

Dor que queima: o canal TRPV1 e a percepção de estímulos dolorosos

Pedro Santana Sales Lauria*

As pimentas são frutos picantes, amplamente utilizados na culinária de diversas partes do mundo. A sensação de ardor provocada pelas pimentas se deve a uma substância chamada capsaicina, presente principalmente nas sementes. O estudo da capsaicina levou a importantes descobertas no campo da dor, uma vez que seu receptor possui um papel fundamental na transdução de estímulos nocivos. O receptor da capsaicina, denominado TRPV1, foi descoberto em 1997 por um grupo de pesquisadores dos Estados Unidos. O TRPV1, ou receptor vaniloide-1, é um canal iônico permeável a cátions, principalmente sódio e cálcio; conseqüentemente, sua ativação leva à despolarização de células excitáveis [1]. O TRPV1 está presente em cerca de 50% dos neurônios sensoriais, incluindo fibras não-mielinizadas tipo C e mielinizadas tipo A δ , mas está presente também no sistema nervoso central e em células não neuronais, desempenhando funções variadas, como controle da temperatura corporal e regulação do fluxo sanguíneo.

O receptor vaniloide-1 é membro de uma grande família de receptores denominados TRP (*Transient Receptor Potential*). Esses receptores exercem funções primordiais no organismo, tal como a percepção de estímulos externos, incluindo estímulos dolorosos. Em edições anteriores do boletim Dor On Line, foram discutidos os diversos papéis biológicos de alguns desses receptores, bem como sua estrutura e funcionamento [2-5]. Alterações nos receptores TRP podem resultar no desenvolvimento de doenças denominadas canalopatias [2], bem como na disfunção de processos de endocitose e exocitose [3]. Alguns canais TRP, a exemplo do TRPM3, TRPM8 e TRPV1, já foram implicados na transmissão da dor, especialmente de estímulos dolorosos de natureza térmica [4,5].

Apesar de ter sido originalmente identificado como o "receptor de capsaicina", o TRPV1 é um receptor polimodal, ou seja, capaz de responder a estímulos de diferentes naturezas, como estímulos químicos e térmicos. Muitos ativadores desse canal já foram identificados, incluindo moléculas endógenas (ex. anandamida, leucotrieno B₄, aminas biogênicas), substâncias derivadas de plantas (ex. resiniferatoxina, eugenol) e toxinas de animais (ex. vanilotoxinas de tarântula). Além disso, o receptor vaniloide 1 é sensível a pH ácido e a temperaturas elevadas, mediando a resposta dolorosa ao calor nocivo a partir de 42°C [6,7].

A ativação do TRPV1 pelos diversos estímulos citados acima é capaz de evocar a sensação de dor em queimação. O receptor vaniloide 1 está associado com a iniciação da resposta inflamatória neurogênica, que é um mecanismo relevante em doenças como asma, doença inflamatória intestinal, osteoartrite e enxaqueca. A contribuição do TRPV1 para a dor inflamatória está associada com sua ativação secundária à liberação de mediadores como bradicinina, serotonina, histamina e prostaglandina E₂ [7]. Ademais, o TRPV1 contribui para outros tipos de dor, como a oncológica e a neuropática [8,9].

O receptor vaniloide 1 interage com diversas moléculas e enzimas presentes nas células, que modificam sua função. Proteínas quinases, como a PKC e a PKA, fosforilam diversos sítios do TRPV1, aumentando a sensibilidade do canal a estímulos químicos e térmicos; esse mecanismo de sensibilização contribui de forma muito importante para a dor inflamatória. Outras interações importantes na gênese da dor envolvem proteínas AKAP, que funcionam como sítios de ancoragem para quinases; PI3 quinase, envolvida na mobilização e inserção do TRPV1 na membrana, aumentando sua densidade e, portanto, facilitando a geração da dor; além de calmodulina, proteína associada ao receptor de GABA, lipídeos, segundos mensageiros, dentre outros [6,7].

