



Universidade Federal da Paraíba  
Centro de Ciências da Saúde  
Departamento de Ciências Farmacêuticas  
Curso de Graduação em Farmácia  
Trabalho de Conclusão de Curso



**WENDEL BATISTA PEREIRA**

**Relação dos canais iônicos receptores de potencial  
transitório (TRP) e a dor: uma revisão**

João Pessoa – PB  
Abril de 2013

**WENDEL BATISTA PEREIRA**

**Relação dos canais iônicos receptores de potencial transitório  
(TRP) e a dor: uma revisão.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Coordenação do Curso de  
Graduação em Farmácia, do Centro de  
Ciências da Saúde, da Universidade  
Federal da Paraíba, como parte dos  
requisitos para obtenção do título de  
Bacharel em Farmácia.

**Prof. Dr. Reinaldo Nóbrega de Almeida**  
Orientador

**Rubens Batista Benedito**  
Co- orientador

João Pessoa – PB  
Abril de 2013

P436r    Pereira, Wendel Batista.

Relação dos canais iônicos receptores de potencial transitório (TRP) e a dor: uma  
revisão / Wendel Batista Pereira. – João Pessoa : [s.n.], 2013.  
50f. : il.

Orientador: Reinaldo Nóbrega de Almeida.

Co-orientador: Rubens Batista Benedito.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Dor.    2. Receptores de Potencial Transitório (TRP).    3. Ca<sup>2+</sup>.

BS/CCS/UFPB

CDU: 616.8-009.7 (043.2)

**WENDEL BATISTA PEREIRA**

**Relação dos canais iônicos receptores de potencial transitório  
(TRP) e a dor: uma revisão.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Professor Dr. Reinaldo Nóbrega de Almeida - UFPB  
Orientador

---

Professora Dr<sup>a</sup> Edeltrudes de Oliveira Lima - UFPB

---

Professor Dr. Franklin Ferreira de Farias Nóbrega - UFCG

## AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por estar presente e me amparar em todos os momentos da minha vida;

Aos meus pais, **Gastão Matias e Maria Ivete**, pelo amor, dedicação, carinho e ensinamentos. Vocês são exemplos de heroísmo para mim;

A toda a **minha família**, pelo apoio e torcida, essenciais para a conclusão de mais uma etapa na minha vida;

A minha namorada **Paula**, pelo amor, companheirismo e compreensão;

Aos **meus amigos**, em especial de Santana do Seridó-RN e de João Pessoa- PB, que estiveram sempre me apoiando e torcendo por mim;

A **turma 2007.2**, pelos momentos compartilhados, que me levaram ao crescimento e amadurecimento;

Ao meu amigo/co- orientador **Rubens Batista Benedito**, pelos seus ensinamentos e amizade durante todo esse tempo de vida acadêmica. É um exemplo de amigo e de educador;

A todo grupo do **Laboratório da Psicofarmacologia**, pelos momentos de aprendizagem e descontração;

Ao meu orientador de iniciação científica e da monografia Prof. Dr. **Reinaldo Nóbrega de Almeida**, pela paciência e pelos ensinamentos prestados que contribuíram para o meu crescimento;

A **Universidade Federal da Paraíba**;

Muito obrigado!

*Wendel Batista Pereira.*

*“Se você quer ser bem sucedido, precisa ter dedicação total, buscar seu  
último limite e dar o melhor de si.”*  
**Ayrton Senna**

## Resumo

Os estímulos ambientais externos ou internos que constantemente bombardeiam os organismos são detectados por complexos sistemas sensoriais fisiológicos. A dor resulta de vários eventos fisiológicos e pode ser dividida em aguda e crônica, inflamatória e neuropática. Nos últimos anos, vários estudos foram realizados buscando a descoberta de novas alternativas terapêuticas para o tratamento da dor. Neste cenário se inserem os trabalhos com os canais receptores de potencial transitório (TRPs). Os TRPs são canais de cátions não seletivos, permeáveis ao  $\text{Ca}^{2+}$  e têm participação fundamental nos complexos mecanismos de quase todas as respostas sensoriais. Pertencem a uma superfamília complexa e multifuncional. Nos mamíferos, a superfamília TRP compreende seis subfamílias conhecidas como canais iônicos TRPC (canônica), TRPV (vaniloide), TRPM (melastatina), TRPML (mucolipina), TRPP (policistina) e TRPA (ANKTM1). Estudos utilizando clonagem molecular têm destacado principalmente os canais TRPV1, TRPA1, TRPV4 e TRPM8 no envolvimento da dor. A precisa regulação da expressão, localização e função dos TRPs é fundamental para seu papel sensorial nos terminais nociceptores, particularmente durante o processo inflamatório, onde contribuem para hipersensibilidade à dor por sofrerem aumento na sua expressão e estimulação. Portanto, a inibição específica e seletiva da atividade dos canais TRPs são alvos potenciais para novas terapias no alívio dos processos nociceptivos.

**Palavras-chave:** Dor, TRP,  $\text{Ca}^{2+}$ .

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

<b>1. FIGURA 1</b> - Nociceptor e sua conexão com a medula e enencéfalo.....	11
<b>2. FIGURA 2</b> - Diferentes tipos de neurônios sensoriais primários.....	13
<b>3. FIGURA 1</b> (Artigo) - Estrutura de uma subunidade que compõe os TRPs.....	33
<b>4. FIGURA 2</b> (Artigo) - Vias de sinalização que regulam os TRPs.....	38
<b>5. FIGURA 3</b> (Artigo) - Esquema de uma subunidade do TRPV1.....	39



## SUMÁRIO

<b>1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>9</b>
1.1- Dor: conceitos e tipos.....	9
1.2- Dor e nocicepção.....	10
1.3- Fisiologia da dor .....	10
1.4- Tratamento farmacológico da dor: os fármacos analgésicos .....	13
1.5- Histórico dos TRPs.....	16
1.6- A Família dos TRPs.....	17
1.7- Receptores de Potencial Transitório e dor.....	18
<b>2. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>21</b>
<b>3. ARTIGO DE REVISÃO.....</b>	<b>29</b>

## **1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **1.1- Dor conceito e Tipos**

A dor é definida pela Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP) como sendo uma “experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano tecidual real ou potencial ou descrita tal como se o dano estivesse presente”. Ela é uma sensação descrita como sendo uma experiência multidimensional na qual estão envolvidos vários componentes: motivacional, aspecto emocional, sensorio-discriminativo, afetivos e cognitivos (MERSKY, 1986; KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008; WHO, 2012).

A dor caracteriza-se por uma resposta orgânica protetora, pois alerta o indivíduo para uma lesão iminente ou real dos tecidos, induzindo ao surgimento de respostas reflexas e comportamentais coordenadas com o intuito de manter o dano tecidual o mais controlado possível (WOOLF et al., 1999). Essa dor é classificada como aguda (TEIXEIRA et al., 2001). No entanto, quando a dor passa a se repetir ou sustentar-se por período prolongado, deixa de apresentar vantagens biológicas e passa a causar sofrimento, sendo classificada como dor crônica a qual é gerada por impulsos de pequena magnitude produzidos por atividade neural anormal (MELZACK et al., 1999; KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008; WHO, 2012).

