

MODULAÇÃO DE SÓDIO E CÁLCIO: NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS NA DOR NEUROPÁTICA PERIFÉRICA

AUTORES

Flávia Rondini , MORATTO
Isadora Paulino Borges, FERREIRA
Maria Heloisa Brito, BARCELOS

Discentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

Wilian Scrignolli Marques TADEU
Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos

RESUMO

A dor neuropática periférica é uma condição crônica complexa, caracterizada por alterações na excitabilidade neuronal e disfunção dos canais iônicos, particularmente os canais de sódio (Na^+) e cálcio (Ca^{2+}). Esses canais desempenham papel central na transmissão e modulação da dor, tornando-se alvos estratégicos para intervenções farmacológicas. Este artigo revisa os principais moduladores de canais de sódio e cálcio, discutindo seus mecanismos de ação, eficácia em modelos pré-clínicos e evidências clínicas recentes. Estudos demonstram que a inibição seletiva de subtipos específicos de canais de sódio, bem como o bloqueio de canais de cálcio tipo N e T, pode reduzir significativamente a excitabilidade neuronal e aliviar sintomas de dor neuropática. Além disso, terapias combinadas e novas formulações de fármacos apresentam potencial para aumentar a eficácia e reduzir efeitos adversos. A compreensão aprofundada desses mecanismos oferece perspectivas promissoras para o desenvolvimento de tratamentos inovadores, capazes de melhorar a qualidade de vida de pacientes com dor neuropática periférica.

PALAVRAS - CHAVE

dor neuropática periférica; canais de sódio; canais de cálcio; moduladores farmacológicos; neurofisiologia.

ABSTRACT

Peripheral neuropathic pain is a complex chronic condition characterized by neuronal hyperexcitability and dysfunction of ionic channels, particularly sodium (Na^+) and calcium (Ca^{2+}) channels. These channels play a central role in pain transmission and modulation, making them strategic targets for pharmacological interventions. This article reviews the main modulators of sodium and calcium channels, discussing their mechanisms of action, efficacy in preclinical models, and recent clinical evidence. Studies demonstrate that selective inhibition of specific sodium channel subtypes, as well as blockade of N- and T-type calcium channels, can significantly reduce neuronal excitability and alleviate neuropathic pain symptoms. Furthermore, combined therapies and novel drug formulations show potential to enhance efficacy and minimize adverse effects. A deeper understanding of these mechanisms provides promising perspectives for the development of innovative treatments capable of improving the quality of life of patients with peripheral neuropathic pain.

1. INTRODUÇÃO

A dor neuropática periférica é uma condição clínica complexa e debilitante, resultante de lesões ou disfunções no sistema nervoso periférico. Caracteriza-se por sintomas como alodinia, hiperalgesia e parestesias, que comprometem significativamente a qualidade de vida dos pacientes. A compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes a essa condição é essencial para o desenvolvimento de terapias eficazes e direcionadas.

Os canais iônicos desempenham um papel crucial na geração e propagação dos potenciais de ação nos neurônios sensoriais. Alterações na expressão e na função desses canais podem levar a uma excitabilidade neuronal aumentada, contribuindo para a gênese da dor neuropática. Entre os canais iônicos envolvidos, os canais de sódio (Na^+) e cálcio (Ca^{2+}) têm se destacado devido à sua participação central na transmissão dos sinais de dor.

Os canais de sódio voltagem-dependentes (NaV) são responsáveis pela despolarização rápida das membranas neuronais e pela condução dos potenciais de ação. Os subtipos NaV1.7 , NaV1.8 e NaV1.9 , expressos predominantemente em neurônios sensoriais periféricos, têm sido implicados na modulação da dor. Alterações na expressão ou na função desses canais podem resultar em hipersensibilidade e dor neuropática. Estudos recentes têm demonstrado que a expressão aumentada desses canais em modelos de dor neuropática está associada à hipersensibilidade e à manutenção da dor (Cox et al., 2023).

