

O uso de inibidores de aromatase leva ao desenvolvimento de dor via ativação TRPAL

Entre os avanços mais recentes no tratamento do câncer de mama, os inibidores da aromatase (IA) de terceira geração têm se mostrado um pilar no tratamento do cancro da mama estrógeno-sensível em mulheres pós-menopausa. A aromatase, presente

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

Entre os avanços mais recentes no tratamento do câncer de mama, os inibidores da aromatase (IA) de terceira geração têm se mostrado um pilar no tratamento do cancro da mama estrógeno-sensível em mulheres pós-menopausa. A aromatase, presente em diversos tecidos, é responsável pela conversão de andrógenos em estradiol e estrona. Antes da menopausa, a maior parte dos estrógenos femininos se origina nos ovários. Com a insuficiência ovariana, as glândulas suprarrenais passam a ser a principal fonte de andrógenos, que são convertidos pela aromatase em estrógenos; esta conversão ocorre em tecidos periféricos como gordura, músculos, fígado e o próprio tumor de mama. Infelizmente, um terço dos pacientes tratados com IA desenvolvem dor muscular (com características de neuropatia) e dor articular, além de inflamação. Uma vez que este grupo de pacientes não responde bem a fármacos analgésicos, este efeito colateral acaba resultando na descontinuação da terapia anticâncer.

O receptor de potencial transitório A1 (TRPA1) é um canal catiônico expresso por uma subpopulação de neurônios sensoriais primários dos gânglios da raiz dorsal e é capaz de mediar os diferentes comportamentos de dor iniciados pelos IA em camundongos. Contudo, as concentrações de IA necessárias para ativar o TRPA1

são superiores às encontradas em pacientes. Desta forma, sugeriu-se que fatores adicionais poderiam estar envolvidos na dor gerada pelo uso de IA,

No trabalho apresentado, os pesquisadores demonstram que há, de fato, um hormônio esteroide capaz de ativar o receptor TRPAI. Trata-se do substrato de aromatase, a androstenediona (ASD), capaz de ativar o receptor TRPAI em neurônios sensoriais peptidérgicos dos gânglios da raiz dorsal de roedores, assim como o receptor TRPAI humano nativo e recombinante por interação com resíduos de aminoácidos eletrofílicos, considerados chave em sua ativação.

Já em experimentos in vivo, o estudo demonstrou que a administração intraperitoneal de ASD (0,2-2 ug/Kg) foi capaz de causar dor frente a estímulos mecânicos em camundongos, além de levar a um aumento nas concentrações de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) no nervo ciático dos mesmos, sugerindo a participação da geração de estresse oxidativo neste parâmetro. Ainda, a administração de um IA ou de ASD em doses que por si só não foram suficientes para levar ao aumento de H₂O₂, não causaram dor. Por outro lado, a administração conjunta do IA mais o ASD, nas mesmas doses anteriormente utilizadas, foram suficientes para causar dor pela ativação do TRPAI.

Assim, estudo reforça o papel do bloqueio do TRPA1 como uma possível terapia em situações dolorosas e pode representar uma saída para tratar ou mesmo prevenir a dor resultante da terapia do câncer com os IA

Referência: de Logu F, Monello R, Materazzi S, Nassini R, Fusi C, Coppi E, Li Puma S, Marone IM, Sadofsky L, Morire A, Susini T, Terreni A, Di Tommaso MR, Geppetti P, Benemei S. P 05.019. Aromatase inhibitor-evoked pain is promoted by the enzyme substrate, androstenedione, via transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) in mice. 472 Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Farmacologia Experimental e Terapêutica, Foz do Iguaçu, 04 a 07 de outubro de 2016.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/o-uso-de-inibidores-de-aromatase-leva-ao-desenvolvimento-de-dor-via-ativacao-trpal · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.