A dor crônica pode estar associada com a continuação da patologia ou persistir após a recuperação da doença ou lesão. Se a dor crônica for devido à doença orgânica, ela é efetivamente curada ao se tratar a desordem de base. Geralmente não é bem localizada e tende a ser maciça, dolorida, contínua ou recorrente e é dividida em nociceptiva, neuropática e psicogênica (MERSKEY et al., 1994; SMITH et al., 1986; FURST, 1999; WHO, 2012).

A dor nociceptiva consiste na estimulação persistente de nociceptores, seja térmico, químico ou mecânico. Nesta dor, ocorre ativação contínua das vias centrais da dor e pode ser identificada, por exemplo, em pessoas com câncer (MILLAN, 1999; WHO, 2012).

Já a dor neuropática, segundo a IASP, é definida como uma dor causada ou iniciada por uma lesão primária ou por disfunção do Sistema Nervoso Central (SNC) e/ou Sistema Nervoso Periférico (SNP). Esta desordem pode ser provocada por

compressão, transecção, infiltração, isquemia, injúria metabólica de corpos celulares de neurônios ou uma combinação desses fatores (GALLUZZI, 2007). Dor do membro fantasma e doenças como Diabetes mellitus e Parkinson são as principais causas da dor neuropática (BOWSHER, 1999, WHO, 2012).

A dor psicogênica, por sua vez, está relacionada à prevalência de fatores psicológicos na gênese da sensação dolorosa. Esse tipo de dor pode ser observado em distúrbios psicológicos como na depressão e na ansiedade generalizada (FURST, 1999; MERSKEY, 1986; WHO, 2012).

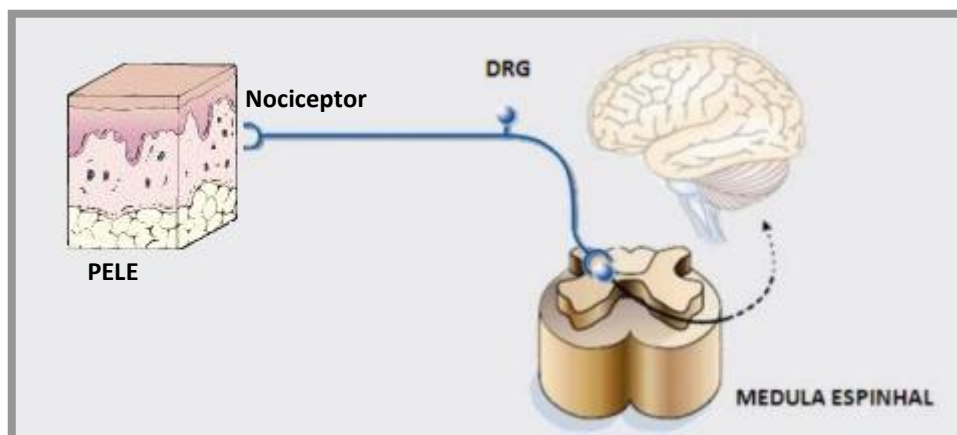
## **1.2- Dor e Nocicepção**

Os receptores da dor na pele e em outros tecidos estão presentes em terminações nervosas livres sensíveis a estímulos dolorosos. A atividade no nociceptor e a via nociceptiva e outros processos neurofisiológicos induzidos pelo estímulo doloroso é chamado de nocicepção (DICKENSON, 1997). Enquanto que a dor representa uma percepção subjetiva com uma dimensão psicológica, a nocicepção consiste na recepção dos estímulos pelos nociceptores que codificam sinais para fornecer informações ao SNC da existência da lesão. Portanto, dor seria o termo mais apropriado para o homem, enquanto que nocicepção seria mais indicado para animais experimentais (WALL; MELZACK, 1999; JULIUS; BASBAUM, 2001).

## **1.3- Fisiologia da Dor**

Vários mecanismos podem ser identificados no processamento neural dos sinais nocivos que levam a experiência de dor. O primeiro, na sequência dos eventos que originam o fenômeno doloroso, é a transdução, ou seja, a transformação dos estímulos agressivos em potenciais de ação que, das fibras nervosas periféricas, são transmitidos para o SNC como mostra a Figura 1 (BESSON; PERL, 1969). As fibras nociceptivas aferentes são neurônios tipicamente pseudounipolares, com terminações periféricas e centrais. Neurotransmissores que são produzidos dentro do corpo celular (por exemplo, no gânglio da raiz dorsal) são liberados por terminações das fibras nervosas tanto periféricas quanto centrais. Dessa forma, estes neurotransmissores participam na produção do sinal doloroso

periféricamente, bem como na promoção de eventos que levam às percepções centrais (SCHMELZ; PETERSEN, 2001).



**Figura 1** – Nociceptor e sua conexão com a medula e encéfalo. Adaptado de Julius & Basbaum, (2001)

No processo de transdução, no caso da sensação dolorosa, ocorre uma amplificação dos eventos pela liberação local de uma grande variedade de substâncias químicas denominadas genericamente de substâncias algogênicas, que surgem em grande quantidade nos tecidos em decorrência de processos inflamatórios, traumáticos ou isquêmicos. Essas substâncias incluem serotonina, bradicinina, noradrenalina, histamina, citocinas, substância P, prostaglandinas e leucotrienos (MARQUEZ, 2004).

O segundo estágio no processamento dos sinais nociceptivos é a transmissão. Os nociceptores têm seus corpos celulares no gânglio da raiz dorsal e terminam nas camadas superficiais do corno dorsal da medula espinhal (figura 1), onde são retransmitidas mensagens através da liberação de mediadores como glutamato, a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) (JEFTINIJA et al., 1991; LAWSON et al., 1997; LAWSON et al., 2002). A informação do estímulo nocivo é transmitida principalmente através de dois diferentes tipos de neurônios nociceptivos aferentes primários, que conduzem o estímulo em diferentes velocidades, caracterizados como fibras do tipo A $\delta$  e C (Figura 2).




As fibras A $\delta$  são pouco mielinizadas e podem ser divididas em duas classes principais, onde se diferenciam pela temperatura de ativação (Figura 2). As fibras A $\delta$  do tipo I são ativadas por temperaturas inferiores à 53°C, enquanto que as do tipo II

são ativadas por temperaturas inferiores à 43°C. A condução da informação nociceptiva que ocorre via fibras A $\delta$  é transmitida numa velocidade entre 12 e 30 m/s (MILLAN 1999; WALL; MELZACK 1999; JULIUS; BASBAUM 2001). As fibras C, também conhecidas como fibras polimodais, por transmitirem estímulos mecânicos, térmicos e químicos, conduzem a uma velocidade muito mais lenta em relação às outras fibras nociceptivas, em torno de 0,5 a 2 m/s em virtude de não possuírem bainha de mielina (PLEUVRY; LAURETTI 1996; MILLAN 1999; JULIUS; BASBAUM 2001).

