

O papel de canais de sódio na nocicepção: implicações nos mecanismos da dor

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

A participação dos canais de sódio na dor é extensamente investigada por vários grupos de pesquisa. O tópico foi discutido em recente trabalho de revisão, publicado na revista *Pain*, pelo grupo do Prof. Cummins, do Departamento de Farmacologia e Toxicologia do Instituto de Pesquisa em Neurociência Stark, localizado na Faculdade de Medicina de Indiana, EUA. Os canais de sódio dependentes de voltagem (Nav) são importantes para a eletrogênese e condução de impulsos nervosos. A existência de isoformas exclusivas que podem ser reguladas dinamicamente pela inflamação e danos no sistema nervoso sensorial periférico associado à dor tornam estas isoformas importantes alvos para drogas. Estes canais são proteínas transmembrana complexas que permitem o influxo rápido de sódio, o que é a base para a gênese dos potenciais despolarizantes em células excitáveis, e diversos experimentos transgênicos em camundongos já implicaram os canais Nav1.7, Nav1.8 e Nav1.9 tanto na dor de origem inflamatória quanto neuropática. Estudos de doenças geneticamente hereditárias também mostraram que mutações no gene responsável pela expressão da isoforma Nav1.7 são encontradas em duas síndromes autossômicas dominantes de dor crônica distintas e que mutações recessivas desses genes eliminam a sua funcionalidade, resultando fisiologicamente em indiferença completa e específica à dor em humanos. O canal de sódio do subtipo Nav1.3 também merece estudos adicionais, embora a participação deste canal não pareça ocorrer em alguns modelos experimentais animais de dor inflamatória mas, sim, esteja

aparentemente mais implicado na dor neuropática. Esta isoforma existe em abundância em neurônios em desenvolvimento, mas são pouco expressos em neurônios adultos. Mudanças na taxa de expressão deste canal após axotomia sugerem que ele pode contribuir para alterações na excitabilidade de nervos do gânglio da raiz dorsal e, conseqüentemente, para neuropatias. Farmacologicamente, não existem drogas bloqueadoras seletivas para as isoformas de canais de sódio, o que dificulta a exploração experimental de todos os subtipos conhecidos. Muitos destes são fisiologicamente e em grande quantidade expressos nos gânglios das raízes dorsais dos neurônios aferentes primários, o que os relaciona bastante às vias nociceptivas periféricas, além de sugerir excelentes alvos para controle farmacológico da dor. Uma distinção existe entre os canais de sódio dependentes de voltagem no que concerne à suscetibilidade farmacológica à tetrodotoxina (TTX). Usualmente, fibras nervosas resistentes à esta toxina, obtida do peixe baiacu, são também fibras de pequeno calibre e desmielinizadas, características do sistema nociceptivo periférico. Recentemente foram descobertos potentes inibidores seletivos para canais resistentes à tetrodotoxina (TTX-resistentes, ou TTX-r). Um deles é o peptídeo μ -O-conotoxina, que é de 8 a 10 vezes mais potente em neutralizar correntes de sódio do canal Nav1.8 (um canal TTX-r importante para a dor) do que de canais tetrodotoxina-sensíveis (TTX-s). Outro é a molécula identificada por A-803467, que, além de demonstrar a habilidade de ser um potente e seletivo inibidor dos canais Nav1.8, mostrou ter importância clínica ao ter ação analgésica em modelos experimentais de dores tanto inflamatórias quanto neuropáticas. Neste sentido, a isoforma Nav1.8, observada estar envolvida em diversos modelos de dor inflamatória e considerada a maior responsável pela gênese dos picos de potencial de ação em neurônios de pequeno calibre do corno da raiz dorsal, parece estar também participando da transmissão da dor de origem neuropática. Finalmente, a revisão faz um apanhado geral do atual quadro de conhecimento sobre o papel dos canais de sódio nos processos nociceptivos, sugerindo-os ser

alvos interessantes para o desenvolvimento de novas abordagens farmacológicas para o controle da dor. Autores e procedência do estudo: Theodore R. Cummins (a,*); Patrick L. Sheets (a); Stephen G. Waxman (b,c,d) – (a) Department of Pharmacology and Toxicology, Stark Neurosciences Research Institute, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, United States; (b) Department of Neurology, Yale University School of Medicine, New Haven, United States; (c) Center for Neuroscience and Regeneration Research, Yale University School of Medicine, New Haven, United States; (d) Rehabilitation Research Center, Veterans Administration Connecticut Healthcare System, West Haven, United States; Referência: The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain. Pain 131 (2007) 243–257.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/o-papel-de-canais-de-sodio-na-nocicepcao-implicacoes-nos-mecanismos-da-dor · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.