

ATIVIDADE DO SISTEMA PURINÉRGICO E SUA RELAÇÃO COM A FIBROMIALGIA

Geile Fistarol

*Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas - UFFS
geile.fistarol@gmail.com*

Luiz Alberto de Oliveira

*Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas - UFFS
albertoufsj@hotmail.com*

Margarete Dulce Bagatini

*Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas - UFFS
margaretebagatini@gmail.com*

Eixo 04: Ciências da Saúde

RESUMO

A Fibromialgia (FM) é uma doença crônica caracterizada pela dor permanente que diminui significativamente a qualidade de vida do paciente. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi averiguar a correlação do Sistema Purinérgico (SP) com a evolução do quadro clínico de indivíduos com dor persistente proveniente da FM. Para isso, realizou-se revisão bibliográfica com busca nas bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde e Google Scholar. Evidenciou-se que os receptores P2X3 e P2X7 desempenham um papel crucial na dor neuropática, sensibilizando neurônios em contextos de diminuição ou aumento, contribuindo para a dor crônica, enquanto a adenosina exerce efeito antinociceptor e abrange a produção de óxido nítrico, relacionado a analgesia. Portanto, a compreensão dos processos direcionados ao tratamento da dor são essenciais, dada a importância de abordagens terapêuticas abrangentes e precisas para o tratamento da FM.

Palavras-chave: Dor. Fibromialgia. Sistema Purinérgico

INTRODUÇÃO

A Fibromialgia (FM) pode ser descrita como uma enfermidade de caráter crônico que se manifesta pela presença constante de dor e pontos sensíveis. Nessa conjectura, pode ocorrer estímulo doloroso nos músculos, nas articulações ou em várias regiões do corpo, gerando um estado de vigilância cotidiano e um ciclo prejudicial de desconforto doloroso (SILVA *et al*, 2023). Outrossim, a FM pode se apresentar como uma síndrome clínica, determinada por

dores musculoesqueléticas difusas e persistentes. Muitas vezes, pode estar relacionada a indicativos e manifestações como cansaço generalizado, rigidez matinal, distúrbios cognitivos, oscilações de humor e padrão de sono, dispneia e cefaleias (OLIVEIRA *et al*, 2016).

Além disso, conforme dados de saúde epidemiológicos, a FM é considerada um dos principais distúrbios reumatológicos globais, afetando de 0,7% a 5% da população em geral. No Brasil, ela ocupa o posto de segunda condição reumatológica mais comum, afetando aproximadamente 2,5% da população, com a maioria em mulheres entre 35 e 55 anos (CORDEIRO *et al.*, 2020). O diagnóstico não é confirmado por análises laboratoriais ou de imagens, sendo necessário a realização do exame clínico, no qual é empregada avaliação física e a anamnese detalhada. Consequentemente a isso, são considerados os seguintes indícios: dor axial bilateral e dor disseminada durante um período superior a 3 meses em 11 pontos, dos 18 locais específicos pelo corpo, denominados Tender Points (SILVA *et al*, 2023). Além disso, os processos fisiopatológicos associados à FM podem ser condensados em: fatores genéticos, abordagens neurais, neuroinflamação e estresse oxidativo (EO). Nesse contexto, a neuroinflamação desempenha um papel fundamental na sensibilização no Sistema Nervoso Central (SNC), abrangendo a ativação de nociceptores, estimulados por mediadores pró-inflamatórios, tais como o ATP ou a interleucina-1 β , resultando em maior sensibilidade dolorosa, e consequentemente contribuindo para os sintomas da FM (D'AMICO, 2021).

Além disso, o fluxo de nucleotídeos de adenina estimula a hiperestimulação na sinalização dos receptores purinérgicos. Nessa situação, os mediadores de maior importância nas reações inflamatórias envolvem o ATP extracelular, com seu metabólito adenosina (Ado), visto que muitas células do sistema imunológico expressam os receptores P1 e P2, dos quais são sensíveis à adenosina e ao ATP, conectados, respectivamente, às proteínas G e aos canais iônicos (OLIVEIRA, 2016), estimulando ou inibindo a resposta imune, dependendo da quantidade de ATP presente no ambiente extracelular, enquanto adenosina mostram atividades anti-inflamatórias, sendo assim, uma molécula imunossupressora (DI VIRGILIO; VUERICH, 2015).