As fibras aferentes nociceptivas terminam predominantemente no corno dorsal da medula espinhal. Este é subdividido em seis camadas (lâminas de Rexed) distintas, de acordo com as características citológicas dos seus neurônios; ou seja, classes de neurônios aferentes primários que conduzem modalidades diferentes terminam em lâminas distintas do corno dorsal. Neurônios nociceptivos secundários (de projeção) estão localizados no corno dorsal superficial, na lâmina I e na lâmina II (substância gelatinosa). A maioria desses neurônios recebe informação sináptica de fibras A $\delta$  e C. Alguns neurônios da camada I respondem exclusivamente a estimulação nociva (neurônios nociceptivos específicos) e projetam-se para centros encefálicos superiores; outros respondem de forma gradual à estimulação mecânica nociva e não-nociva (neurônios de amplo espectro dinâmico). A lâmina II é formada quase exclusivamente por interneurônios excitatórios e inibitórios, alguns dos quais respondem apenas a aferências nociceptivas, enquanto outros respondem também a estímulos não-nocivos. As lâminas III e IV estão localizadas ventralmente à substância gelatinosa e seus neurônios recebem aferências monossinápticas de fibras A $\beta$ . A lâmina V contém predominantemente neurônios de amplo espectro dinâmico que se projetam para o tronco encefálico e para regiões do tálamo. Esses neurônios recebem aferências monossinápticas de fibras A $\beta$  e A $\delta$ , além das aferências de fibras C diretamente em seus dendritos ou indiretamente através de interneurônios excitatórios que, por sua vez, recebem diretamente aferências de fibras C. Muitos neurônios da lâmina V também recebem aferências nociceptivas de estruturas viscerais. Os neurônios da lâmina VI recebem aferências de fibras de grande diâmetro de músculos e articulações e respondem a estímulos não-nocivos nas articulações. Acredita-se que esses últimos neurônios não contribuem para a

transmissão de informação nociceptiva (BASBAUM; JESSEL, 2000, ALMEIDA et al., 2004).

A informação nociceptiva é transmitida da medula espinhal para o tálamo e para o córtex por cinco vias ascendentes: os tratos espinotalâmico, espinoreticular, espinomesencefálico, cervicotalâmico, espinohipotalâmico (BASBAUM; JESSELL, 2000; PINTO, 2000).

Tipo de fibra	 Aα e Aβ	 Aδ (I e II)	 C
Mielinização	Muita	Pouca	Ausente
Diâmetro	10μm	2 - 6μm	0.4 - 1.2μm
Velocidade de condução	30 - 100m/s	1.2 - 30m/s	0.5 - 2m/s
Temperatura	Não reconhece	Tipo I > 53°C Tipo II > 43°C	> 43°C
Tipo de sinal	Propriocepção Toque leve	Nocicepção (térmica, mecânica e química)	Nocicepção (térmica, mecânica e química)

**Figura 2** - Diferentes tipos de neurônios sensoriais primários, responsáveis pela condução do sinal nociceptivo da periferia ao SNC. Adaptado de Julius & Basbaum, (2001).

#### 1.4- Tratamento farmacológico da dor: os fármacos analgésicos

Analgesia é o termo empregado para o alívio ou o cessar da sensação dolorosa sem, no entanto, ocorrer à perda da consciência. As substâncias capazes de causar analgesia são designadas por analgésicos, os quais podem ser divididos, de maneira geral, em analgésicos periféricos, fármacos adjuvantes e os de ação central (BRAINER-LIMA, 1997; ALMEIDA; OLIVEIRA, 2006).

Os analgésicos periféricos são representados pelos anti-inflamatórios não-esteroidais, também conhecidos por analgésicos não-opioides. O seu mecanismo de ação envolve o bloqueio da produção de prostaglandinas através da inibição da

enzima ciclooxygenase (COX) no local de lesão, diminuindo assim a formação de mediadores da dor no sistema nervoso periférico (WELCH; MARTIN, 2005).

Os analgésicos dessa classe diminuem a produção de prostaglandinas e leucotrienos que sensibilizam os receptores da dor para a ação de substâncias liberadas durante a lesão. Os vários agentes desta classe diferem entre si quanto à potência anti-inflamatória, cinética e efeitos colaterais. Embora não causem dependência psíquica, podem provocar alterações gástricas, hepáticas e renais, reações alérgicas e alterações hematológicas (SAKATA; GOZZANI, 1994).

O ácido acetilsalicílico (AAS) é um dos anti-inflamatórios não-esteroidais mais utilizados, visto que diminui a dor em locais predominantemente periféricos, com pouca interação cortical, apresentando conseqüentemente poucos efeitos sobre o SNC. Fazem ainda parte dessa classe de fármacos a indometacina, o piroxicam e o diclofenaco (WELCH; MARTIN, 2005).

Vários outros fármacos adjuvantes são usados como analgésicos, particularmente para tratar estados dolorosos neuropáticos, que respondem mal aos analgésicos convencionais e trazem importantes problemas clínicos. Esse grupo inclui o seguinte:

*Antidepressivos tricíclicos*, particularmente imipramina e amitriptilina. Estes fármacos atuam centralmente, inibindo captura da noradrenalina e são altamente eficazes em aliviar dor neuropática em alguns casos, mas não em todos, sua ação é independente de seus efeitos antidepressivos.

*Antiepilépticos*, como a carbamazepina, gabapentina e, ocasionalmente, a fenitoína são algumas vezes eficazes na dor neuropática. A carbamazepina e a fenitoína atuam sobre os canais de sódio controlados por voltagem. O alvo para a gabapentina é a subunidade  $\alpha_2\delta$  do canal de cálcio do tipo L.

A lidocaína intravenosa pode dar alívio prolongado em estados de dor neuropática. Provavelmente, atua bloqueando descargas espontâneas de terminações nervosas sensitivas lesadas, mas não está clara a razão para seu efeito analgésico persistente (RANG et al., 2007).

Os opióides, cujo principal representante é a morfina, podem modificar tanto os aspectos sensitivos da dor quanto o emocional. Agem através da ligação a receptores específicos no SNC e periférico, inibindo a nocicepção. O mecanismo de ação destas substâncias, no processo nociceptivo, ocorre pela interação destas com

receptores opióides, levando ao fechamento de canais para cálcio voltagem-dependentes nas terminações nervosas pré-sinápticas, o que reduz a liberação de neurotransmissores, além disso, a ativação desses receptores leva a abertura de canais de potássio  $\text{Ca}^{2+}$  dependentes, produzindo hiperpolarização da membrana celular de neurônios pós-sinápticos, reduzindo a liberação de neurotransmissores, a exemplo da substância P, pelos terminais centrais do neurônio aferente primário. Estes agonistas atuam ainda ativando as vias inibitórias descendentes (GRAEFF; GUIMARÃES, 2000).

