

Importância dos Receptores de Dor: receptores vanilóides e purinérgicos

*Miriam Seligman Menezes**

Receptores vanilóides

Nociceptores nada mais são do que **estruturas nervosas especializadas, localizadas** nos terminais periféricos de nervos sensitivos, os quais respondem a estímulos nódicos, térmicos, mecânicos e químicos, convertendo esses estímulos em sinais neurais que são transportados para o sistema nervoso. Existem nociceptores, que normalmente não respondem a esses estímulos e são denominados nociceptores silentes, porém, quando expostos à substâncias algogênicas tornam-se responsivos.

Existem 2 grandes classes de nociceptores: os localizados nas fibras A δ , as quais são mielinizadas, têm velocidade alta de condução, mediam a dor de qualidade rápida, aguda, lancinante e os localizados nas fibras C, que são fibras não mielinizadas, com velocidade inferior, mediando a dor lenta, em queimação, dolorida, provocada por estímulo nódico. Os nociceptores A- δ podem ser divididos em 2 classes de acordo com o limiar de resposta ao calor; a sensibilidade à capsaicina e a capacidade de serem afetados por mediadores inflamatórios. Receptores tipo I A- δ respondem ao calor intenso (aproximadamente 52°), são insensíveis à capsaicina e podem ser sensibilizados por queimadura na pele; receptores tipo II A- δ respondem ao calor moderado (43°), são sensíveis à capsaicina, mas parecem não ser sensibilizados por queimaduras.

A busca por desvendar os mecanismos pelos quais estímulos físicos como calor e frio ativavam nociceptores, uma vez que para estímulos químicos esses mecanismos já eram bem conhecidos, fez com que Michael Caterina e David Julius, em 1997, identificassem, através de clonagem molecular, os receptores vanilóides. Anatomicamente, os receptores vanilóides estão localizados em fibras de pequeno e médio diâmetros, que correspondem as fibras C e A-delta tipo II e são

* Professora Adjunta Doutora – Universidade Federal de Santa Maria
Especialista em Dor-SBA
Responsável pelo CET Prof. Manoel Alvarez - UFSM

sensíveis a temperaturas elevadas ($\approx 43^\circ$). O mecanismo de ação da ativação dos receptores pelo calor e pela capsaicina se faz através da abertura de canais de cálcio não seletivos, que são altamente permeáveis ao cálcio. Íons hidrogênio e lipídios são ativadores endógenos desses receptores, induzindo a uma excitação mantida e prolongada. Receptores vanilóides estão distribuídos amplamente no organismo, desde queratinócitos, na pele, até musculatura lisa da bexiga, no fígado, em células hematopoiéticas e células epiteliais da via aérea.

Inúmeros estudos evidenciam que a atividade dos receptores vanilóides é regulada por múltiplos níveis de fosforilação reversível, compartimentalização subcelular e expressão de gens. Acredita-se que a sensibilização e ou a ativação direta por cinases e a dessensibilização por fosfatases envolvam os receptores vanilóides no mecanismo de ação da bradicinina, nicotina e etanol. Anestésicos locais como a lidocaina parecem bloquear esses receptores por um mecanismo ainda não muito claro. "Up-regulation" de receptores vanilóides foi demonstrado em doença inflamatória do intestino e síndrome do cólon irritável. Expressão anormal de receptores vanilóides em locais, onde originalmente não existem esses receptores, tem ocorrido em situações de hiperalgesia e de dor neuropática.

Receptores vanilóides, são atualmente importantes alvos para o desenvolvimento de fármacos analgésicos.

Receptores purinérgico

Recentemente, através de clonagem, foram identificados receptores purinérgicos, expressados em fibras aferentes não mielinizadas primárias. Tais fibras, juntamente com o corpo celular na raiz do gânglio dorsal podem ser despolarizadas pela aplicação de ATP, ocorrendo rápida dessensibilização e lenta recuperação do receptor. O cálcio, por sua vez, causa rápida recuperação da sensibilização e aumento da corrente através do canal iônico de ATP. O papel dos receptores purinérgicos na nocicepção periférica não está ainda bem claro, embora tenha sido demonstrado que adenosina atuando em nociceptores de joelho cause excitação nesses receptores enquanto bloqueadores da adenosina causem um efeito anti-nociceptivo em animais de laboratório.

Referências Bibliográficas

1. Hill RG – Peripheral Analgesic pharmacology – An Update. In: Max M - Pain 1999 – An update review. IASP press, Seattle, 1999.
2. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M et al. The capsaicin receptor: a heat activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997;389:816-824.
3. Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 1998;21:531-543.
4. Cortright D, Szallasi A – Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. *Eur.J.Biochem.*271,1814-1819,2004.
5. Ferrer-Montiel A, Garcia-Martinez C et al – Molecular architecture of the vanilloid receptor. *Eur. J. Biochem.*1820-1826,2004.
6. Stucky CL – Molecular mechanisms of sensory transduction and sensitization in nociceptor. In: Giamberardino MA - - Pain 2002 – An update review. IASP press, Seattle, 2002.
7. Cesare P and MacNaughton P – Peripheral pain mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 1997;7:493-499.
8. Cook SP, Rodland KD et al – A memory for extracellular Ca^{++} by speeding recovery of P2X receptors from desensitization. *J Neurosci* 1998;18:9238-9244.