

Processos oxidativos na hiperalgesia

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

Estudos em modelos animais têm demonstrado o envolvimento dos radicais livres de oxigênio e nitrogênio na dor induzida experimentalmente. O envolvimento do radical ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$) no fenômeno doloroso por meio do desenvolvimento da hiperalgesia inflamatória aguda, induzida por carragenina, leva à liberação de uma variedade de mediadores pró-inflamatórios e pró-nociceptivos (bradicinina, serotonina, prostaglandinas e outros). Foi demonstrado que o $O_2^{\bullet-}$ é formado nesse modelo e que possui um papel importante no desenvolvimento da dor por meio da sensibilização neural, promovendo a inflamação e a nitração da enzima superóxido dismutase manganês (MnSOD) na medula espinal desses ratos. O $O_2^{\bullet-}$ pode associar-se ao óxido nítrico (NO), favorecendo a formação de peroxinitrito ($ONOO^-$), um importante indutor de lesão celular. Esse trabalho mostrou que o mecanismo doloroso pode ser inibido por meio da administração da M40403, uma droga que mimetiza a enzima antioxidante superóxido dismutase. Estes resultados sugerem que o $O_2^{\bullet-}$ participa da cascata de sinalização nociceptiva e que a M40403, um fármaco com função antioxidante, promove a redução da dor. Os efeitos analgésicos da M40403 não podem ser bloqueados por naloxona, mostrando que não há o envolvimento dos opioides endógenos na mediação da analgesia, quando administrada. Nas situações dolorosas persistentes, parece que o aumento de estímulos aferentes no corno dorsal leva à liberação em excesso de glutamato e, por sua vez, ao aumento das espécies ativas de oxigênio nos neurônios desta região, os quais podem ser inibidos pela ação antioxidante, como a M40403. O interesse da comunidade científica pelos mecanismos que envolvem o fenômeno

redox do oxigênio e do nitrogênio tem aumentado nos últimos anos. A pesquisa de novas substâncias na tentativa de promover o alívio da condição dolorosa mostra que os antioxidantes apresentam potencial analgésico independente do sistema opioide endógeno. Fazem-se necessárias maiores investigações para se elucidar quais mecanismos antioxidantes levam ao alívio da dor. Novas classes de moléculas analgésicas são necessárias para preencher o vazio entre os agentes anti-inflamatórios não-esteroidais e narcóticos. (RV) Nota da redação: Superóxido pode interagir com uma outra molécula de superóxido (# 1) para formar um forte oxidante oxigênio singlete. Superóxido também pode interagir com o óxido nítrico para dar origem ao ácido peroxinitroso (# 2, quadro 2) que, por sua vez, pode dar origem a fortes oxidantes como o dióxido de azoto e radicais hidroxil (# 3). Assim, o superóxido é consumido pela superóxido dismutase (SOD) para formar peróxido de hidrogênio e oxigênio molecular (# 4). Na presença de íons metálicos, de transição, o peróxido de hidrogênio pode dar origem ao radical hidroxil (# 5). O peróxido de hidrogênio é consumido pela glutathione peroxidase (GPx), que exige glutathione (GSH) como o doador de elétrons para o processo oxidativo (# 6). A glutathione oxidada (GSSG) é reduzida pela glutathione reductase (GRed), que utiliza o NADPH como o doador de elétrons (# 7, observe também # 10). O radical hidroxil pode abstrair um elétron de ácidos graxos poliinsaturados (LH) para formar um radical lipídico (# 8). Os radicais lipídicos podem interagir com o oxigênio molecular para formar um radical peroxil que, por sua vez, pode abstrair um elétron de ácidos graxos poliinsaturados pela peroxidação lipídica, iniciando uma reação em cadeia (# 9). O estresse oxidativo pode ativar o fator de transcrição NF-kappaB. Os peróxidos lipídicos são consumidos por uma ou outra enzima: thioredoxina reductase, usando a thioredoxina como doador de elétrons (não apresentado), ou usando a GPx, que utiliza a GSH como doador de elétron (# 10). É necessário impedir altas concentrações de peróxidos lipídicos, pois estes podem interagir com íons metálicos, de transição, para dar origem a novos radicais lipídicos peroxil (# 11) que iniciam novos ciclos de peroxidação lipídica.

Radicais lipídicos peroxil são tamponados por vitamina E (Toh), dando origem a um radical inócuo de vitamina E (# 12). A vitamina E é reduzida pelo radical ascorbil (# 13) e o ascorbato oxidado é reduzido pela GSH (# 14). Lipídios peroxidados também podem formar (# 15): oxidantes fortes como o malondialdeído (# 16); 4-hydroxynonenal (# 17), que é consumido pela glutathione S-transferase (GST) para a formação de um aduto com GSH; isoleucotrienos (# 18); e isoprostanes (# 19). Na presença de íons metálicos de transição, o ânion superóxido pode também converter açúcares de oxidantes fortes, como o glioxal dicarbonil (# 20). O dicarbonil é consumido pela via da glioxalase, que utiliza a GSH como um cofator (# 21). Referência do estudo original: A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. WANG, Z. Q. et al. J Pharmacol Exp Ther [S.I.], v. 309, n. 3, p. 869-78, Jun 2004. Fonte: <http://jpet.aspetjournals.org/cgi/content/full/309/3/869>

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/processos-oxidativos-na-hiperalgesia · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.