Foram identificadas cinco classes de receptores opióides em vários locais do SNC e em outros tecidos. As principais classes incluem receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$ . Em nível molecular, todos são membros da família de receptores acoplados à proteína G, e, portanto, capazes de afetar a regulação iônica, o processamento do  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular e a fosforilação de proteínas. Foi sugerida a existência de diversos subtipos de receptores opióides; atualmente, os mais caracterizados por critérios farmacológicos incluem  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$  e  $\kappa_3$  (WAY; FIELDS; SCHUMACHER, 2003).

Outros tipos de receptores como os serotoninérgicos, GABAérgicos, glutamatérgicos e adrenérgicos estão envolvidos no processo de analgesia (PINTO, 2000).

Segundo Kissin (2010), de 1960 a 2009, foram introduzidos no mercado cinquenta e nove fármacos identificados como analgésicos, os quais ainda permanecem em uso. A morfina e a aspirina são, há mais de um século, os analgésicos mais utilizados para o tratamento da dor, e continuam a dominar as publicações em revistas biomédicas. Seus efeitos adversos e a ineficácia em alguns tipos de dor são os principais fatores que impulsionam até hoje a pesquisa e o desenvolvimento de novos analgésicos.

O envolvimento do receptor TRPV1, um dos membros da superfamília dos TRPs, em diversas doenças já foi descrito, sendo que o seu principal foco de estudo atualmente é em patologias dolorosas (SCHUMACHER, 2010). Assim, diversas evidências levam a crer que o desenvolvimento de fármacos que possam agir como antagonistas ou agonistas do receptor TRPV1 em humanos possam ser utilizados em diversos tipos de síndromes dolorosas (Levine e Alessandrini-Haser et al., 2007; Patapoutian et al., 2009; Wong e Gavva, 2010).



Os agonistas do receptor TRPV1 causam analgesia por uma série de mecanismos propostos como desensibilização, pela disfunção do nociceptor, depleção de neuropeptídeos, e destruição dos terminais simpáticos que expressam o TRPV1 (Schumacher et al., 2010). Devido a isso, a aplicação de um agonista deste receptor, como a capsaicina, molécula presente principalmente na pimenta vermelha, causa desensibilização dos canais TRPV1 ocasionando diminuição da nocicepção em modelos animais (SZALLASI e BLUMBERG, 1999) e em humanos (KNOTKOVA et al., 2008).

O creme de capsaicina a 0,75% aplicado três ou quatro vezes ao dia durante seis semanas, reduz a dor da nevralgia pós-herpética. Todavia, a queimação e a sensação de agulhas furando, termo este definido pelos os usuários, no momento da aplicação e a necessidade de um tratamento frequente podem diminuir a aceitação do paciente a esta modalidade de tratamento. Por isso, recentemente, pesquisadores buscam combinar a capsaicina com um anestésico local para tentar evitar os efeitos adversos do creme e, conseqüentemente, aumentar adesão do paciente ao tratamento (SHUMACHER, 2010).

Além dos agonistas, os antagonistas dos receptores TRPV1 são eficientes na diminuição da nocicepção em modelos animais relacionados a diversos tipos de estímulos dolorosos como a inflamação, a osteoartrite, e a neuropatia (GAVVA et al, 2005; RAMMI et al., 2006). Os antagonistas com capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica apresentaram melhor perfil anti-nociceptivo quando comparado aos análogos que agem apenas periféricamente, assim a expressão do TRPV1 em estrutura supra-espinal parece ser importante neste efeito. (CUI et al, 2006).

Desta forma, tantos agonistas como antagonistas dos receptores TRPV1 têm sido investigados para o tratamento de diversas patologias dolorosas (WONG e GAVVA, 2009). Entretanto, testes em humanos e animais mostraram que os antagonistas TRPV1 são capazes de aumentar a temperatura corporal, sendo este o principal efeito adverso observado após testes clínicos com estes compostos (RAMANOVSKY, 2009). Então, compostos que possam agir como antagonistas dos receptores TRPV1 e diminuir a nocicepção em modelos animais, bem como não levarem ao desenvolvimento de hipertermia, parecem serem bons protótipos de novas drogas analgésicas.

## **1.5- Histórico dos TRPs**

A primeira descoberta relativa à superfamília TRP ocorreu em 1969 quando Cosens e Manning identificaram uma variedade mutante espontânea de *Drosophila melanogaster*. Devido a seu fenótipo comportamental, estas ficavam cegas quando colocadas sobre intensa iluminação. Analisando seu sistema visual, foi observado que a mosca com fenótipo mutante apresentava respostas no eletroretinograma transitórias à estimulação luminosa intensa e prolongada, enquanto que o fenótipo normal apresentava uma resposta contínua. Assim, a denominação de receptor de potencial transitório (TRP) foi designada ao fotoreceptor desta variante mutante devido à resposta transitória a partir de estímulo com luz intensa (MINKE et al., 1975). Posteriormente, TRP foi a nomenclatura adotada para designar a superfamília de canais iônicos de potencial transitório (MONTPELL et al., 2002).

Em 1985, Montell e colaboradores isolaram pela primeira vez a porção de DNA que continha o gene *trp*, e após, este gene foi clonado e sequenciado, assim a proteína relacionada ao gene *trp* foi descrita como contendo 1275 aminoácidos e seis segmentos transmembrana (MONTPELL E RUBIN, 1989; WONG et al., 1989).

É descrito que além do receptor TRP outra proteína designada como TRP-like (TRPL) também é importante para a detecção do estímulo luminoso e é encontrada no sistema visual da espécie *Drosophila*. Este receptor TRPL possui homologia com o canal TRP, e apresenta dois locais de ligação para a calmodulina na região carboxi terminal (PHILLIPS et al., 1992).

A primeira descrição de que proteínas relacionadas à família TRP poderiam ser encontradas em sistemas biológicos diferentes dos encontrados em fotoreceptores da espécie *Drosophila* foi no estudo de Petersen e colaboradores (1995), no qual foram identificadas sequências parciais homólogas à proteína TRP em oócitos de *Xenopus* e também em cérebro camundongos. Posteriormente, a sequência completa de uma proteína homóloga ao TRP foi identificada em humanos, e este foi denominado TRPC1 (canônico) (WES et al., 1995; ZHU et al., 1995). Subsequentemente, diversos grupos de pesquisa clonaram e sequenciaram diversas outras subfamílias dos canais TRP, independente do receptor TRP e TRPL observado na *Drosophila*.

