

ANÁLISE DO SISTEMA PURINÉRGICO EM PACIENTES COM DOR LOMBAR CRÔNICA APÓS INTERVENÇÃO COM ELETROACUPUNTURA

EMILLE NAIR LIMA DOS SANTOS¹, VINICIUS ANSOLIN², GUILHERME
VINICIO DE SOUSA SILVA³, JARDEL CRISTIANO ECCO³, FILOMENA
MARAFON⁴, JOÃO VITOR KROTH⁵, DÉBORA TAVARES DE RESENDE E SILVA⁶

1 Introdução

A dor lombar (DL) é definida como uma dor localizada na região abaixo do rebordo costal e acima da linha glútea superior, de alta prevalência, podendo ser classificada em aguda, crônica, específica e inespecífica. Diversos autores relacionam a dor lombar a diversas etiologias, entre elas estão condições congênitas, inflamatórias, tumorais e posturais etc.

A sinalização purinérgica pode desencadear alterações tanto pró inflamatórias, quanto anti-inflamatórias e estar envolvida na nocicepção e antinocicepção (Burnstock, 2013). Moléculas sinalizadoras, nucleotídeos, nucleosídeos e receptores são componentes do sistema purinérgico que atuam por meio de ligações e exercem suas funções, realizando o reconhecimento, geração e degradação das citocinas, modulando sua atividade. A sinalização ocorre por meio das moléculas sinalizadoras adenosina trifosfato (ATP); adenosina difosfato (ADP) e adenosina (ADO), que utilizam dos receptores da família P1 (para ADO) e P2 (para ATP, ADP) para gerar efeitos. Esses sinalizadores são hidrolisados por enzimas chamadas ectonucleotidases, sendo elas a Ectonucleosídeo trifosfato difosfohidrolase-1 (ENTPD1/CD39), ecto-5'-nucleotidase (e5NT/CD73) e adenosina deaminase (ADA).

¹Acadêmica de Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó, contato: emille.santos@estudante.uffs.edu.br

²Acadêmico de Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó.

³Fisioterapeuta, Mestrando em Ciências da Saúde pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS).

⁴Biomédica, Doutora em Bioquímica pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

⁵Acadêmico de Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó.

⁶Fisioterapeuta, Doutora em Ciências da Saúde, Professora na Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), **Orientador(a)**.

³Acadêmico de Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó.

³Fisioterapeuta, Mestrando em Ciências da Saúde pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS).

⁴Biomédica, Doutora em Bioquímica pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

⁵Acadêmico de Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó.

⁶Fisioterapeuta, Doutora em Ciências da Saúde, Professora na Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), **Orientador(a)**.

Diversos tratamentos auxiliam e visam o alívio da dor lombar, entre eles estão a acupuntura e a eletroterapia.

A EA é um procedimento nos quais são inseridas agulhas finas em pontos discretos (pontos de acupuntura) do indivíduo na qual são aplicadas estimulações elétricas. Ela é conhecida por possuir efeitos anti-inflamatórios e antinociceptivos e ainda há a hipótese de que possa contribuir para modulação das ectonucleotidasas, porém o mecanismo de sinalização do sistema purinérgico através dos nucleosídeos e nucleotídeos são ainda pouco compreendidos em casos de dores crônicas, assim como os mecanismos biológicos de ação da eletroacupuntura.

2 Objetivos

Analisar os níveis plasmáticos de nucleotidasas Ectonucleosídeo trifosfato difosfohidrolase-1 (ENTPD1/CD39) e adenosina desaminase (ADA) por meio da espectrofotometria antes e depois das intervenções com EA em indivíduos com dor lombar crônica não especificada.

3 Metodologia

Trata-se de um estudo experimental do tipo ensaio clínico não randomizado com pré e pós-intervenção, de caráter quantitativo, em pacientes com dor lombar crônica não específica. O total de participantes foi 23, considerando o cálculo amostral com margem de segurança. Os participantes da pesquisa foram servidores públicos da Universidade Federal da Fronteira Sul que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios de inclusão foram: relatar dor na área entre a 12^a costela e a prega glútea, podendo ser acompanhado de dor irradiada para a perna com uma intensidade da dor nas costas de pelo menos 2 em uma escala de classificação numérica de 0 a 10; ter DL por mais de 3 meses; e estar em uma faixa etária de 18 a 65 anos (Deyo et al., 2014; Kong et al., 2020).