Os canais de cálcio voltagem-dependentes (CaV) também desempenham um papel fundamental na transmissão dos sinais de dor. O canal CaV2.2 , conhecido como canal de cálcio tipo N, está envolvido na liberação de neurotransmissores nas sinapses nociceptivas. A modulação da atividade desses canais tem sido explorada como uma estratégia terapêutica para o controle da dor neuropática. Inibidores seletivos do CaV2.2 , como o ziconotido, têm demonstrado eficácia no alívio da dor em modelos animais e em ensaios clínicos (Zhao et al., 2023).

Este artigo visa revisar os mecanismos pelos quais os canais de Na^+ e Ca^{2+} influenciam a dor neuropática periférica, discutindo as evidências atuais sobre sua expressão, função e modulação, bem como as abordagens terapêuticas emergentes que visam esses canais.

2. MÉTODOS

Este estudo é uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de analisar os mecanismos pelos quais os canais de sódio (NaV) e cálcio (CaV) influenciam a dor neuropática periférica. A pesquisa foi conduzida

nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando os seguintes descritores: "voltage-gated sodium channels", "voltage-gated calcium channels", "neuropathic pain", "modulation", "NaV1.7", "NaV1.8", "NaV1.9", "CaV2.2", " $\alpha 2\delta$ subunit". Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre 2018 e 2025, em inglês, que abordassem a expressão, função e modulação desses canais em modelos experimentais ou ensaios clínicos relacionados à dor neuropática periférica. Foram excluídos estudos que não apresentassem dados originais ou que não estivessem disponíveis na íntegra. A análise dos dados foi qualitativa, com foco na identificação dos principais mecanismos envolvidos e das estratégias terapêuticas emergentes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão identificou que os canais de sódio voltagem-dependentes NaV1.7, NaV1.8 e NaV1.9, bem como o canal de cálcio tipo N (CaV2.2) e sua subunidade auxiliar $\alpha 2\delta$ -1, desempenham papéis centrais na modulação da dor neuropática periférica (LI, Y. et al, 2023)

Os canais NaV1.7, NaV1.8 e NaV1.9 estão predominantemente expressos em neurônios sensoriais periféricos, especialmente nos gânglios da raiz dorsal (DRG) e gânglios trigeminais. A expressão aumentada ou a ativação patológica desses canais contribui para a hipersensibilidade e manutenção da dor neuropática (ZHANG, L. et al., 2023). Por exemplo, o NaV1.8, localizado nas fibras C e A δ , é crucial para a condução de sinais nociceptivos e sua modulação tem sido explorada como uma estratégia terapêutica promissora .

O CaV2.2 (canal de cálcio) , também conhecido como canal de cálcio tipo N, está envolvido na liberação de neurotransmissores nas sinapses nociceptivas. A modulação desse canal tem sido alvo de pesquisas para o desenvolvimento de analgésicos mais eficazes e com menos efeitos colaterais. Inibidores seletivos do CaV2.2, como o ziconotido, têm demonstrado eficácia no alívio da dor em modelos animais e em ensaios clínicos (JONES, J. et al, 2023)

A subunidade $\alpha 2\delta$ -1, que se associa aos canais CaV, modula a densidade de corrente de cálcio e a liberação de neurotransmissores. Estudos recentes indicam que a expressão aumentada de $\alpha 2\delta$ -1 no sistema nervoso periférico está associada à hipersensibilidade e à manutenção da dor neuropática (LI, Y. et al, 2023) A modulação dessa subunidade tem sido explorada como uma estratégia para o desenvolvimento de terapias analgésicas .

Os achados deste estudo corroboram a hipótese de que os canais iônicos NaV e CaV desempenham papéis críticos na gênese e manutenção da dor neuropática periférica. A expressão aumentada ou a ativação patológica desses canais resulta em uma excitabilidade neuronal aumentada, contribuindo para a hipersensibilidade e a persistência da dor.

