

Neurônios descendentes dopaminérgicos na manutenção da dor

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

A Dopamina (DA) é um neurotransmissor da família das catecolaminas. Os receptores de dopamina são subdivididos de D1 a D5 de acordo com localização no cérebro e função. No cérebro, a dopamina é produzida especialmente na substância nigra e na área tegmental ventral (ATV) e está envolvida em diversas funções, como controle de movimentos, humor, emoções, cognição e memória. Além disso, a síntese de noradrenalina acontece a partir da síntese de dopamina. Evidências de semelhanças entre os mecanismos celulares envolvidos na sensibilização nociceptiva e aprendizagem e memória levou à ideia de "memória da dor", induzida por mecanismos plásticos patológicos nos circuitos da dor. Isso porque alguns neurotransmissores que exercem uma poderosa influência sobre a plasticidade celular em circuitos cerebrais e que regulam mecanismos de aprendizagem e memória, também são envolvidos na modulação descendente da sensibilidade à dor. Dessa forma, investigações sobre o papel dos sistemas de modulação descendente na formação, modulação, e manutenção da plasticidade envolvida na dor patológica têm revelado dados importantes sobre distúrbios da dor na clínica. Em um estudo publicado no jornal científico The Journal of Neuroscience, os pesquisadores levantaram a hipótese de que as vias descendentes modulatórias da dor são responsáveis pela manutenção da sensibilização hipersalgésica. Para testar a hipótese, investigaram o papel de três sistemas descendentes modulatórios do cérebro para o corno dorsal da medula espinal na indução e manutenção da hiperalgesia induzida por sensibilização

prévia (hyperalgesic priming): o noradrenérgico, o serotoninérgico e o dopaminérgico. A sensibilização foi feita por administração intraplantar na pata esquerda de camundongos de solução contendo uma citocina pró-inflamatória recombinante, a interleucina 6 (IL-6), ou contendo carragenina. Após a completa resolução da hipersensibilidade mecânica inicial induzida por estes agentes, foi feita administração de prostaglandina E2 (PGE2) no mesmo local para testar se houve o desenvolvimento de sensibilização hiperalgésica. Como esperado, em animais sensibilizados a administração de PGE2 causa hipernocicepção mecânica por pelo menos 72 horas, enquanto que em animais não imunizados a hipernocicepção perdura por menos de 1 hora. Esta resposta a um estímulo sublimiar após sensibilização sugere a presença de neuroplasticidade, estabelecida e mantida pelo menos durante 7 dias. Para testar como as diferentes vias participam na indução e manutenção destas respostas, fizeram administração intratecal de toxinas direcionadas especificamente para neurônios positivos para neurocinina-1 (NK-1), serotonina, noradrenalina ou dopamina. Observaram que os neurônios positivos para NK-1 ou neurônios serotoninérgicos intactos são importantes para a indução da hipersensibilidade mecânica, pois a lesão antes da administração de IL-6 ou carragenina reduziu esta resposta e também atenuou, subsequentemente, a resposta à PGE2. Entretanto, não participam da manutenção da sensibilização hiperalgésica, pois a lesão desses neurônios após a administração tanto de IL-6 quanto de carragenina não alterou a resposta após administração de PGE2. A lesão de neurônios noradrenérgicos não teve qualquer influência sobre as respostas. Por outro lado, observaram que ao lesionar a via dopaminérgica descendente, a hipersensibilidade mecânica que ocorre logo após a administração de IL-6 ou carragenina era mantida; entretanto a resposta posterior à PGE2 foi abolida. Mais interessante ainda foi a observação de que a lesão desta mesma via dopaminérgica após resolução do efeito induzido pela prévia administração de IL-6 ou carragenina, foi capaz de prevenir a manutenção da sensibilização hiperalgésica. Ao investigarem quais receptores de dopamina na

medula espinal poderiam mediar tais respostas, viram que enquanto agonistas de receptores D1/D5 promoviam hipersensibilidade mecânica nos animais previamente sensibilizados com IL-6 ou carragenina de forma semelhante à administração de PGE2, antagonistas destes mesmos receptores reverteram tal sensibilização. Como conclusão, neurônios espinais positivos para NK1 e neurônios descendentes serotoninérgicos são necessários para o estabelecimento da sensibilização hiperalgésica, mas são dispensáveis para sua manutenção. Neurônios dopaminérgicos descendentes são necessários para a sensibilização inicial e manutenção da hipernocicepção e receptores D1/D5 modulam tal resposta. Outros estudos demonstram o envolvimento de dopamina na modulação da dor, mas observações clínicas oferecem uma interpretação pouco clara do seu papel. Enquanto várias evidências indicam que a sensibilização hiperalgésica envolve plasticidade em nociceptores periféricos e no corno da raiz dorsal, os resultados desse trabalho mostram um novo papel para circuitos descendentes da dopamina na regulação da plasticidade de um estado patológico da dor. Outros estudos avaliando estes mecanismos levarão a uma melhor compreensão do estado de dor patológica, podendo conduzir a novos tratamentos para a dor crônica. Referência: Kim JY, Tillu DV, Quinn TL, Mejia GL, Shy A, Asiedu MN, Murad E, Schumann AP, Totsch SK, Sorge RE, Mantyh PW, Dussor G, Price TJ. Spinal Dopaminergic Projections Control the Transition to Pathological Pain Plasticity via a D1/D5-Mediated Mechanism. J Neurosci. 2015;35(16):6307-17.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/neuronios-descendentes-dopaminergicos-na-manutencao-da-dor · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.