## **1.6- A Família dos TRPs**

A família de receptores de potencial transitório (TRP) diferencia-se de outros grupos de canais de íons pela seletividade de íons, modos de ativação e função fisiológica. Baseado na sequência de aminoácidos, os membros da família TRP são classificadas em seis distintas subfamílias; TRPC (Canônico), TRPV (Vanilóide), TRPM (Melastatina), TRPP (Polistina), TRPML (Mucolipina) e TRPA (Anquirina). Os membros da superfamília TRP compartilham de características comuns de seis domínios transmembrana, pequenas variações nas sequências de aminoácidos e a permeabilidade a cátions. Além disso, as regiões N- e C-terminal são voltadas para o meio intracelular e os domínios transmembrana em conjunto formam um poro entre o domínio 5 e 6, por onde ocorre o influxo intracelular de íons (CLAPHAM, 2003; SCHAEFER 2005; LEVINE e ALESSANDRI-HABER 2007). Embora os canais apresentem similaridade estrutural e na permeabilidade a cátions, os canais TRP são altamente diferenciados uns dos outros, podendo ser ativados de modos variados como por exemplo temperatura (calor ou frio), compostos químicos, osmolaridade, estimulação mecânica, lipídios, luminosidade, estresse oxidativo, ácidos e feromônios. A família TRP possui ampla distribuição tecidual, sendo que a maioria das células do organismo pode expressar ao menos um membro da família (LEVINE e ALESSANDRI-HABER, 2007; WATANABE et al. 2008). Atualmente, muitos outros TRPs têm sido descrito em gânglios da raiz dorsal; TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM8 e TRPA1.

A Família dos TRPs consiste de aproximadamente 30 membros nos mamíferos, 13 em *Drosophila* e 17 em *C. elegans* (MINKE, 2006).

### **1.7- Receptores de Potencial Transitório e dor**

O entendimento dos mecanismos envolvidos na transmissão do processo doloroso tem progredido dramaticamente nos últimos anos, em grande parte devido a um aprimoramento na compreensão dos mecanismos envolvidos na fisiologia das fibras aferentes e no processo de neurotransmissão no corno dorsal da medula espinhal ( FURST, 1999; MILLAN, 1999).

Durante a década passada, várias pesquisas têm revelado que membros da família de canais iônicos TRPs são moléculas fundamentais que detectam estímulos nocivos e transduzem uma ampla diversidade de estímulos químicos e físicos em potenciais de ação nos nociceptores somatossensoriais (Nilius et al., 2007).

O primeiro canal descoberto em neurônios sensoriais de mamíferos foi o Receptor de Potencial Transitório do tipo Vanilóide 1 (TRPV1). Este canal é o receptor para a capsaicina, e também o receptor alvo para o calor nocivo ( $>42^{\circ}\text{C}$ ) (CATERINA et al., 1997). O TRPV1 é encontrado em neurônios sensoriais nociceptivos de diâmetro médio e pequeno (fibras C) (TOMINAGA et al., 1998). Sua expressão em neurônios do gânglio da raiz dorsal, gânglio trigeminal e gânglio nodoso, particularmente em associação com outras fibras aferentes nociceptivas, junto com sua ativação pelo calor, ácido e compostos vanilóides pungentes, fortemente indica seu papel importante na detecção e integração de estímulos nocivos. Análises em camundongos com deleção gênica para o receptor TRPV1 confirmaram que este canal contribui para estímulos químicos e térmicos (CATERINA et al., 2000). Em particular, os camundongos com deleção gênica para o receptor TRPV1 mostraram respostas reduzidas aos estímulos de calor nocivo e completa indiferença à vanilóides pungentes. Portanto, a identificação do TRPV1 foi o maior catalisador que lançou os campos da pesquisa de transdução somatossensorial e dor para nível molecular.

O receptor TRP do tipo melastatina 8 (TRPM8) foi subsequentemente descoberto em 2002. Este receptor está localizado em neurônios sensoriais de diâmetro médio e pequeno dentro dos gânglios trigeminais de raiz dorsal. Recentemente três estudos realizados, independentemente, em camundongos que não expressam o receptor TRPM8 sugerem que este canal está envolvido na transdução de sensações de refrescância e frio não nocivo em neurônios sensoriais de mamíferos (MCKEMY et al., 2002; PEIER et al., 2002; BAUTISTA et al., 2007; DHAKA et al., 2007; COLBURN et al., 2007; STUCKY et al., 2009).

O receptor de potencial transitório relacionado a proteína anquirina do tipo 1 (TRPA1) é o único membro da subfamília das anquirinas encontrado em mamíferos. Originalmente chamado de ANKTM1, o receptor TRPA1 foi identificado cuidadosamente por Story e colaboradores em 2003. Sua estrutura é distinta dos outros canais TRPs por ser o único membro com uma extensa cadeia de anquirinas (14 – 17) no domínio N terminal (CLAPHAM, 2003). Os canais TRPA1 são expressos nos gânglios da raiz dorsal e neurônios trigeminais e em uma subpopulação de nociceptores não-mielinizados que também expressam o receptor TRPV1, sugerindo um importante papel na nocicepção. Sendo assim, este receptor

é ativado por diversos compostos químicos pungentes ou irritantes incluindo aqueles encontrados no óleo de mostarda (alil isotiocianato), óleo de canela (cinamaldeído), gás (acroleína), cebola e alho (alicina) e formalina(formaldeído), sendo que todos eles causam sensação dolorosa, como queimação ou alfinetada (STORY et al., 2003; BANDELL et al., 2004; JORDT et al., 2004; MACPHERSON et al., 2005; BAUTISTA et al., 2006; MCNAMARA et al., 2007). Além disso, os receptores TRPA1 foram descobertos como transdutores naturais para estímulos físicos, como força mecânica e frio nocivo ( $< 17^{\circ}\text{C}$ ) (STORY et al., 2003; COREY et al., 2004). Um suporte indireto para a função termossensitiva do TRPA1 deriva de relatos recentes que animais com deleção gênica para o receptor TRPA1 mostram uma diminuição na hipersensibilidade ao frio, subsequente à ligação de nervos espinhais em ratos (KATSURA et al., 2006) e que o aumento da expressão deste canal em neurônios sensoriais, seguida de lesão e inflamação, contribui para a hipersensibilidade ao frio (OBATA et al., 2005). E, finalmente, estudos usando antagonistas específicos de TRPA1 dão suporte para o entendimento do envolvimento deste canal na hipersensibilidade ao frio e mecânica resultantes de inflamação ou lesão de nervo (PETRUS et al., 2008, da COSTA et al., 2010).