Se por um lado há mediadores que aumentam a responsividade do receptor vaniloide 1, a exposição prolongada do nociceptor à capsaicina leva à dessensibilização desse canal. Os mecanismos que levam à dessensibilização ainda não são totalmente compreendidos, embora alguns já tenham sido propostos. A redução da sensibilidade pode decorrer de alterações reversíveis no neurônio; o cálcio exerce um papel central nessas vias, ativando proteínas dependentes de cálcio, como a calcineurina, que desfosforilam o TRPV1. Outro mecanismo importante é a depleção de neurotransmissores como a substância P, pela ativação repetida de neurônios que expressam TRPV1. A dessensibilização também pode ser a longo prazo, causada pela degeneração dos nociceptores após a exposição prolongada à capsaicina [10].

O fenômeno da dessensibilização permitiu o desenvolvimento de uma terapia aparentemente contraditória: o uso da capsaicina para o controle da dor. O uso de capsaicina tópica em baixas concentrações é uma abordagem já estabelecida no tratamento da dor, embora tenha eficácia analgésica modesta e requeira aplicação repetida. A capsaicina tópica em alta concentração, por outro lado, tem sido mais recentemente utilizada, com sucesso, no tratamento de diferentes tipos de dor neuropática, como a neuralgia pós-herpética, neuropatia relacionada ao HIV e neuropatia diabética [11]. Entretanto, as formulações de capsaicina em altas concentrações têm como desvantagem a indução de sensações dolorosas e eritema durante a aplicação, antes que a dessensibilização aconteça. Outra abordagem terapêutica que tem como alvo o TRPV1 envolve o desenvolvimento de antagonistas do canal, com o intuito de obter efeitos analgésicos. Entretanto, os antagonistas tendem a ser menos eficazes que a capsaicina, além de induzirem hipertermia como importante efeito colateral, o que limita seu uso clínico [10].

A descoberta do receptor vaniloide 1 foi um importante passo para a melhor compreensão do funcionamento dos nociceptores e da transmissão de sinais nocivos, além de permitir o desenvolvimento de novos modelos para o estudo da dor e desenvolvimento de fármacos analgésicos [10]. Espera-se que no futuro estes estudos possam servir de base para a proposta de novas abordagens farmacológicas para o controle da dor, especialmente da dor crônica, cujo manejo clínico ainda é um desafio.

Referências:

- [1] Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*. 1997;389(6653):816-824. doi:10.1038/39807
- [2] Ferreira DW. Canais iônicos TRP. *DOL - Dor On Line*. 2013, 154 <<http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial154.pdf>>
- [3] Quadros AU. Canais iônicos TRPML. *DOL - Dor On Line*. 2013, 153 <<http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial153.pdf>>
- [4] Pinto LG. TRPM: receptores de potencial transiente ativados por diferentes estímulos térmicos e químicos. *DOL - Dor On Line*. 2013, 152 <<http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial152.pdf>>
- [5] Silva ML. Receptores de Potencial Transitório (TRP): alvos para a modulação da dor e para o desenvolvimento de novos fármacos analgésicos. *DOL - Dor On Line*. 2013, 151 <<http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial151.pdf>>
- [6] Bevan S, Quallo T, Andersson DA. TRPV1. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;222:207-245. doi:10.1007/978-3-642-54215-2_9
- [7] Cui M, Gosu V, Basith S, Hong S, Choi S. Polymodal Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 Nociceptor: Structure, Modulators, and Therapeutic Applications. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2016;104:81-125. doi:10.1016/bs.apcsb.2015.11.005
- [8] Wan Y. New Mechanism of Bone Cancer Pain: Tumor Tissue-Derived Endogenous Formaldehyde Induced Bone Cancer Pain via TRPV1 Activation. *Adv Exp Med Biol*. 2016;904:41-58. doi:10.1007/978-94-017-7537-3_4
- [9] Carrasco C, Naziroğlu M, Rodríguez AB, Pariente JA. Neuropathic Pain: Delving into the Oxidative Origin and the Possible Implication of Transient Receptor Potential Channels. *Front Physiol*. 2018;9:95. Published 2018 Feb 14. doi:10.3389/fphys.2018.00095
- [10] Fattori V, Hohmann MS, Rossaneis AC, Pinho-Ribeiro FA, Verri WA. Capsaicin: Current Understanding of Its Mechanisms and Therapy of Pain and Other Pre-Clinical and Clinical Uses. *Molecules*. 2016;21(7):844. Published 2016 Jun 28. doi:10.3390/molecules21070844
- [11] Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD007393. Published 2017 Jan 13. doi:10.1002/14651858.CD007393.pub4

* Aluno de Doutorado - UFBA