

O papel do sistema purinérgico na analgesia induzida pela acupuntura

The role of the purinergic system in the acupuncture-induced analgesia

André Prato Schmidt^{1,2}, Sérgio Renato Guimarães Schmidt¹

DOI 10.5935/2595-0118.20210034

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Os distúrbios musculoesqueléticos e a dor aguda e crônica são as principais causas de incapacidade. A acupuntura é um tratamento seguro e bem tolerado, e o entendimento sobre a base fisiológica de sua eficácia para o tratamento de quadros dolorosos agudos e crônicos está crescendo. O objetivo deste estudo foi descrever os principais componentes do sistema purinérgico envolvidos na analgesia mediada pela acupuntura.

CONTEÚDO: Revisar a literatura pertinente aos temas “acupuntura”, “sistema purinérgico”, “purinas”, “dor” e “analgesia” encontrados na plataforma Pubmed.

CONCLUSÃO: Diversos estudos prévios têm evidenciado efeitos relevantes das purinas e seus derivados na analgesia mediada pela acupuntura, demonstrando resultados promissores no conhecimento dos potenciais benefícios biológicos da acupuntura. A ampliação da investigação dos mecanismos purinérgicos envolvidos na acupuntura deverá ser garantida por meio de novos estudos experimentais e clínicos, abordando potenciais benefícios terapêuticos da acupuntura em diversos cenários clínicos.

Descritores: Dor, Dor intratável, Purinas.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Musculoskeletal disorders and acute and chronic pain are the main causes of disability. Acupuncture is a safe and well-tolerated treatment, and the understanding of the physiological basis of its effectiveness in the management of acute and chronic painful conditions is growing. The objective of this study was to describe the main components of the purinergic system involved in the acupuncture-mediated analgesia.

André Prato Schmidt – <https://orcid.org/0000-0001-5425-2180>;
Sérgio Renato Guimarães Schmidt – <https://orcid.org/0000-0002-0067-9573>.

1. SOS Dor, Centro Clínico Mãe de Deus, Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Bioquímica, Porto Alegre, RS, Brasil.

Apresentado em 02 de março de 2021.

Aceito para publicação em 16 de abril de 2021.

Conflito de interesses: não há – Fontes de financiamento: não há.

Endereço para correspondência:

André P. Schmidt
Avenida Ramiro Barcelos, 2600-Anexo
90035-003 Porto Alegre, RS, Brasil.
E-mail: aschmidt@ufrgs.br

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

CONTENTS: Review the literature relevant to the terms “acupuncture”, “purinergic system”, “purines”, “pain” and “analgesia” found on the Pubmed platform.

CONCLUSION: Several previous studies have shown relevant roles of purines and their derivatives on acupuncture-mediated analgesia, displaying promising results in the knowledge of the potential biological benefits of acupuncture. New experimental and clinical studies are warranted to further investigate the purinergic mechanisms involved in the acupuncture-mediated analgesia, addressing potential therapeutic benefits of acupuncture in different clinical settings.

Keyword: Intractable pain, Pain, Purines.

INTRODUÇÃO

A acupuntura é uma modalidade de tratamento proveniente da Medicina Chinesa Tradicional (MTC), sendo cada vez mais popular no mundo ocidental^{1,2}. Hoje em dia, a acupuntura se refere a uma família de procedimentos envolvendo estimulação física ou química em pontos específicos do corpo, usando uma variedade de técnicas visando a recuperação de um quadro clínico ou promoção da saúde. Nesta visão geral, pode-se citar diferentes tipos de técnicas ou subtipos, tais como a acupuntura manual pela inserção de agulhas na cútis/subcútis e movendo/torcendo-as em intervalos regulares, eletroacupuntura pela estimulação dessas agulhas por diferentes frequências de corrente elétrica e a moxabustão pela queima de preparações em forma de cone, denominadas moxas, e posicionadas acima dos pontos de acupuntura^{1,2}.

A acupuntura tem sido utilizada para o tratamento de uma ampla variedade de doenças, com eficiência particularmente elevada para aliviar condições dolorosas³⁻⁶. Estima-se que 3 milhões de adultos americanos recebam tratamento de acupuntura a cada ano e a dor crônica é a apresentação mais comum. Apesar de múltiplos estudos prévios indicando o potencial benefício da acupuntura no tratamento da dor, a sua efetividade clínica no tratamento de síndromes dolorosas ainda é uma questão muito debatida, sendo particularmente importante estudar e produzir novas evidências científicas abordando os benefícios da técnica em caráter experimental e clínico. A acupuntura é conhecida por apresentar efeitos analgésicos relevantes, mas não há evidências definitivas sobre o mecanismo pelo qual poderia ter efeitos persistentes no tratamento da dor aguda e crônica. Embora inicialmente desenvolvida como parte da MTC, alguns acupunturistas contemporâneos, particularmente aqueles com qualificações médicas, os acupunturistas, buscam compreender a acupuntura em termos fisiológicos, sem referência a conceitos pré-modernos.

O sistema purinérgico é composto pelas bases purínicas, como adenina e guanina, e seus derivados nucleotídeos e nucleosídeos,

que são moléculas amplamente distribuídas dentro e fora das células de organismos vivos. Essas moléculas são responsáveis por atuar em diversas funções biológicas, como na construção do DNA e RNA (adenina e guanina), nas vias bioquímicas envolvidas no metabolismo energético celular (ATP) e nos mecanismos intracelulares de transdução de sinal como mensageiros secundários (AMPc e GMPc)⁷⁻⁹. Contudo, nos últimos 20 anos, diversos trabalhos têm demonstrado o papel fundamental destas moléculas no espaço extracelular sobre a homeostase⁸⁻¹⁰. Na transmissão dolorosa, diversos estudos têm demonstrado que as purinas, especialmente a adenosina e o ATP, exercem múltiplas influências em áreas periféricas e centrais^{11,12}.

É neste contexto que este estudo teve por objetivos descrever as principais evidências disponíveis sobre o papel das purinas no mecanismo de ação da acupuntura, bem como elencar potenciais estratégias focadas na acupuntura capazes de modular componentes do sistema purinérgico no tratamento de síndromes dolorosas agudas e crônicas.

CONTEÚDO

Trata-se de um artigo de revisão narrativa de literatura, não sistematizada, abordando a literatura pertinente aos temas “acupuntura”, “sistema purinérgico”, “purinas”, “dor” e “analgesia”. Os bancos de dados pesquisados incluíram as plataformas Pubmed, Medline (Ovid) e o Registro Central de Ensaios Clínicos Cochrane (Central).

Mecanismos biológicos da acupuntura

A acupuntura no tratamento de quadros dolorosos é essencialmente um procedimento em que agulhas finas são inseridas em pontos específicos do corpo e depois manipuladas com a intenção de aliviar a dor. Diversas técnicas têm sido descritas, incluindo a acupuntura manual, a eletroacupuntura, a moxabustão, a laser acupuntura pela irradiação de acupontos e a acupuntura auricular¹⁻⁴. Desde o seu desenvolvimento, a acupuntura tornou-se uma prática difundida mundialmente². A medicina ocidental tem ponderado a acupuntura com considerável ceticismo⁴, mas há uma ampla aceitação da população mundial e de diferentes instituições de saúde pelo mundo. Por exemplo, a Organização Mundial da Saúde tem endossado a acupuntura para múltiplas condições clínicas¹³.

Uma sessão de acupuntura geralmente dura aproximadamente 30 minutos, durante os quais as agulhas são inseridas e rotadas de forma intermitente ou estimuladas eletricamente. A inserção das agulhas de acupuntura por si só não é suficiente para aliviar a dor¹⁴. O limiar da dor é modulado gradualmente, apresentando efeito mais prolongado do que o período no qual o tratamento é instituído¹⁴. Grande número de ensaios clínicos randomizados sobre acupuntura para dor aguda ou crônica têm sido realizados¹⁻⁶. Adicionalmente, diversas revisões sistemáticas sobre a aplicação da acupuntura no tratamento da dor também foram realizadas, produzindo evidências consistentes, mas ainda limitadas devido à variabilidade nos desfechos, heterogeneidade e baixa qualidade de alguns ensaios clínicos^{1,3,4,6,15-19}. Embora o efeito analgésico da acupuntura seja bem documentado, muita controvérsia ainda existe sobre a sua base biológica e múltiplos mecanismos parecem estar envolvidos^{14,20-24}.

O principal mecanismo implicado no efeito antinociceptivo da acupuntura envolve a liberação de peptídeos opioides endógenos (β -endorfina, encefalinas e dinorfinas) no sistema nervoso central (SNC) em resposta à ativação de longa duração das vias sensoriais ascendentes durante o estímulo¹⁴. Experimentos em roedores e humanos demonstraram que a administração do antagonista opioide naloxona antagonizou os efeitos analgésicos da acupuntura¹⁴. Analgesia causada por eletroacupuntura com estimulação de baixa frequência foi mediada por receptores opioides μ e δ (β -endorfina e encefalinas), enquanto aquela causada com estimulação de alta frequência foi mediada por opioides κ receptores (dinorfinas)²⁰. Um estudo adicional demonstrou que a eletroacupuntura está associada a liberação de opioides endógenos por linfócitos e outras células do sistema imune em resposta à inflamação tecidual, levando à antinocicepção por ativação de receptores específicos nos terminais nervosos periféricos²¹.

No entanto, este mecanismo isoladamente não parece explicar diversos fenômenos clínicos convencionalmente relacionados à terapêutica com acupuntura e mecanismos adicionais devem estar relacionados, constituindo uma base biológica multifatorial para o fenômeno²². A acupuntura estimula terminais nervosos sensoriais cutâneos, subcutâneos e musculares, causando a liberação de uma variedade de neurotransmissores como noradrenalina, serotonina, acetilcolina, glutamato, GABA, neuropeptídeos opioides, colecistoquinina, substância P e somatostatina na periferia, na medula espinhal e no encéfalo²³. Estudos demonstraram que vias descendentes noradrenérgicas e serotoninérgicas inibitórias originadas no *locus coeruleus* e do núcleo magno da rafe, respectivamente, e terminando em interneurônios encefalinérgicos do corno dorsal da medula espinhal são executores da analgesia induzida pela acupuntura²⁴. Mais recentemente, novos estudos experimentais e clínicos têm proposto mecanismos adicionais relacionados aos efeitos antinociceptivos da acupuntura, incluindo o potencial papel do sistema purinérgico²⁵⁻²⁹.

O papel do sistema purinérgico na transmissão dolorosa

As purinas podem ser classificadas em derivados da adenina (ATP, ADP, AMP, adenosina, adenina) e derivados da guanina (GTP, GDP, GMP, guanosina e guanina), além dos metabólitos diretos destes derivados, como a inosina, a xantina, a hipoxantina e o ácido úrico (Figura 1). Os derivados da adenina, principalmente o nucleotídeo ATP e o nucleosídeo adenosina são considerados os principais efetores do sistema purinérgico em nível extracelular^{7,8}. O papel do ATP como neurotransmissor, em nível central e periférico, está amplamente estabelecido; ele é armazenado e liberado de terminais pré-sinápticos e age em receptores do tipo P_2 ^{7,8}. A adenosina também possui efeitos neuromodulatórios amplamente reconhecidos e caracterizados, assim como seus substratos³⁰. Além disso, as purinas, principalmente a adenosina, são importantes moduladoras da atividade sináptica no SNC, interagindo com vários sistemas, como glutamatérgico, dopaminérgico, serotoninérgico e colinérgico^{8,12}. Na transmissão dolorosa, a adenosina e o ATP exercem múltiplas influências em áreas periféricas e centrais (Tabela 1)¹¹. Efeitos antinociceptivos da adenosina estão relacionados à inibição intrínseca de neurônios pelo aumento da condutância ao K^+ e inibição pré-sináptica dos terminais nervosos sensoriais, diminuindo a liberação de substância P e glutamato¹¹. A adenosina, através de sua ação agonista

contram-se disponíveis para uso clínico e experimental diversos fármacos capazes de modular diretamente ou indiretamente a atividade dos receptores purinérgicos, tais como a adenosina, o alopurinol, a cafeína, entre outros^{12,35-39}.

Liberação local de ATP e adenosina induzida por acupuntura

Os tecidos cutâneo e subcutâneo contêm células imunológicas, principalmente mastócitos, que desempenham um papel relevante nas respostas anti-inflamatórias, na angiogênese, tolerância imunológica e defesa contra patógenos exógenos. Devido a sua localização, essas células são altamente sensíveis à estimulação mecânica. Mastócitos contêm ATP em quantidades significativas, sendo liberado como resultado da acupuntura^{40,41}. Algumas evidências recentes suportam esta hipótese: i. ratos com deficiência celular (mutação do gene *c-kit*) exibem menos analgesia a estímulos mecânicos do que os animais do tipo selvagem;⁴¹ ii. os estímulos mecânicos levam a um aumento no nível intracelular Ca^{+2} de mastócitos e liberação de ATP de uma maneira dependente de Ca^{+2} ;⁴² iii. antagonistas não específicos (P_2) ou antagonistas específicos (P_2X_7 ou P_2Y_{13}) atenuam a liberação de ATP de mastócitos; iv. a liberação de ATP e seus diversos metabólitos (ADP, AMP e adenosina) está aumentada no interstício após estímulo com acupuntura do ponto Zusanli (E36) em camundongos⁴³.

É importante ressaltar que o ATP é degradado por ectonucleotidases até AMP, que é posteriormente desfosforilada em adenosina pela 5'-nucleotidase⁴⁴. Finalmente, a adenosina é decomposta pela adenosina desaminase (ADA) à inosina, que apresenta efeitos relativamente menores nos receptores adenosinérgicos. Mais recentemente, alguns estudos demonstraram que a 5'-nucleotidase é amplamente distribuída no organismo, sendo uma enzima intimamente relacionada à produção de adenosina a partir do AMP⁴⁵.

A quantificação de purinas extracelulares em amostras coletadas por microdiálise nas proximidades dos pontos de acupuntura revelou que a concentração extracelular de adenosina aumentou após a liberação de ATP na periferia, sendo este nucleotídeo desfosforilado a ADP, AMP e adenosina por potentes ectonucleotidases (Figura 3). Tal como acontece com a maioria dos outros neurotransmissores, a adenosina tem uma curta meia-vida no espaço extracelular como resultado da captação facilitada pelos transportadores de nucleosídeos (TN) e degradação concorrente à inosina⁴⁶. Após a sua recaptação, a adenosina é rapidamente convertida em AMP pela adenosina quinase citosólica, facilitando assim a rápida depuração de adenosina presente no espaço extracelular e encurtando os efeitos antinociceptivos da acupuntura⁴⁷.

Um estudo prévio demonstrou que a atividade da AMP deaminase é alta nos tecidos muscular e subcutâneo e que apenas uma fração da AMP é desfosforilada para adenosina⁴⁸. Desta forma, pode-se afirmar que a AMP deaminase constitui uma via enzimática primária para a eliminação de AMP extracelular sem degradação à adenosina. Consequentemente, a acupuntura associada à supressão farmacológica da atividade da AMP deaminase aumenta a disponibilidade de adenosina, potencializando os benefícios clínicos da acupuntura. Este mesmo estudo demonstrou que a administração de desoxicofornicina, um inibidor de AMP deaminase, causou aumento da concentração de adenosina no espaço extracelular e causou supressão mais duradoura da dor crônica após acupuntura. Considerando

tais resultados, pode-se inferir fortemente que a ação antinociceptiva da acupuntura está relacionada ao aumento da concentração extracelular de adenosina e a ativação de receptores adenosinérgicos do tipo A_1 localizados nos terminais nervosos. Desta forma, fármacos que podem interagir com os receptores purinérgicos (especialmente do subtipo A_1) ou que modulam o metabolismo da adenosina podem potencializar o benefício clínico da acupuntura⁴⁸.

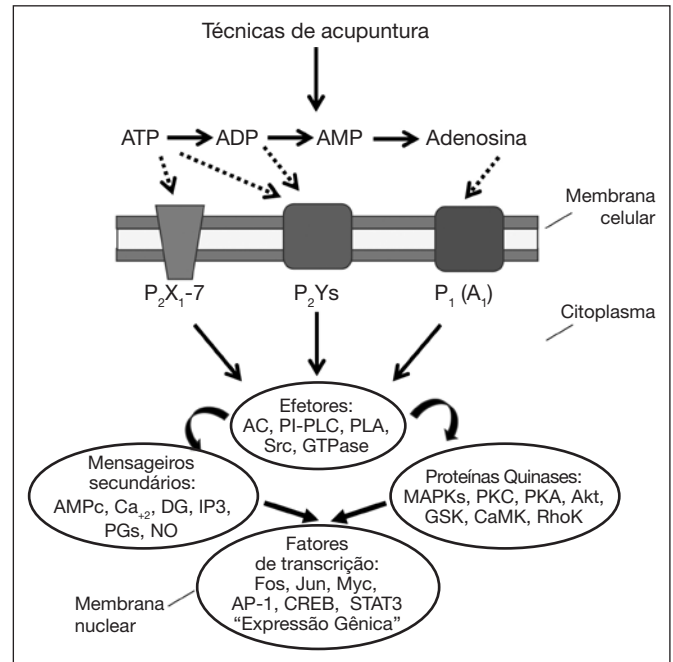


Figura 3. Mecanismos purinérgicos relacionados às técnicas de acupuntura aplicados no tratamento da dor^{27,28}

AC = adenilato ciclase; PI-PLC = fosfatidilinositol-bisfosfato fosfodiesterase; PLA = fosfolipase A; Src = tirosina quinase Src; AMPc = monofosfato cíclico de adenosina; DG = diacilglicerol; IP3 = inositol-trisfosfato; PGs = prostaglandinas; MAPKs = proteínas quinases ativadas por mitogênio; PKC = proteína quinase C; PKA = proteína quinase A; Akt = proteína quinase B; GSK = proteína quinase GSK; CaMK = proteína quinase dependente de Ca^{+2} /calmodulina; RhoK = proteína quinase Rho; CREB = proteína de ligação ao elemento de resposta do AMPc; STAT3 = transdutor de sinal e ativador da transcrição tipo 3.

Alternativamente, os canais TRPV₂ também podem estar, pelo menos parcialmente, relacionados aos efeitos antinociceptivos da acupuntura, visto que respondem à estimulação mecânica e ao calor nocivo (>52°C), com o desencadeamento de uma corrente catiônica não seletiva⁴⁹. Aparentemente, a ativação de receptores TRPV₂ permite que o Ca^{+2} extracelular atravesse a membrana dos mastócitos e cause a degranulação de constituintes armazenados, tais como histamina e o próprio ATP, posteriormente degradado em adenosina. Consequentemente, estes produtos provenientes de mastócitos podem causar analgesia, sendo que a histamina pode agir via liberação de β -endorfina no líquido cefalorraquidiano⁵⁰ e a adenosina por conta própria, ativando receptores A_1 inibitórios localizado nos terminais periféricos dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal. Finalmente, os receptores Piezo₁, descobertos recentemente, podem também ser os sensores imediatos ao estímulo mecânico promovido pela acupuntura, promovendo a estimulação direta da membrana dos mastócitos com consequências similares aos estímulos provocados pelos receptores vaniloides já descritos⁵¹.

Modulação de receptores adenosinérgicos (A_1) na analgesia induzida por acupuntura

Um estudo recente demonstrou que a rotação manual suave de uma agulha de acupuntura inserida no ponto de acupuntura E36 em animais causou liberação aumentada de adenosina no músculo tibial anterior e no território subcutâneo adjacente, evento demonstrado por técnicas de microdiálise e cromatografia líquida de alta performance (HPLC)²⁹. A concentração de adenosina aumentou aproximadamente 24 vezes e retornou lentamente aos níveis basais. Curiosamente, a aplicação local de um agonista de receptor adenosinérgico A_1 (2-cloro-N6-ciclopentil-adenosina; CCPA) diretamente no ponto de acupuntura E36 causou inibição de alodínia mecânica e térmica induzidas pela injeção de adjuvante completo de Freund (CFA) na pata direita de roedores⁵².

As concentrações extracelulares relativamente altas de metabólitos de ATP após acupuntura em modelos experimentais provavelmente representam a rápida degradação enzimática de ATP promovida por ectonucleotidases. Diversas evidências têm indicado que o bloqueio da enzima ADA, aumentando a concentração de adenosina após acupuntura, elevou o efeito analgésico tanto em modelos de dor inflamatória como neuropática²⁷.

A fosfatase ácida prostática (PAP) causa a degradação de AMP à adenosina e sua administração no ponto de acupuntura B40 (Weizhong) na fossa poplíteia, localizado próximo ao ponto E36, causou analgesia de longa duração contra estímulos nocivos mecânicos e térmicos após injeção de CFA na pata traseira de camundongos. O efeito analgésico parece estar relacionado a um aumento na concentração local de adenosina e a subsequente estimulação de receptores adenosinérgicos do tipo A_1 neuronais, localizados junto ao ponto de acupuntura. A antinocicepção por PAP pode ser potencializada transitoriamente com substrato adicional (por exemplo, AMP) ou bloqueado temporariamente por antagonistas específicos para receptor A_1 , como a 8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina (CPX). O forte efeito analgésico da PAP já foi previamente documentado em modelos de dor inflamatória e neuropática de camundongos após injeção subaracnoidea⁵³.

Modulação de receptores purinérgicos P_2X e P_2Y na analgesia induzida por acupuntura

Considerando os estudos previamente citados nesta revisão, as evidências indicam que o efeito da adenosina relacionado à acupuntura se deve provavelmente à estimulação local de receptores A_1 situados nos terminais nervosos periféricos e em neurônios do gânglio da raiz dorsal da medula. Em contraste, o ATP é liberado através de múltiplos estímulos nocivos e espera-se que cause dor ocupando receptores tipo P_2X nos mesmos neurônios sensoriais (P_2X_3)⁵⁴ ou em macrófagos vizinhos (P_2X_4 ; P_2X_7)⁵⁵. Em caso de lesão tecidual significativa, o ATP é liberado do espaço intracelular através da membrana celular por vazamento ou por meio de transportadores ativos de ATP para o interstício celular. Consequentemente, este ATP ativa, em concentrações mais baixas, os receptores P_2X_3 e/ou P_2X_4 e, em concentrações mais elevadas, os receptores P_2X_7 ⁵⁵.

Múltiplas evidências prévias têm demonstrado que receptores purinérgicos homoméricos (P_2X_3 e P_2X_7) e heteroméricos ($P_2X_{2/3}$) modulam a resposta dolorosa^{26,56}. Em geral, os receptores P_2X respondem à liberação nociva de ATP do intracelular para o espaço ex-

tracelular, potencializando a resposta dolorosa. No entanto, durante a acupuntura, a nocicepção pode se transformar em antinocicepção, quando, por exemplo, receptores P_2X_3 são dessensibilizados ou o estímulo a receptores P_2X_4 ou P_2X_7 provocam a liberação de moléculas bioativas provenientes de macrófagos que podem bloquear a geração de potencial de ação nos terminais dos neurônios do gânglio dorsal da medula⁵⁴. Adicionalmente, o efeito analgésico inverso dos receptores P_2X ligados à acupuntura poderia ser explicado pelos impulsos evocados em fibras nervosas da pele que se conectam com interneurônios para inibir as vias neurais direcionadas para os centros superiores de dor no SNC²⁵.

Em modelos de dor neuropática em animais, o uso da eletroacupuntura em pontos tradicionais ipsi ou contralaterais (E36 ou VB34 - Yanglingquan) causam uma gradual e moderada reversão dos sintomas de neuropatia. A sensibilidade similar para esta resposta às técnicas de acupuntura ipsi e contralateral sugere que o tratamento pode agir em níveis medular e supramedular, em vez de apenas nos terminais periféricos de neurônios do gânglio dorsal da medula⁵⁷. Através da indução de modelos animais de dor neuropática, múltiplas metodologias demonstraram que os receptores P_2X_3 estão presentes em quantidades significativamente aumentadas nos neurônios do gânglio dorsal, um efeito parcialmente revertido através da aplicação de técnicas de acupuntura. Efeitos similares da acupuntura e da eletroacupuntura, inibindo a dor e a proliferação dos receptores P_2X_3 , foram observados em modelos de neuropatia diabética em roedores⁵⁸, em modelos de dor inflamatória através de estimulação de pontos de acupuntura como E36 e Kunlun (B60)⁵⁹ e em um modelo animal de dor visceral⁶⁰. Esses achados indicam um papel fundamental dos receptores purinérgicos P_2X_3 nos mecanismos de dor e a capacidade da acupuntura em modular o sistema purinérgico de forma efetiva, promovendo analgesia significativa nestes cenários. Os genes responsáveis pela síntese dos receptores P_2X_4 e P_2X_7 em humanos estão intimamente localizados no cromossomo 12, indicando relacionamento estreito na origem e nas suas funções. A expressão sobreposta desses receptores foi documentada especialmente em macrófagos periféricos e em microglias⁶¹. O motivo desta coexpressão pode ser o envolvimento de ambos os receptores em múltiplos processos inflamatórios. Considerando que os receptores P_2X_4 estimulam a liberação do BDNF da microglia e os receptores P_2X_7 modulam a secreção de citocinas inflamatórias, quimiocinas, proteases, espécies reativas de oxigênio a partir de microglias e macrófagos ativados, diversas evidências indicam que estes receptores estejam intimamente envolvidos em imunologia inata e em diversos tipos de reações endógenas à dor, principalmente em situações associadas a um componente inflamatório⁵⁴.

Dentro do contexto do sistema purinérgico e dos receptores para ATP, evidências prévias indicam que a eletroacupuntura realizada no ponto Huantiao (VB30) por 14 dias apresentou efeitos analgésicos em um modelo de dor neuropática em animais e inibiu a expressão aumentada de receptores P_2X_4 na medula espinhal⁶². Outro estudo focou na hipersensibilidade visceral após distensão colorretal em ratos, indicando que a eletroacupuntura nos pontos Shangjuxu (E37) e Tianshu (E25) não apenas reduziu marcadamente os escores de reflexo de retirada abdominal em ratos com hipersensibilidade visceral, mas também reduziu de forma significativa a expressão de receptores P_2X_4 presentes no cólon e na medula espinhal⁶³. Estes

dados sugerem que a lesão nervosa induzida em modelos de dor neuropática aumenta a produção de IFN- γ , estimulando a síntese e expressão de receptores P_2X_4 principalmente em microglias, modulando de forma positiva a atividade neuronal nas vias ascendentes de dor que se projetam para centros cerebrais superiores. Desta forma, múltiplas evidências indicam que a eletroacupuntura parece neutralizar este efeito e a inibição de receptores P_2X_4 parece ter um papel fundamental nesse processo.

Os níveis de ATP e a expressão de receptores P_2X_7 foram regulados positivamente na medula espinhal em um modelo animal de dor associado a uma incisão cervical⁶⁴. Adicionalmente, a injeção subaracnoidea de um agonista específico do receptor P_2X_7 (dibenzoil-ATP - Bz-ATP) causa dor em animais⁶⁵. Evidências prévias indicam que esses eventos podem ser antagonizados por técnicas de acupuntura, incluindo a eletroacupuntura, aplicado a pontos como Huantiao, Zusanli, Yanglinquan e Dachangsu (B25)^{64,65}.

Todos esses resultados confirmam que os receptores P_2X_7 microgliais presentes na medula espinhal também estão envolvidos em diferentes modalidades de dor e que acupuntura e a eletroacupuntura pode ser capaz de aliviar neuropatias, dor traumática e visceral provavelmente através da diminuição da secreção de moléculas pró-inflamatórias da microglia.

Existem poucos estudos investigando o envolvimento dos receptores P_2Y sensíveis a ATP e ADP na analgesia induzida pela acupuntura. Múltiplas evidências indicam que diversos subtipos de receptor P_2Y (P_2Y_1 , P_2Y_6 , P_2Y_{11} , P_2Y_{12} , P_2Y_{13}) aumentam a sensibilidade dolorosa e o seu bloqueio, por meio de antagonistas seletivos, apresenta efeitos analgésicos^{28,66}. Eletroacupuntura parece inibir a hipersensibilidade visceral causada pela injeção intracolonica de ácido acético como um modelo de síndrome do intestino irritável⁶⁷. Neste modelo, um antagonista seletivo de receptores P_2Y_1 causou redução da intensidade da dor. A analgesia induzida por eletroacupuntura, simultaneamente com a inibição da proteína astrocitária GFAP e da imunorreatividade de receptores P_2Y_1 levou à conclusão de que a eletroacupuntura deprime a hipersensibilidade visceral ao inibir receptores P_2Y_1 , um efeito que parece ser mediado através da via enzimática MAPK/ERK em astrócitos. Um forte argumento para a participação dos astrócitos e seus receptores P_2Y_1 na analgesia mediada pela acupuntura foi fornecido por experimentos que documentaram o bloqueio dos seus efeitos analgésicos através da infusão subaracnoidea de fluorocitrato, uma neurotoxina astrocitária seletiva⁶⁷.

CONCLUSÃO

Estudos experimentais recentes têm fornecido evidências contundentes sobre o envolvimento do sistema purinérgico na analgesia induzida pela acupuntura. ATP e seus produtos de degradação enzimática como a adenosina podem estimular uma variedade de receptores específicos, com achados significativos para os receptores purinérgicos P_2X_3 , P_2X_4 , P_2X_7 e o receptor adenosinérgico A_1 . É importante ressaltar que as interações de múltiplos sistemas na modulação da resposta dolorosa tornam a investigação dos mecanismos básicos da acupuntura extremamente complexa. Portanto, é fundamental que novos estudos experimentais e clínicos sejam realizados, investigando o real papel do sistema purinérgico na analgesia mediada pela acupuntura.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

André Prato Schmidt

Coleta de Dados, Conceitualização, Gerenciamento do Projeto, Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Visualização

Sérgio Renato Guimarães Schmidt

Coleta de Dados, Gerenciamento do Projeto, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Supervisão

LISTA DE ABREVIATURAS

AC = adenilatociclase
 ADA = adenosina deaminase
 ADP = adenosina difosfato
 Akt = proteína quinase B
 AMP = adenosina monofosfato
 AMPc = monofosfato cíclico de adenosina
 ATP = adenosina trifosfato
 B25 = Dachangsu
 B40 = Weizhong
 Bz-ATP = dibenzoil-ATP
 CAR1-4 = receptores de AMPc ligados à proteína G
 B60 = Kunlun
 BDNF = fator neurotrófico derivado do cérebro
 CaMK = proteína quinase dependente de Ca^{+2} /calmodulina
 CCPA = 2-cloro-N6-ciclopentil-adenosina
 CFA = adjuvante completo de Freund
 CPX = 8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina
 CREB = proteína de ligação ao elemento de resposta do AMPc
 DG = diacilglicerol
 DNA = ácido desoxirribonucleico
 E25 = Tianshu
 E36 = Zusanli
 E37 = Shangjuxu
 E-NTPDases = ecto-nucleotídeo-difosfohidrolase
 ERK = quinase regulada por sinal extracelular
 GABA = ácido gama-aminobutírico
 GDP = guanosina difosfato
 GFAP = proteína ácida fibrilar glial
 GMP = guanosina monofosfato
 GMPc = monofosfato cíclico de guanosina
 GSK = proteína quinase GS
 GTP = guanosina trifosfato
 HGPRT = hipoxantina-guanina-fosforibosiltransferase
 HPLC = cromatografia líquida de alta performance
 IFN- γ = interferon-gama
 IP3 = inositol-trisfosfato
 MAPK = proteína quinase ativada por mitógeno
 NMDA = N-metil-D-aspartato
 PAP = fosfatase ácida prostática
 PD = ecto-fosfodiesterase
 PGs = prostaglandinas
 PI-PLC = fosfatidilinositol-bisfosfato fosfodiesterase
 PKA = proteína quinase A
 PKC = proteína quinase C

PLA = fosfolipase A

PNP = purina nucleosídeo fosforilase

RhoK = proteína quinase Rho

RNA = ácido ribonucleico

SNC = sistema nervoso central

Src = tirosina quinase Src

STAT3 = transdutor de sinal e ativador da transcrição tipo 3

TRPV₂ = receptor vaniloide de potencial transitório

VB34 = Vesícula biliar 34 (Yanglingquan)

VB30 = Vesícula biliar 30 (Huantiao)

REFERÊNCIAS

- Yuan QL, Wang P, Liu L, Sun F, Cai YS, Wu WT, et al. Acupuncture for musculoskeletal pain: A meta-analysis and meta-regression of sham-controlled randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2016;29:6:30675.
- Vickers AJ, Linde K. Acupuncture for chronic pain. *JAMA*. 2014;311(9):955-6.
- Zhang XC, Chen H, Xu WT, Song YY, Gu YH, Ni GX. Acupuncture therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Res*. 2019;12:527-42.
- Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, et al. Acupuncture Trialists' Collaboration. Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172(19):1444-53.
- Puljak L. Can acupuncture help adults suffering from neuropathic pain? - A Cochrane review summary with commentary. *NeuroRehabilitation*. 2019;44(2):315-7.
- Wu MS, Chen KH, Chen IF, Huang SK, Tzeng PC, Yeh ML, et al. The efficacy of acupuncture in post-operative pain management: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150367.
- Burnstock G. Purine and pyrimidine receptors. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(12):1471-83.
- Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol Rev*. 2007;87(2):659-797.
- Barnstable CJ, Wei JY, Han MH. Modulation of synaptic function by cGMP and cGMP-gated cation channels. *Neurochem Int*. 2004;45(6):875-84.
- Zarrinmayeh H, Territo PR. Purinergic receptors of the central nervous system: biology, PET ligands, and their applications. *Mol Imaging*. 2020;19:1536012120927609.
- Sawynok J, Liu XJ. Adenosine in the spinal cord and periphery: release and regulation of pain. *Prog Neurobiol*. 2003;69(5):313-40.
- Schmidt AP, Lara DR, Souza DO. Proposal of a guanine-based purinergic system in the mammalian central nervous system. *Pharmacol Ther*. 2007;116(3):401-16.
- Bonafede M, Dick A, Noyes K, Klein JD, Brown T. The effect of acupuncture utilization on healthcare utilization. *Med Care*. 2008;46(1):41-8.
- Han JS. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett*. 2004;361(1-3):258-61.
- Wang Y, Li W, Peng W, Zhou J, Liu Z. Acupuncture for postherpetic neuralgia: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(34):e11986.
- He Y, Guo X, May BH, Zhang AL, Liu Y, Lu C, et al. Clinical evidence for association of acupuncture and acupuncture with improved cancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2020;6(2):271-8.
- Zhang Q, Yue J, Goliannu B, Sun Z, Lu Y. Updated systematic review and meta-analysis of acupuncture for chronic knee pain. *Acupunct Med*. 2017;35(6):392-403.
- Paley CA, Johnson MI, Tashani OA, Bagnall AM. Acupuncture for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):CD007753.
- Xiang Y, He JY, Tian HH, Cao BY, Li R. Evidence of efficacy of acupuncture in the management of low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo- or sham-controlled trials. *Acupunct Med*. 2020;38(1):15-24.
- Huang C, Wang Y, Han JS, Wan Y. Characteristics of electroacupuncture-induced analgesia in mice: variation with strain, frequency, intensity and opioid involvement. *Brain Res*. 2002;945(1):20-5.
- Liang Y, Du JY, Fang JF, Fang RY, Zhou J, Shao XM, et al. Alleviating mechanical allodynia and modulating cellular immunity contribute to electroacupuncture's dual effect on bone cancer pain. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(2):401-10.
- Li WM, Cui KM, Li N, Gu QB, Schwarz W, Ding GH, et al. Analgesic effect of electroacupuncture on complete Freund's adjuvant-induced inflammatory pain in mice: a model of antipain treatment by acupuncture in mice. *Jpn J Physiol*. 2005;55(6):339-44.
- Han JS. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends Neurosci*. 2003;26(1):17-22.
- Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol*. 2008;85(4):355-75.
- Burnstock G. Acupuncture: a novel hypothesis for the involvement of purinergic signalling. *Med Hypotheses*. 2009;73(4):470-2.
- Zhang Y, Huang L, Kozlov SA, Rubini P, Tang Y, Illes P. Acupuncture alleviates acid- and purine-induced pain in rodents. *Br J Pharmacol*. 2020;177(1):77-92.
- He JR, Yu SG, Tang Y, Illes P. Purinergic signaling as a basis of acupuncture-induced analgesia. *Purinergic Signal*. 2020;16(3):297-304.
- Tang Y, Yin HY, Rubini P, Illes P. Acupuncture-induced analgesia: a neurobiological basis in purinergic signaling. *Neuroscientist*. 2016;22(6):563-78.
- Goldman N, Chen M, Fujita T, Xu Q, Peng W, Liu W, et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nat Neurosci*. 2010;13(7):883-8.
- Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:31-55.
- Jarvis MF, Burgard EC, McGaraughty S, Honore P, Lynch K, Brennan TJ, et al. A-317491, a novel potent and selective non-nucleotide antagonist of P2X3 and P2X2/3 receptors, reduces chronic inflammatory and neuropathic pain in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(26):17179-84.
- Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Mizokoshi A, Kohsaka S, Salter MW, et al. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature*. 2003;424(6950):778-83.
- Chessell IP, Hatcher JP, Bountra C, Michel AD, Hughes JP, Green P, et al. Disruption of the P2X7 purinoceptor gene abolishes chronic inflammatory and neuropathic pain. *Pain*. 2005;114(3):386-96.
- Xiao HS, Huang QH, Zhang FX, Bao L, Lu YJ, Guo C, et al. Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(12):8360-5.
- Schmidt AP, Böhmer AE, Hansel G, Soares FA, Oses JP, Giordani AT, et al. Changes in purines concentration in the cerebrospinal fluid of pregnant women experiencing pain during active labor. *Neurochem Res*. 2015;40(11):2262-9.
- Schmidt AP, Böhmer AE, Soares FA, Posso IP, Machado SB, Mendes FF, et al. Changes in purines concentration in the cerebrospinal fluid of patients experiencing pain: a case-control study. *Neurosci Lett*. 2010;474(2):69-73.
- Schmidt AP, Böhmer AE, Schallenger C, Antunes C, Tavares RG, Wofchuk ST, et al. Mechanisms involved in the antinociception induced by systemic administration of guanosine in mice. *Br J Pharmacol*. 2010;159(6):1247-63.
- de Oliveira ED, Schallenger C, Böhmer AE, Hansel G, Fagundes AC, Milman M, et al. Mechanisms involved in the antinociception induced by spinal administration of inosine or guanine in mice. *Eur J Pharmacol*. 2016;772:71-82.
- Fagundes AC, Souza DO, Schmidt AP. Effects of allopurinol on pain and anxiety in fibromyalgia patients: a pilot study. *Braz J Anesthesiol. (English Edition)*. 2021; no prelo. doi.org/10.1016/j.bjane.2020.12.016.
- Shen D, Shen X, Schwarz W, Grygorczyk R, Wang L. P2Y13 and P2X7 receptors modulate mechanically induced adenosine triphosphate release from mast cells. *Exp Dermatol*. 2020;29(5):499-508.
- Cui X, Liu K, Xu D, Zhang Y, He X, Liu H, et al. Mast cell deficiency attenuates acupuncture analgesia for mechanical pain using c-kit gene mutant rats. *J Pain Res*. 2018;11:483-95.
- Yao W, Yang H, Yin N, Ding G. Mast cell-nerve cell interaction at acupoint: modeling mechanotransduction pathway induced by acupuncture. *Int J Biol Sci*. 2014;10(5):511-9.
- Goldman N, Chen M, Fujita T, Xu Q, Peng W, Liu W, et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nat Neurosci*. 2010;13(7):883-8.
- Zimmermann H, Zebisch M, Sträter N. Cellular function and molecular structure of ecto-nucleotidases. *Purinergic Signal*. 2012;8(3):437-502.
- Zimmermann H. Prostatic acid phosphatase, a neglected ectonucleotidase. *Purinergic Signal*. 2009;5(3):273-5.
- Cunha RA, Sebastião AM. Extracellular metabolism of adenine nucleotides and adenosine in the innervated skeletal muscle of the frog. *Eur J Pharmacol*. 1991;197(1):83-92.
- Fredholm BB. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair. *Cell Death Differ*. 2007;14(7):1315-23.
- Golembiowska K, White TD, Sawynok J. Modulation of adenosine release from rat spinal cord by adenosine deaminase and adenosine kinase inhibitors. *Brain Res*. 1995;699(2):315-20.
- Zhang D, Spielmann A, Wang L, Ding G, Huang F, Gu Q, et al. Mast-cell degranulation induced by physical stimuli involves the activation of transient-receptor-potential channel TRPV2. *Physiol Res*. 2012;61(1):113-24.
- Huang M, Wang X, Xing B, Yang H, Sa Z, Zhang D, et al. Critical roles of TRPV2 channels, histamine H1 and adenosine A1 receptors in the initiation of acupoint signals for acupuncture analgesia. *Sci Rep*. 2018;8(1):6523.
- Wei L, Mousawi F, Li D, Roger S, Li J, Yang X, Jiang LH. Adenosine triphosphate release and P2 receptor signaling in piezo1 channel-dependent mechanoregulation. *Front Pharmacol*. 2019;10:1304.
- Zylka MJ. Pain-relieving prospects for adenosine receptors and ectonucleotidases. *Trends Mol Med*. 2011;17(4):188-96.
- Hurt JK, Zylka MJ. P2Y12/P2Y13 receptors have localized and long-lasting antinociceptive effects in mouse models of acute and chronic pain. *Mol Pain*. 2012;23:8:28.
- Chizh BA, Illes P. P2X receptors and nociception. *Pharmacol Rev*. 2001;53(4):553-68.
- Burnstock G. Purinergic mechanisms and pain. *Adv Pharmacol*. 2016;75:91-137.
- Tang Y, Yin HY, Liu J, Rubini P, Illes P. P2X receptors and acupuncture analgesia. *Brain Res Bull*. 2019;151:144-152.
- Tu WZ, Cheng RD, Cheng B, Lu J, Cao F, Lin HY, et al. Analgesic effect of electroacupuncture on chronic neuropathic pain mediated by P2X3 receptors in rat dorsal root ganglion neurons. *Neurochem Int*. 2012;60(4):379-86.
- Zhou YF, Ying XM, He XF, Shou SY, Wei JJ, Tai ZX, et al. Suppressing PKC-dependent membrane P2X3 receptor upregulation in dorsal root ganglia mediated electroacupuncture analgesia in rat painful diabetic neuropathy. *Purinergic Signal*. 2018;14(4):359-69.