## 2. REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, F. R. C.; OLIVEIRA, F. S. Avaliação de drogas analgésicas de ação central. In: ALMEIDA, R. N. **Psicofarmacologia: fundamentos práticos**, 1ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 17, p. 179-188. 2006
- ALMEIDA, T. F. S.; ROIZENBLATT, E. S. TUFIK. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. **Brain Research**, v.1000, n.1-2, p.40-56. 2004.
- BASBAUM, A.; JESSEL, T. M. The perception of pain. In: KANDEL; SCHWARTZ; JESSEL. **Principles of Neural Science**, 4ª Ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, p. 472-491, 2000.
- BANDELL, M.; STORY, G. M.; HWANG, S.W.; VISWANATH V, EID S.R.; PETRUS M.J.; EARLEY T. J.; PATAPOUTIAN, A. Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. **Neuron**.v. 41, p 57-63, 2004.
- BAUTISTA, D. M.; SIEMENS, J.; GLAZER, J.M.; TSURUDA, P.R.; BASBAUM, A.I.; STUCKY, C.L.; JORDT, S.E.; JULIUS D. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. **Nature** v. 12, p. 4-8. 2006.
- BESSON, P.; PERL, E. R. Responses of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. **Journal of Neurophysiology**, v. 32, p.1025-1043, 1969.
- BOWSHER, D. The lifetime occurrence of herpes zoster and prevalence of postherpetic neuralgia: a retrospective survey in an elderly population. **European Journal Pain**, v. 3, p. 335-342, 1999.
- BRAINER-LIMA, P. T. Opióides e receptores de membrana celular. Revisão atualizada. **Neurobiologia**, v. 4, p. 149-158, 1997.
- CATERINA, M.J.; LEFFLER, A.; MALMBERG, A.B.; MARTIN, W.J.; TRAFTON, J.; PETERSEN-ZEITZ, K.R. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. **Science**, v. 288, p.306-313, 2000.
- CLAPHAM, D. E. TRP channels as cellular sensors. **Nature**.v.534, p. 24-574, 2003.

COREY, D.P.; GARCÍA-AÑOVEROS, J.; HOLT, J.R.; KWAN, K.Y.; LIN, S.Y.; VOLLRATH, M.A.; AMALFITANO, A.; CHEUNG, E.L.; DERFLER, B.H.; DUGGAN, A.; GÉLÉOC, G.S.; GRAY, P.A.; HOFFMAN, M.P. TRPA1 is a candidate for the mechanosensitive transduction channel of vertebrate hair cells. **Nature**. 2004.

CUI, M.; HONORE, P.; ZHONG, C.; GAUVIN, D.; MIKUSA, J.; HERNANDEZ, G.; CHANDRAN, P.; GOMTSYAN, A.; BROWN, B. TRPV1 receptors in the CNS play a key role in broad-spectrum analgesia of TRPV1 antagonists. **J Neurosci**, v.26, p. 65-83, 2006

Da COSTA, D.S.; MEOTTI, F.C.; ANDRADE, E.L.; LEAL, P.C.; MOTTA, E.M.; CALIXTO, J.B. The involvement of the transient receptor potential A1 (TRPA1) in the maintenance of mechanical and cold hyperalgesia in persistent inflammation. **Pain**, v.148, p. 431–437. 2010.

DHAKA ,A.; MURRAY, A.N.; MATHUR, J.; EARLEY, T.J.; PETRUS, M.J.; PATAPOUTIAN A. TRPM8 is required for cold sensation in mice. **Neuron**. v. 54 p.8-37. 2007

DICKENSON, A. H. Spinal cord pharmacology of pain. *British Journal of Anaesthesia*, v. 75, p. 193-200, 1995.

FURST, S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. **Brain Research Bulletin**, v. 48, p. 129-141, 1999.

GALLUZZI, K. E. Managing neuropathic pain. **The Journal of the American Osteopathic Association**, v. 107, n. 10, s. 6, p. 39-48, 2007

GAVVA, N.R.; TAMIR, R. QU, Y.; KLIONSKY, L.; ZHANG, T.J.; IMMKE, D.; WANG, J.; ZHU, D.; VANDERAH, T.W.; PORRECA, F. AMG 9810 [(E)-3-(4-t-butylphenyl)-N-(2,3- dihydrobenzo[b][1,4] dioxin-6-yl)acrylamide], a novel vanilloid receptor 1 (TRPV1) antagonist with antihyperalgesic properties. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 313: p. 44-47, 2005.

GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES, F. S. **Fundamentos de Psicofarmacologia**, 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 2000. 260p. Grubb BD. Peripheral and central mechanisms of pain. **Br J Anaesth**, v. 81, p. 8-11. 1998.

JEFTINIJA, S.; JEFTINIJA, K.; LIU, F.; SKILLING, S. R.; SMULLIN, D. H.; LARSON, A.A. Excitatory amino acids are released from rat primary afferent neurons *in vitro*. **Neuroscience Letters**, v.125, p. 191-194, 1991.

JORDT, S. E.; BAUTISTA, D. M.; CHUANG, H. H.; MCKEMY, D. D.; ZYGMUNT, P. M.; HOGESTATT, E. D.; MENG, I. D. E.; JULIUS, D. Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. **Nature**. v.27, p. 2-5, 2004.

JULIUS, D.; BASBAUM, A. I. Molecular mechanisms of nociception. **Nature**, v. 413, p. 203-210, 2001.

KATSURA, H.; OBATA, K.; MIZUSHIMA, T.; YAMANAKA, H.; KOBAYASHI, K.; DAI, Y.; FUKUOKA, T.; TOKUNAGA, A.; SAKAGAMI, M. E.; NOGUCHI, K. Antisense knock down of TRPA1, but not TRPM8, alleviates cold hyperalgesia after spinal nerve ligation in rats. **Exp Neurol**, v.200, p. 12-23, 2006.

KNOTKOVA, H.; PAPPAGLLO, M; SZALLASI, A.; Capsaicin TRPV1 agonist therapy for pain relief: farewell or revival? **Clin J pain**, v. 24, p. 54-142, 2008.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, p.1-12, 2008.

KISSIN, I. The development of new analgesics over the past 50 Years: a lack of real breakthrough drugs. **Anesthesia and Analgesia**, v. 110, p. 780-789, 2010.

LAWSON, S. N.; CREPPS, B. A.; PERL, E. R. Calcitonin gene related peptide immunoreactivity and afferent receptive properties of dorsal root ganglion neurons in guinea-pigs. **Journal of Physiology**, v. 540, p. 989-1002, 2002.

LAWSON, S. N.; CREPPS, B. A.; PERL, E. R. Relationship of substance p to afferent characteristics of dorsal root ganglion neurons in guinea-pigs. **Journal of Physiology**, v. 505: p. 177-191, 1997.

LEVINE, JD; ALESSANDRINI-HASER, N. TRP channels: target for the relief of pain. **Biochim biophys**, v.1772, p. 989-1003 , 2007



MARQUEZ, J. O. Bases de anatomia e fisiopatologia. **Dor, Diagnóstico & Tratamento**, v. 1, p. 3-10, 2004.

MCKEMY, D.D.; NEUHAUSSER, W.M.; JULIUS, D. Identification of a cold receptor reveals a general role of TRP channels in thermosensation. **Nature**. 2002.

MCNAMARA, C.R.; MANDEL-BREHM, J.; BAUTISTA, D.M.; SIEMENS. TRPA1 mediates formalin-induced pain. **Proc Natl Acad Sci USA** .104(33):13525-30. 2007.

MCPHERSON LJ, GEIERSTANGER BH, VISWANATH V, BANDELL M, EID SR, HWANG S, PATAPOUTIAN A. The pungency of garlic: activation of TRPA1 and TRPV1 in response to allicin. **Curr Biol**, v.15 p.34-39. 2005.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N. (Eds.). Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2.ed. **Seattle, Wash: IASP Press**, 1994.

