

Macrófagos periféricos e receptores AT2 desencadeiam dor neuropática

A dor neuropática está entre as condições dolorosas que acomete cerca de 3-17% da população que sofre de dor crônica, em sua grande maioria não tem um tratamento ou terapia eficaz e por isso muitos estudos buscam entender melhor como esse t

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

A dor neuropática está entre as condições dolorosas que acomete cerca de 3-17% da população que sofre de dor crônica, e sua grande maioria não tem um tratamento ou terapia eficaz e por isso muitos estudos buscam entender melhor como esse tipo de dor é causada, com o fim de buscar novos fármacos que possam atuar sobre. Com as recentes descobertas do papel do receptor AT2 para Angiotensina II na dor (Sherpherd AJ et al., 2017), novas hipóteses surgem tentando relacionar esses receptores às condições dolorosas. Uma das maneiras de verificar o papel desses receptores é usando modelos animais de dor, como o de lesão de nervo (SNI) para mimetizar a dor neuropática e o composto adjuvante de Freund (CFA) para mimetizar a dor inflamatória, esses modelos foram utilizados para verificar a possível prevenção nociceptiva através da administração do PD123319, um antagonista dos receptores AT2. Assim, no

presente estudo foi verificado que o antagonista de receptores AT2 quando administrado de forma sistêmica é capaz de atenuar a hiperalgesia mecânica e nocicepção ao frio causada por SNI, porém não a causada pelo CFA. A produção de Angiotensina II é elevada no nervo ciático em animais com modelo de SNI, porém não na medula espinhal ou nos modelos CFA, sugerindo que a eficácia do

antagonista é seletiva para dor neuropática e se dá através do antagonismo de receptores AT2 periféricos. Os receptores TRPA1 e TRPV1 também foram investigados, usando seus antagonistas no modelo de SNI, sendo que o antagonista dos canais TRPA1 (A967079) também é capaz de aliviar a hiperalgesia mecânica e nocicepção térmica, quando coadministrado com o PD123319 não demonstrou uma prevenção superior a já vista, um indício que esses antagonistas agem em série para prevenir a hiperalgesia mecânica e nocicepção térmica. Estudos sugeriam que a ativação de receptores AT2 se dava através do gânglio da raiz dorsal (DRG), porém através de análises bioquímicas e histológicas no ambiente articular evidenciaram que essa ativação não se dá pelo DRG e sim por uma massiva infiltração de macrófagos periféricos (MΦs) que por sua vez expressam receptores AT2. A depleção dos (MΦs) também é capaz de diminuir a resposta nociceptiva observada nos animais, indicando seu papel fundamental para a ativação de receptores AT2. O estudo então demonstra que ativação de receptores AT2 expressos em MΦs desempenham papel fundamental na dor causada por neuropatias crônicas, como no modelo de SNI, porém não no modelo de CFA, visto que os animais CFA não apresentam alteração na produção de Angiotensina II. O autor questiona se os elevados níveis de angiotensina II poderiam ser produzidos através de neurônios no local da lesão indiretamente, visto que o fígado e vasculatura não produzem a Angiotensina, pois não há alterações na pressão sanguínea. Os receptores AT2, portanto, são um potencial alvo para terapias e tratamentos que possam atenuar a dor sofrida por pacientes com Neuropatias, abrindo um leque de possibilidades e avanços no entendimento da doença e de seus mecanismos. Referência: Shepherd AJ, Mickle AD, Golden JP, Mack MR, Halabi CM, de Kloet AD, Samineni VK, Kim BS, Krause EG, Gereau RW 4th, Mohapatra DP. Macrophage angiotensin II type 2 receptor triggers neuropathic pain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018; 115(34):E8057-E8066. Alerta submetido em 19/09/2018 e aceito em 19/09/2018.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/macrofagos-perifericos-e-receptores-at2-desencadeiam-dor-neuropatica · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.

DOL - DOR ON LINE