59. Xiang X, Wang S, Shao F, Fang J, Xu Y, Wang W, et al. Electroacupuncture Stimulation Alleviates CFA-Induced Inflammatory Pain Via Suppressing P2X3 Expression. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3248.
60. Weng Z, Wu L, Lu Y, Wang L, Tan L, Dong M, et al. Electroacupuncture diminishes P2X2 and P2X3 purinergic receptor expression in dorsal root ganglia of rats with visceral hypersensitivity. *Neural Regen Res.* 2013;8(9):802-8.
61. Suurväli J, Boudinot P, Kanelopoulos J, Rüütel Boudinot S. P2X4: A fast and sensitive purinergic receptor. *Biomed J.* 2017;40(5):245-56.
62. Chen XM, Xu J, Song JG, Zheng BJ, Wang XR. Electroacupuncture inhibits excessive interferon- γ evoked up-regulation of P2X4 receptor in spinal microglia in a CCI rat model for neuropathic pain. *Br J Anaesth.* 2015;114(1):150-7.
63. Guo X, Chen J, Lu Y, Wu L, Weng Z, Yang L, et al. Electroacupuncture at He-Mu points reduces P2X4 receptor expression in visceral hypersensitivity. *Neural Regen Res.* 2013;8(22):2069-77.
64. Gao YH, Li CW, Wang JY, Tan LH, Duanmu CL, Jing XH, et al. Effect of electroacupuncture on the cervicospinal P2X7 receptor/fractalkine/CX3CR1 signaling pathway in a rat neck-incision pain model. *Purinergic Signal.* 2017;13(2):215-25.
65. Xu J, Chen XM, Zheng BJ, Wang XR. Electroacupuncture relieves nerve injury-induced pain hypersensitivity via the inhibition of spinal P2X7 receptor-positive microglia. *Anesth Analg.* 2016;122(3):882-92.
66. Zhang X, Li G. P2Y receptors in neuropathic pain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;186:172788.
67. Zhao J, Li H, Shi C, Yang T, Xu B. Electroacupuncture inhibits the activity of astrocytes in spinal cord in rats with visceral hypersensitivity by inhibiting P2Y1 receptor-mediated MAPK/ERK signaling pathway. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:4956179.