MERSKY, Y. H. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. **Pain Supplemnt**, v. 3, p.1-226, 1986.

MELZACK, R.; WALL., P. D. Textbook of Pain. 4.ed. Londres: **Churchill Livingstone**, v. 18, 1999.

MILLAN, M. J. The induction of pain: an integrative review. **Progress in Neurobiology**, v. 57, p.1-164, 1999.

MINKE W.U C.; PAK, W.L. Induction of photoreceptor voltage noise in the dark in Drosophila mutant. **Nature**, v. 258: p. 84-87, 1975.

MONTELL, C.; BIRNBAUMER, L. A unified nomenclature for the superfamily of TRP cation channels. **Mol Cell** ,v.9 p. 229–231, 2002

MONTELL, C.; RUBIN, G.M. Molecular characterization of the Drosophila trp locus: aputative integral membrane protein required for phototransduction. **Neuron**, v. 2, p. 23-27. 1989

NILIUŠ, B.; OWSIANIK, G.; VOETS, T.; PETERS, J.A. Transient receptor potential cation channels in disease. **Physiol Rev**, v. 87, p.165-217. 2007.

OBATA, K.; KATSURA, H.; MIZUSHIMA, T.; YAMANAKA, H.; KOBAYASHI, K.. TRPA1 induced in sensory neurons contributes to cold hyperalgesia after inflammation and nerve injury. **J Clin Invest**, v.115, p. 401-408, 2005

PATAPOUTIAN, A.; TATE, S.; WOOLF, C.J. Transient receptor potential channel targeting pain at the source . **Nat Rev drug discov** , v. 8, p. 55-68, 2009

PEIER, A.M.; MOQRICH, A.; HERGARDEN, A.C.; REEVE. A.J.; ANDERSSON, D.A.; STORY, G.M.; EARLEY, T.J.; DRAGONI, I, MCINTYRE, P.; BEVAN, S.; PATAPOUTIAN ,A. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. **Cell**. v.108 p. 5-15. 2002.

PETERSEN, C.C.; BERRIDGE, M.J.; BORGESE, M.F.; BENNETT, D.L. Putative capacitative calcium entry channels: expression of *Drosophila* trp and evidence for the existence of vertebrate homologues. **Biochem** v 311,p 41-44. 1995

PETRUS, M.; PEIER, A.M.; BANDELL, M.; HWANG, S.W.; HUYNH, T. A role of TRPA1 in mechanical hyperalgesia is revealed by pharmacological inhibition. **Mol. Pain**, v.40, p.1–8. 2007.

PLEUVRY, B. J.; LAURETTI, G. R. Biochemical aspects of chronic pain and its relationship to treatment. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 71, p. 313-324, 1996.

PHILLIPS, A.M.; BULL A.; KELLY, L.E. Identification of a *Drosophila* gene encoding a calmodulin- binding protein with homology to the trp phototransduction gene. **Neuron**, v. 8, p .42-48,1992

PINTO, M. S. C. T. A percepção da dor receptores envolvidos. **Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa**, v. 5, p. 253-262, 2000.

RAMI HK.; THOMPSON, M.; STEMP, G.; FELL, S.; JERMAN, J.C.; STEVENS, A.J.; SMART, D. Discovery of SB-705498: a potent, selective and orally bioavailable TRPV1 antagonist suitable for clinical development. **Bioorg Med Chem Lett** , v.16, p. 91-110, 2006

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. **Farmacologia** 6ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 605-848 p

ROMANOVSKY, A.A.; ALMEIDA, M.C.; GARAMI, A.; STEINER, A.A.; NORMAN, M.H.; MORRISON, F. The transient receptor potential anilloid- channel in thermoregulation: a thermosensor it is not. **Pharmacol**, v. 61, p. 71-84 , 2009

SAKATA, R. K.; GOZZANI, J. L. Fisiopatologia da dor. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 51, p. 3-11, 1994.

SCHAEFER, M. Homo-and heteromeric assembly of TRP channel subunits. **Pflugers Arch** v. 45, p.35-42, 2005

SCHUMACHER, M.A.; Transient receptor potential channel in pain and inflammation therapeutic opportunities. **Pain pract** v. 10: p.185-200, 2010

SCHMELZ, M.; PETERSEN, L. J. Neurogenic inflammation in human and rodent skin. **News in Physiological Sciences**, v. 16, p. 33-37, 2001.

SMITH, G. R.; MONSON, R. A.; RAY, D. C. Patients with multiple unexplained symptoms. Their characteristics, functional health, and health care utilization. **Archives of Internal Medicine**, v. 146, p. 69-72, 1986.

STORY, G.M.; PEIER, A.M.; REEVE, A.J.; EID, S.R.; MOSBACHER, J. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. **Cell**. v.112 p.819-29. 2003.

STUCKY, C. L.; E LEWIN, G. R. Isolectin B(4)-positive and -negative nociceptors are functionally distinct. **J Neurosci**. V. 19, p. 497-505, 1999.

SZALLASI, A.; BLUMBERG, P.M. Vanilloid capsaicin receptor and mechanisms **Rev .Pharmacol** ,v. 51, p. 159-212, 1999.

TEIXEIRA, M. J.; FIGUEIRÓ, J. A. B. **Dor: Epidemiologia, Fisiopatologia, Avaliação, Síndromes Dolorosas e Tratamento**. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Jr, p. 406, 2001.

TOMINAGA, M.; CATERINA, M.J.; MALMBERG, A.B.; ROSEN, T.A.; GILBERT, H et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. **Neuron**, v. 21, p. 531-543, 1998.

WALL, P. D.; MELZACK, R. **Textbook of pain**. 4 ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999.

WATANABE, H. M.; MURAKAMI.. TRP channel and cardiovascular disease. **Pharmacol** v. 118 p. 51-337, 2008.

WAY, W. L.; FIELDS, H. L.; SCHUMACHER, M. A. Analgésicos e antagonistas opióides.. **Farmacologia Básica & Clínica**, 8ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, cap. 31, p. 446-462.

WELCH, S. P.; MARTIN, B. R. Analgésicos opióides e não-opióides. In: CRAIG, C.; STITEL, R. E. **Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas**, 6ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, cap. 26, p. 290-308.

WES, P.D.; CHEVESICH, J.; JEROMIN, A.; ROSENBERG, C.; STETTEN, G.; MONTELL, C. TRPC1, a human homolog of a Drosophila store-operated channel. **Proc Natl Acad Sci, U S A**, v. 92, p. 56-954. 1995

WHO. Guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. **World Health Organization**, p. 1-167. 2012.

WONG, F.; SCHAEFER, E.L.; ROOP, B.C.; LAMENDOLA, J.N. Proper function of the Drosophila trp gene product during pupal development is important for normal visual transduction in the adult. **Neuron**,v 3, p 81-94,1989

WONG, G.Y.; GAVVA, N.R. Therapeutic potential of vanilloid receptor TRPV1 agonists and antagonists as analgesics: Recent advances and setbacks. **Brain**, v 60, p 77-267, 2009

WOOLF, C. J.; MANNION, R. J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. **The Lancet**, v. 353, p. 1959-1964, 1999.