Os critérios de exclusão foram: obter resposta positiva no teste de elevação da perna estendida e teste de Slump, os quais apresentam uma boa acurácia diagnóstica para radiculopatia lombar (Ekedahl et al., 2018; Gonzalez et al., 2021), ausência de diagnóstico prévio autodeclarado de estenose espinhal, fratura, tumor maligno de qualquer tipo, doença degenerativa, infecciosa ou reumática (artrite reumatóide, espondilite anquilosante e osteoartrose), ou cirurgia prévia na coluna lombar (Bodes Pardo et al., 2018; Moseley; Nicholas; Hodges, 2004).

Foram feitas duas coletas de material sanguíneo, pré e pós intervenção com EA, sendo a pré imediatamente antes da intervenção e a pós 30 minutos após intervenção, sendo coletado aproximadamente 20 mL de sangue em cada coleta. A EA teve duração de aproximadamente 45 minutos e foi realizada por um profissional fisioterapeuta devidamente habilitado. Para a coleta, foi realizado antissepsia local com algodão e álcool 70%, na região da fossa cubital dos membros superiores, utilizando canhão de coleta e agulha com calibre que melhor se adequa ao paciente.

Após coleta, as amostras eram acondicionadas em caixa térmica com gelo e, posteriormente, separado os hemocomponentes para armazenamento em refrigerador adequado. As coletas foram feitas por estudantes de enfermagem devidamente habilitados para tal procedimento. Para as análises laboratoriais, foram utilizados os protocolos existentes e adequados para cada uma das análises, considerando todo rigor necessário para tal.

4 Resultados e Discussão

Primeiramente, dos parâmetros observados, houve uma alta considerável na quantidade de ATP extracelular, na qual os valores encontrados foram de 4110 ± 966 nM pré-EA e 4589 ± 1121 nM pós-EA, com valor de $p < 0,0036$. $N = 23$. Sob condições fisiológicas normais, as concentrações de ATP extracelular são insignificantes no tecido, no entanto, quando liberado para o espaço extracelular a partir de células danificadas ou como consequência de tensão de cisalhamento, estiramento, inchaço osmótico ou limitação metabólica, é uma molécula sinalizadora importante na sensação de estímulos nocivos na periferia e na transmissão/modulação de tais impulsos por vias neuronais no SNC (Inoue, 2022).

Em relação aos níveis de ADP, AMP e ADO, foi observado acréscimo na hidrólise de AMP e ADA pós-EA quando comparado ao pré-EA, apresentando os seguintes valores: hidrólise de AMP pré-EA ($14,69 \pm 9,43$ nmol Pi/min/mg) e pós-EA ($22,35 \pm 9,80$ nmol Pi/min/mg), valor de $p = < 0,0019$, $n=21$ e na hidrólise de ADA pré-EA ($172,8 \pm 90,38$ U/L) e pós-EA ($268,9 \pm 120,7$ U/L), valor de $p = < 0,0021$, $n=23$. A ADO e seus receptores são disseminados no sistema nervoso central e periférico, e desempenham um papel importante no processamento de sinais sensoriais nociceptivos em diferentes modelos de dor (Zhou et al., 2023). Estudos têm mostrado que a EA tem efeitos antinociceptivos mediados pelos receptores de adenosina A1, desencadeando a liberação de mais ADO tempo dependente em

amostras de microdialise coletadas do fluido intersticial de 54 seres humanos (Goldman et al., 2010; Takano et al., 2012). Já sobre o CD39, sua atividade foi mensurada pela hidrólise de AMP para ADO, enquanto a conversão de ADO à inosina foi medida pela ADA, na qual não apresentou grande diferença na pré e pós-intervenção com a eletroacupuntura, o que significa que a EA não exerce tanta influência na CD39 quanto exerce na CD73.

Não houve diferenças significativas no que diz respeito às outras variáveis em análise, uma vez que os valores apresentados foram: hidrólise de ATP pré-EA ($17,74 \pm 4,148$ nmol Pi/min/mg) e pós-EA ($20,22 \pm 5,921$ nmol Pi/min/mg). Valor de $p = 0,0525$, $n=23$. Hidrólise de ADP pré-EA ($17,98 \pm 9,675$ nmol Pi/min/mg) e pós-EA ($23,34 \pm 9,80$ nmol Pi/min/mg), valor de $p=0,0912$, $n=20$. Os valores foram apresentados pela média e desvio padrão.

