

---

**Receptores vanilóides****Waldiceu Aparecido Verri Júnior\***

A dor inicia-se quando estímulos térmicos, mecânicos ou químicos potencial ou realmente nocivos excitam os nociceptores. A capsaicina (componente responsável pela irritação provocada por pimentas) foi o primeiro estímulo químico conhecido capaz de ativar receptores vanilóides (VR), classe de receptores de potencial transitório pertencentes à subfamília V (TRPV). Existem 4 tipos de receptores TRPV (1, 2, 3 e 4), sendo que o seu número designa a ordem cronológica de descobrimento. Apesar da capsaicina ter sido isolada em 1846 por Thresh e, sua estrutura química, completamente elucidada em 1919 por Nelson, a clonagem e identificação da estrutura do TRPV1 somente foi realizada em 1997 por Caterina e cols. (Nature, 389:816-24, 1997). O TRPV1 é um receptor acoplado a canal iônico, permeável ao  $Ca^{2+}$  e  $Na^{+}$ , cuja ativação ou sensibilização pode ocorrer via mediadores inflamatórios como prostaglandinas, ATP, serotonina e bradicinina. Contudo, esses receptores são geralmente associados com nocicepção térmica e química. Aliás, poucos trabalhos avaliam a participação de TRPV1 em modelos de nocicepção mecânica. Mais recentemente, demonstrou-se a eficácia da capsazepina, antagonista de TRPV1, no controle da dor neuropática e inflamatória em cobaias, mas não em ratos e camundongos. Sugeriu-se assim, a existência de diferenças espécie-dependentes na participação desses receptores na nocicepção mecânica. Além de antagonistas de TRPV1, outra ferramenta farmacológica são os próprios agonistas, que, em doses baixas, podem induzir dessensibilização e, em concentrações mais altas, destruir nociceptores que possuam esses receptores. O mecanismo de deleção neuronal envolve a indução de apoptose ativada pelo alto influxo de  $Ca^{2+}$  induzido pela ativação de tais receptores. Dessa forma, não ocorre a transmissão do impulso nociceptivo periférico ao SNC. Recentemente, Karai e cols., (JCI, 113:1344-1352, 2004), reportaram que a terapia com toxina resinifera (RTX), agonista seletivo TRPV1, inibe a hiperalgesia inflamatória e a inflamação neurogênica em ratos, bem como a dor por artrite em cães, sem alterações de tato, propriocepção, nocicepção mecânica ou função motora. Esse modelo de deleção de nociceptores já havia sido sugerido em 1978 por Jancson (Cell Tissue Res., 195:145-152, 1978), sem, contudo, proverem uma demonstração tão minuciosa como a feita por Karai e cols. Como mencionado acima, a bradicinina pode ativar os TRPV1, visto que o comportamento nociceptivo de lambar a pata induzida pela sua injeção intraplantar é dependente da ativação desses receptores. Dessa forma, está bem fundamentado que os TRPV1 participam do processo nociceptivo, porém resta determinar qual seria a melhor abordagem terapêutica visto que, apesar das demonstrações de Karai e cols (JCI, 113:1344-1352, 2004), ainda existem ressalvas quanto à deleção neuronal em humanos e conseqüentemente uma possível indução de dor neuropática, sendo assim provavelmente mais segura a utilização de antagonistas como a capsazepina.

---

\* Farmacêutico Bioquímico, Doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP