

O papel da subunidade NR2B do receptor N-metil-D-aspartato na medula espinal para a dor oncológica

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

Os avanços na detecção e no tratamento do câncer têm aumentado a sobrevivência dos pacientes, portanto é primordial a busca pela qualidade de vida do paciente oncológico. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde, quase metade dos pacientes com câncer apresentam controle inadequado da dor. A dor oncológica é caracterizada por sintomas patológicos como hiperalgesia mecânica e térmica, assim como dor espontânea. A sensibilização do sistema nervoso central, em particular o corno dorsal da medula espinal, tem um papel importante no desenvolvimento da hiperalgesia. Estudos usando diferentes modelos de dor oncológica óssea demonstraram mudanças neuroquímicas no corno dorsal consistentes com sensibilização central. Existem demonstrações do envolvimento de uma ampla gama de nociceptores do corno dorsal, responsáveis pela sensibilização a estímulos mecânicos, térmicos e hiperalgesia evocada por tumor. O glutamato é conhecido por ser o transmissor “chave” nos circuitos de sensibilização nociceptiva e, conseqüentemente, o receptor NMDA apresenta papel fundamental nesse processo. Este receptor de glutamato apresenta importância na transmissão sináptica, plasticidade neuronal e dano neuronal excitatório. NMDA é um complexo hetero-oligomérico com diversas subunidades de receptor (NR1, NR2A-D e NR3A-B) e a composição da subunidade é que determina as propriedades farmacológicas e fisiológicas ao receptor. A subunidade NR2B é expressa predominantemente na superfície do corno dorsal

em especial na lâmina u: I-III e exerce papel na nocicepção. Já foi demonstrado que a presença dessa subunidade NR2B do receptor NMDA no cordão espinal está envolvida no processo de dor crônica inflamatória e neuropática, porém ainda não havia nenhum estudo avaliando o papel dessa subunidade relacionada especificamente à dor oncológica. Partindo desta premissa, o Departamento de Anestesiologia do Hospital Universitário de Nanjing, China, realizou um estudo aleatório com modelo animal, onde 40 ratos receberam implante de células tumorais de osteossarcoma no espaço intramedular do fêmur e outro grupo com 16 ratos recebeu implante com células não tumorais. Os ratos que faziam parte do grupo de células tumorais desenvolveram comportamento doloroso a partir do 14º dia (avaliado por levantamento da pata acometida de forma espontânea, pelo teste de Filamentos de Von Frey e por teste de hiperalgesia térmica guiada pelo protocolo de Hargreaves e submetida ao teste estatístico ANOVA). Após identificação desse comportamento doloroso no grupo de células tumorais, os pesquisadores submeteram cinco ratos de cada grupo à biópsia de segmentos de coluna dorsal nos níveis L3-L5, e desta amostra realizaram estudo imunohistoquímico e análise de RT-PCR, comprovando por análise estatística que o grupo receptor das células tumorais apresentava NR2B mRNA significativamente elevado, no corno dorsal da medula, ipsilateral ao implante das células. Após comprovada a ligação da subunidade NR2B na medula espinal dos ratos com dor oncológica, os pesquisadores partiram para a segunda fase do experimento que consistiu na avaliação dos efeitos da injeção intratecal de ifenprodil (antagonista específico da subunidade NR2B do receptor NMDA) para explorar o papel desse subreceptor no tratamento da dor induzida pelo câncer. Os ratos com dor oncológica foram subdivididos em três grupos (2,5ug, 5ug, 10ug). Após injeção intratecal, foi avaliada a eficácia da droga, ou seja, a melhora da dor que foi testada pelos mesmos métodos utilizados na 1ª fase do experimento às 2, 12 e 24 horas após a injeção. O comportamento devido à dor óssea foi significativamente reduzido pela injeção intratecal de 5ug e 10ug de ifenprodil. A

dose de 2,5ug foi ineficaz em reduzir o comportamento doloroso. A dor óssea relacionada ao câncer apresenta alívio dose-dependente com ifenprodil por até 24 horas após injeção intratecal, sendo desprovido dos efeitos colaterais típicos dos antagonistas dos receptores NMDA. Fazem-se necessários novos estudos a respeito do uso de ifenprodil, pois já está comprovado o papel da subunidade NR2B do receptor NMDA na fisiopatologia da dor óssea oncológica, mas esta não é a única via. O importante agora seria estudar novas rotas de administração da droga, possibilitando seu uso de maneira mais confortável e segura ao paciente. Referência: Gu X, Zhang J, Ma Z, Wang J, Zhou X, Jin Y, Xia X, Gao Q, Mei F. The role of N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B in spinal cord in cancer pain. Eur J Pain. 2010 14(5):496-502.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/o-papel-da-subunidade-nr2b-do-receptor-n-metil-d-aspartato-na-medula-espinhal-para-a-dor-oncologica · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.