina E2 (PGE2), que contribui para a geração de sensibilização central por inflamação periférica. A inibição da COX espinal é considerada um importante mecanismo de tratamento da dor hiperalgésica. Recentemente, a COX-2 mostrou-se também envolvida no metabolismo dos endocanabinoides. A inibição da COX espinal produz analgesia não só pela inibição da síntese de PGE2, mas também pela inibição da degradação endocanabinoide. No presente estudo, o registro da atividade de neurônios da medula espinal ativados pela inflamação da articulação do joelho foi utilizado para demonstrar este envolvimento. A liberação espinal de PGE2 e 2-Araquidonoilglicerol (2-AG) foi medida in vivo. Inibidores seletivos para COX-1, COX-2 e não-seletivos atenuaram a geração de hiperexcitabilidade espinal quando aplicado antes e durante o desenvolvimento da inflamação, mas, quando a inflamação e a hiperexcitabilidade espinal foram estabelecidas, apenas inibidores seletivos da COX-2 reverteram a hiperexcitabilidade espinal. A hiperexcitabilidade espinal por inibidores COX-2 foi impedida ou parcialmente revertida pela AM-251, um antagonista (sic) do receptor canabinoide-1. Paralelo a isso, existem controvérsias. Existe um mecanismo que pode levar a um estado ativo na ausência de ligante, por exemplo, o receptor CB1 exibe um alto nível de atividade constitutiva e, portanto, pode espontaneamente, adotar um estado ativo conformacional. O Rimonabant é um precursor de seu análogo AM-251 com relatos de se comportar como um agonista

inverso, e não como um antagonista, sendo provável sua ligação preferencialmente para o estado inativo do receptor CB1. Outros estudos mostram a produção de algumas variedades de metabólitos de 2-AG in vitro com a indução das isoformas de COX, sendo uma delas um éster glicerol-prostaglandina E2 (PGE2-G) pró-nociceptivo. A PGE2-G seria um pró-farmaco da COX-2 ao converter o endocanabinoide 2-AG in vivo em um composto pró-nociceptivo. Vale destacar que os inibidores da COX reduzem níveis de PGE2 endógeno e PGE2-G, indicando que esses produtos sejam da COX-2, mas a sua inibição não causa acúmulo de 2-AG. O 2-AG é substrato de outras enzimas, como a monoacilglicerol lipase. Em níveis fisiológicos, além da conversão de 2-AG, a COX-2 participaria de um mecanismo de regulação dos efeitos da ativação de receptores canabinoides, pois a PGE2-G não é ligante de receptores canabinoides. Referências: Telleria-Diaz A, Schmidt M, Kreusch S, Neubert AK, Schache F, Vazquez E, Vanegas H, Schaible HG, Ebersberger A. Spinal antinociceptive effects of cyclooxygenase inhibition during inflammation: Involvement of prostaglandins and endocannabinoids. *Pain* 2010 48(1):26-35; Hu SS, Bradshaw HB, Chen JS, Tan B, Walker JM. Prostaglandin E2 glycerol ester, an endogenous COX-2 metabolite of 2-arachidonoylglycerol, induces hyperalgesia and modulates NFkappaB activity. *Br J Pharmacol*. 2008 153(7):1538-49.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/efeitos-antinociceptivos-da-inibicao-espinal-da-ciclooxigenase-durante-a-inflamacao · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.