A dor lombar se apresenta como uma das maiores causas de anos vividos com incapacidade e gera um grande impacto na sociedade. Por este motivo, é vista como um problema de saúde pública com grande importância econômica, social e clínica, visto que tem afetado a população de forma crescente. Desse modo, conforme à crescente no número de pacientes com dor lombar crônica não específica (DLCNE), a demanda por terapias seguras, eficazes e bem direcionadas aumenta.

Entre as recomendações de diversas diretrizes para o tratamento de DL está a eletroacupuntura (EA), que é uma opção de tratamento segura, de baixo custo, minimamente invasiva e com poucos efeitos adversos para DLCNE (Urits et al., 2021; Yan et al., 2023). Entretanto, embora a EA gere efeitos positivos no tratamento de DL, os ensaios clínicos possuem uma baixa qualidade e não se possui evidências concretas sobre sua eficácia, pois seus efeitos analgésicos e anti-inflamatórios são processos complexos que envolvem diversos níveis, canais e receptores. Sendo assim, o presente estudo é o primeiro a investigar e fazer uma comparação entre respostas agudas das ectonucleotidases no plasma humano e quais são as suas relações com biomarcadores inflamatórios no sangue em indivíduos com dor lombar crônica não especificada antes e depois intervenção com EA.

5 Conclusão

Diante do desafio que é a falta de evidências sólidas sobre os efeitos da EA e sua ligação com o sistema purinérgico, este estudo investigou os seus efeitos na atividade e expressão das ectonucleotidases em indivíduos com dor lombar crônica. Este estudo demonstra que a EA de baixa frequência, aplicada por 20 minutos, provoca aumentos

temporários nas atividades da 5'-NT e ADA, regulando os níveis de nucleotídeos e nucleosídeos em linfócitos, na qual essas respostas permanecem inalteradas por 30 minutos, porém não há uma diferença significativa no pré e pós-intervenção da EA quando se trata da CD39. Desse modo, os resultados sustentam a hipótese de que a EA de baixa frequência por 20 minutos é capaz de modular a via de sinalização purinérgica através das ectoenzimas, atuando como um mecanismo antinociceptivo e anti-inflamatório em pessoas com DLCNE.

Referências Bibliográficas

BURNSTOCK, G. Purinergic mechanisms and pain--an update. *European Journal of Pharmacology*, [s. l.], v. 716, n. 1–3, p. 24–40, 2013.

DEYO, R. A. et al. Report of the NIH Task Force on research standards for chronic low back pain. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, [s. l.], v. 15, n. 8, p. 1249–1267, 2014.

GOLDMAN, N. et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nature Neuroscience*, [s. l.], v. 13, n. 7, p. 883–888, 2010.

INOUE, K. The Role of ATP Receptors in Pain Signaling. *Neurochemical Research*, [s. l.], v. 47, n. 9, p. 2454–2468, 2022.

KONG, J.-T. et al. Effect of Electroacupuncture vs Sham Treatment on Change in Pain Severity Among Adults With Chronic Low Back Pain: A **Randomized Clinical Trial**. *JAMA network open*, [s. l.], v. 3, n. 10, p. e2022787, 2020.

MOSELEY, G. L.; NICHOLAS, M. K.; HODGES, P. W. A randomized controlled trial of intensive neurophysiology education in chronic low back pain. *The Clinical Journal of Pain*, [s. l.], v. 20, n. 5, p. 324–330, 2004.

URITS, I. et al. Acupuncture for the Management of Low Back Pain. *Current Pain and Headache Reports*, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 2, 2021.

YAN, W.-X. et al. Acupuncture for Low Back Pain: Reevaluation of Systematic Reviews and Meta-analyses. *Current Pain and Headache Reports*, [s. l.], v. 27, n. 9, p. 351–369, 2023.

ZHOU, X. et al. Electroacupuncture relieves neuropathic pain by inhibiting degradation of the ecto-nucleotidase PAP in the dorsal root ganglions of CCI mice. *European Journal of Pain (London, England)*, [s. l.], v. 26, n. 5, p. 991–1005, 2022.

Palavras-chave: Sistema Purinérgico; Eletroacupuntura; Dor Lombar crônica; Ectonucleotidases; Citocinas.

Nº de Registro no sistema Prisma: PES-2023-0429

Financiamento: CNPq.