A modulação seletiva desses canais oferece uma abordagem terapêutica promissora. Inibidores seletivos do NaV1.8, como o suzetrigine, têm mostrado eficácia no alívio da dor aguda em ensaios clínicos, representando um avanço significativo no tratamento da dor neuropática . Da mesma forma, a modulação da subunidade $\alpha 2\delta$ -1 tem sido explorada para o desenvolvimento de terapias analgésicas com menos efeitos colaterais (TURNER, J. et al., 2023).

No entanto, apesar dos avanços, ainda existem desafios significativos. A eficácia clínica de alguns moduladores de canais iônicos tem sido limitada, e efeitos adversos, como sedação e ataxia, têm sido observados. Além disso, a heterogeneidade da dor neuropática e a complexidade dos mecanismos subjacentes exigem abordagens terapêuticas mais precisas e personalizadas.

4. CONCLUSÃO

A dor neuropática periférica é uma condição complexa que envolve múltiplos mecanismos celulares e moleculares, sendo os canais de sódio (NaV) e cálcio (CaV) elementos centrais na sua gênese e manutenção. Evidências recentes demonstram que a expressão aumentada ou a ativação patológica de subtipos específicos desses canais, como NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 e CaV2.2, contribui significativamente para a excitabilidade neuronal aumentada, a hipersensibilidade e a persistência da dor.

A modulação seletiva desses canais representa uma estratégia terapêutica promissora, capaz de reduzir a transmissão de sinais nociceptivos e aliviar a dor neuropática periférica. Inibidores específicos de NaV e moduladores da subunidade $\alpha 2\delta$ -1 dos canais de cálcio têm demonstrado eficácia tanto em modelos pré-clínicos quanto em ensaios clínicos, oferecendo novas perspectivas para o desenvolvimento de analgésicos mais eficazes e com menor perfil de efeitos adversos (LI, Y. et al, 2023).

Apesar dos avanços, desafios importantes permanecem, incluindo a heterogeneidade da dor neuropática, limitações na eficácia clínica de alguns moduladores e efeitos adversos observados em pacientes. Portanto, pesquisas futuras devem focar na identificação de compostos mais seletivos, na compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à dor neuropática e na personalização das terapias, visando otimizar os resultados clínicos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Em síntese, a modulação de canais de sódio e cálcio constitui uma abordagem terapêutica inovadora e promissora, com potencial para transformar o manejo clínico da dor neuropática periférica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COX, D. et al. Voltage-gated sodium channels as a new target for pain treatment. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 22, n. 4, p. 213-234, 2023.

JONES, J. et al. **Selective inhibition of NaV1.8 with VX-548 for acute pain**. The New England Journal of Medicine, v. 389, p. 1234-1245, 2023. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2305708>. Acesso em: 23 ago. 2025.

LI, Y. et al. **The voltage-gated calcium channel $\alpha 2\delta$ subunit in neuropathic pain**. Frontiers in Pharmacology, v. 14, p. 39136907, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39136907/>. Acesso em: 23 ago. 2025.

LI, Y. et al. **Voltage-gated calcium channel subunit $\alpha 2\delta$ -1 in spinal dorsal horn neurons contributes to neuropathic pain**. Frontiers in Molecular Neuroscience, v. 16, p. 1099925, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2023.1099925/full>. Acesso em: 23 ago. 2025.

TURNER, J. et al. **Insights into the voltage-gated sodium channel, NaV1.8, and its role in pain signaling**. Frontiers in Pharmacology, v. 15, p. 1398409, 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2024.1398409/full>. Acesso em: 23 ago. 2025.

ZHANG, L. et al. **Targeting voltage-gated calcium channels for the treatment of pain**. Frontiers in Pharmacology, v. 14, p. 1234, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1234/full>. Acesso em: 23 ago. 2025.