MATERIAIS E MÉTODOS

Para realização desse trabalho foi feita uma revisão de literatura narrativa, no qual foram selecionados artigos científicos sobre o tema, referentes ao período de 2016 até 2023, nas

bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde, Pubmed e Google Scholar. Os termos de busca foram os seguintes: “dor”, “fibromyalgia” e “purinergic”, sendo encontrado 239 artigos. Foi realizada a leitura dos resumos e posteriormente somente foram utilizados para o desenvolvimento do presente trabalho os artigos completos que contemplavam a modulação da sinalização purinérgica e seus receptores, bem como os artigos que abordavam o processo de dor crônica atrelado a fibromialgia.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

No contexto da transmissão da sensação dolorosa, tanto a adenosina (Ado) quanto o ATP desempenham variados impactos em sítios periféricos e centrais. Nesse contexto, os efeitos antinociceptivos da adenosina estão vinculados à inibição intrínseca dos neurônios através da elevação condutância ao íon potássio (K⁺) e à inibição pré-sináptica das terminações nervosas sensoriais, resultando na redução da liberação de substância P e glutamato. Além disso, a adenosina, agindo como agonista nos receptores A1, desacelera a formação de óxido nítrico regulado pelo receptor glutamatérgico NMDA e se correlaciona diretamente com a analgesia opioide (OLIVEIRA, 2016).

Nesse cenário, os modelos experimentais de dor neuropática, existe uma diminuição (após axotomia ou ligação parcial do nervo) ou uma elevação (em lesões constrictivas crônicas) na presença de receptores P2X3; porém, mesmo em situações de diminuição, há uma intensificação da sensibilidade desses receptores. Os receptores P2X4 também ampliam sua expressão na microglia após a lesão nervosa e a supressão medicamentosa do P2X4 converte a alodinia (OLIVEIRA, 2016). Ademais, de maneira notável, o receptor P2X7, encontrado nas células T e nos macrófagos, representa um canal iônico regulado pelo ATP, no qual desempenha um papel significativo na reação inflamatória e em diversas condições dolorosas. Assim, o receptor P2X7 é superestimulado em decorrência da liberação de ATP, resultando em uma discrepância nos ânions e provoca a ativação da microglia, intensificando ainda mais a lesão celular. Evidenciou-se ainda que moléculas direcionadas aos receptores de ATP específicos são importantes na modulação de várias manifestações de dor (D'AMICO, 2021). A ativação do receptor P2X7 está associada a diversas vias de transmissão de sinal, sendo relevante a via do inflamassoma NLRP3. É bem estabelecido que a ativação do NLRP3 resulta na emissão de IL-1 β , assim como de IL-18 ativa, sendo identificada como mediadora de condições dolorosas, abrangendo dor neuropática e induzida por câncer ósseo. Esses

achados sustentam a suposição de que o microambiente pró-inflamatório e a emissão de moduladores desempenham um papel crucial no desenvolvimento da dor neuropática (D'AMICO, 2021).

Logo em seguida, ao serem ativadas, as células da glia emitem citocinas e quimiocinas de caráter pró-inflamatório, como fator de necrose tumoral- α (TNF), interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-10 (IL-10), designado por proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1), além de fator de crescimento nervoso (NGF), glutamato e a substância P (SP) (substâncias com a capacidade de agravar a sensação de dor). Portanto, a focalização nos inflamassomas ou, em estágios anteriores, nos receptores P2X7, pode proporcionar uma mediação mais efetiva da ativação de IL-1 β e IL-18, e assim, vedar de maneira abrangente as sequências de citocinas posteriores em relação às abordagens terapêuticas convencionais (CORDARO, 2022).

CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

O complexo panorama da transmissão da sensação dolorosa revela a importância crucial da adenosina (Ado) e do ATP em regiões tanto periféricas quanto centrais. A adenosina apresenta efeitos antinociceptivos, modulando os neurônios de forma intrínseca. Nesse contexto, os receptores P2X3 e P2X7 também desempenham um papel de destaque no cenário da dor neuropática. A presença destes receptores, tanto em contextos de diminuição quanto de aumento, está associada à sensibilização neuronal, contribuindo para o desenvolvimento e a manutenção da dor crônica, uma vez que o surgimento e a persistência da dor muscular crônica são influenciados pelos receptores P2X3 medulares e pelos receptores P2X7 periféricos. O direcionamento das vias de sinalização associadas à ativação do P2X7R, incluindo o inflamassoma NLRP3, emerge como uma abordagem promissora para mitigar a ação de citocinas inflamatórias. Nessa conjuntura, as descobertas enfatizam a interconexão complexa entre os componentes inflamatórios e a sensação de dor, abrindo portas para estratégias terapêuticas. Em última análise, a compreensão dos processos fornece insights para o desenvolvimento de terapias eficazes e direcionadas no tratamento da dor, permitindo abordagens mais abrangentes e precisas para atenuar o sofrimento crônico.

REFERÊNCIAS

CORDARO, Marika; SIRACUSA, Rosalba; D'AMICO, Ramona; GENOVESE, Tiziana; FRANCO, Gianluca; MARINO, Ylenia; PAOLA, Davide di; CUZZOCREA, Salvatore;

IMPELLIZZERI, Daniela; PAOLA, Rosanna di. Role of Etanercept and Infliximab on Nociceptive Changes Induced by the Experimental Model of Fibromyalgia. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 11, p. 6139, 30 maio 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23116139>.

CORDEIRO, Bruna Lira Brasil; FORTUNATO, Igor Henriques; LIMA, Fabiano Ferreira; SANTOS, Rinaldo Silvino; COSTA, Manoel da Cunha; BRITO, Aline Freitas. Influence of the Pilates method on quality of life and pain of individuals with fibromyalgia: integrative review. **Brazilian Journal Of Pain**, [S.L.], v. 3, n. 3, p. 258-262, 05 ago. 2020. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2595-0118.20200049>.

D'AMICO, Ramona; FUSCO, Roberta; SIRACUSA, Rosalba; IMPELLIZZERI, Daniela; PERITORE, Alessio Filippo; GUGLIANDOLO, Enrico; INTERDONATO, Livia; SFORZA, Andrea Maria; CRUPI, Rosalia; CUZZOCREA, Salvatore. Inhibition of P2X7 Purinergic Receptor Ameliorates Fibromyalgia Syndrome by Suppressing NLRP3 Pathway. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 12, p. 6471, 16 jun. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22126471>.

JORGE, Carolina Ocanha. **Envolvimento de receptores purinérgicos e vias nociceptivas na dor muscular crônica**. 2019. 104 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição e do Esporte e Metabolismo, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2019.

OLIVEIRA, Enderson Dias Alves de. **Efeitos antinociceptivos das purinas: estudos experimentais e clínicos**. 2016. 123 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

OLIVEIRA, Leonardo Hernandes de Souza; MATTOS, Rafael da Silva; CASTRO, Juliana Brandão Pinto de; BARBOSA, José Silvio de Oliveira; CHAME, Flávio; VALE, Rodrigo Gomes de Souza. Effect of supervised physical exercise on flexibility of fibromyalgia patients. **Revista Dor**, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 145-149, jun. 2017. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20170029>.

SILVA, Anne Eloyza da Costa. **Avaliação do impacto da conduta nutricional sobre os sintomas da fibromialgia: uma revisão**. 2023. 40 f. Tese (Doutorado) - Curso de Curso de Bacharelado em Nutrição, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2023.