ZHU, X.; CHU, P.B.; PEYTON, M.; BIRNBAUMER, L. Molecular cloning of a widely expressed human homologue for the *Drosophila* trp gene. **FEBS Lett** , v. 373, p. 98-193,1995.

### 3. ARTIGO DE REVISÃO

#### **Relação dos canais iônicos receptores de potencial transitório (TRP) e a dor: uma revisão.**

##### **Resumo**

Os estímulos ambientais externos ou internos que constantemente bombardeiam os organismos são detectados por complexos sistemas sensoriais fisiológicos. A dor resulta de vários eventos fisiológicos e pode ser dividida em aguda e crônica, inflamatória e neuropática. Nos últimos anos, vários estudos foram realizados buscando a descoberta de novas alternativas terapêuticas para o tratamento da dor. Neste cenário se inserem os trabalhos com os canais receptores de potencial transitório (TRPs). Os TRPs são canais de cátions não seletivos, permeáveis ao  $\text{Ca}^{2+}$  e têm participação fundamental nos complexos mecanismos de quase todas as respostas sensoriais. Pertencem a uma superfamília complexa e multifuncional. Nos mamíferos, a superfamília TRP compreende seis subfamílias conhecidas como canais iônicos TRPC (canônica), TRPV (vaniloide), TRPM (melastatina), TRPML (mucolipina), TRPP (policistina) e TRPA (ANKTM1). Estudos utilizando clonagem molecular têm destacado principalmente os canais TRPV1, TRPA1, TRPV4 e TRPM8 no envolvimento da dor. A precisa regulação da expressão, localização e função dos TRPs é fundamental para seu papel sensorial nos terminais nociceptores, particularmente durante o processo inflamatório, onde contribuem para hipersensibilidade à dor por sofrerem aumento na sua expressão e estimulação. Portanto, a inibição específica e seletiva da atividade dos canais TRPs são alvos potenciais para novas terapias no alívio dos processos nociceptivos.

**Palavras-chave:** Dor, TRP,  $\text{Ca}^{2+}$ .

## 1. Introdução

Os estímulos ambientais externos ou internos que constantemente bombardeiam os organismos são detectados por complexos sistemas sensoriais fisiológicos. As alterações de temperatura, a exposição a fótons e prótons, as deformações mecânicas, o contato com substâncias químicas extrínsecas ou intrínsecas podem ser potencialmente perigosos (WANG; WOOLF, 2005). É fundamental que o organismo consiga diferenciar os estímulos nocivos dos inócuos. Os primeiros provocam lesões tissulares, acompanhadas de sensações desagradáveis, como por exemplo, a dor. Essa resposta protetora possibilita a redução do contato com o agente lesivo. A sensibilidade à dor é intensificada pela inflamação ou injúria tissular, de forma que o contato com o tecido lesado seja minimizado até que ocorra a cicatrização (WANG; WOOLF, 2005).

A dor aguda resulta de vários eventos fisiológicos, desencadeados imediatamente após uma injúria tecidual. A dor crônica ocorre, em circunstâncias patológicas, mesmo após o desaparecimento dos eventos causais (CAMPRUBÍ-ROBLES; FERRER-MONTIEL; PLANELLS-CASES, 2010). É provocada por estímulos discretos ou não nocivos e pode ser classificada como: inflamatória, na qual há inflamação ou injúria de tecido e/ou víscera; e neuropática, com lesão ou disfunção do sistema nervoso.

De acordo com a natureza da injúria, o estímulo doloroso pode ser classificado, como térmico, mecânico ou polimodal (misto), surgindo por sensibilização periférica e/ou central. A sensibilização periférica ocorre por aumento da excitabilidade de fibras de alto limiar (C e A $\delta$ , das células dos gânglios da raiz dorsal, trigeminal ou gânglio nodoso), sendo um fenômeno transitório e permanece restrito à área da injúria. A sensibilização central é dependente do uso e atividade, aumentando a eficácia sináptica nociceptiva e a responsividade de neurônios do corno dorsal (CAMPRUBÍ-ROBLES; FERRER-MONTIEL; PLANELLS-CASES, 2010).

Nas últimas décadas, numerosas pesquisas têm tentado explicar os mecanismos implicados na percepção da dor e de outras sensações normais. Pesquisas pré-clínicas, em modelos animais, revelaram muitos fatores, vias e mecanismos associados ao desenvolvimento e manutenção de sensibilidade semelhante à dor patológica. Foram descritas alterações da função neuronal,

induzidas por injúria, mudanças no funcionamento do neurônio periférico e no processamento neuronal dentro da medula espinal (WOOLF, 1983). Todos esses avanços, entretanto, ainda não repercutiram de forma significativa na prática médica. Assim, poucos novos fármacos foram disponibilizados para o tratamento da dor nos últimos anos, a exemplo da gabapentina e os inibidores da cicloxigenase 2 (COX-2). No entanto, atualmente, a terapia ainda se baseia na utilização de opióides e anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Outros agentes terapêuticos poderão advir a partir das pesquisas no campo da biologia molecular, que, nos últimos 20 anos, identificaram proteínas receptoras para substâncias algogênicas. Dentre elas, os canais receptores de potencial transitório (TRP) surgem como alvos promissores para fármacos com mecanismos diferentes dos atualmente utilizados (SZALLASI et al., 2007; CORTRIGHT; KRAUSE; BROOM, 2007).

O primeiro passo para a identificação dos canais TRPs de mamíferos veio do estudo de fotorreceptores em *Drosophila* (MINKE, 1975). O alto interesse nos TRPs apareceu apenas após sua clonagem e sequenciamento por Montell e Rubin (1989). Estudos eletrofisiológicos com *patch clamp* por Hardie e Minke (1992) e análise de sequências de proteínas por Kelly et al. (1992) forneceram evidências concretas de que os TRPs são provavelmente canais de cátions não seletivos permeáveis ao  $\text{Ca}^{2+}$ . A identificação dos TRPs de *Drosophila* como um canal permeável ao  $\text{Ca}^{2+}$  mediado por fosfoinosítídeos (DEVARY et al., 1987; BLOOMQUIST et al., 1988; HARDIE; MINKE, 1993) aumentou o interesse das investigações da sinalização do  $\text{Ca}^{2+}$  nos TRPs, levando à descoberta de homólogos nos mamíferos (WES et al., 1995; ZHU et al., 1995; ZHU et al., 1996). Estudos independentes em vários mecanismos biológicos finalmente revelaram a superfamília TRP (MINKE; COOK, 2002; CLAPHAM, 2003; MONTELL, 2005; NILIUS; VOETS, 2005; PEDERSEN; OWSIANIK; NILIUS, 2005; VOETS et al., 2005).

Partindo desses aspectos, torna-se de suma importância um levantamento bibliográfico da relação dos canais iônicos receptores de potencial transitório (TRP) e a dor, visando uma coletânea de informações que sirvam como suporte para profissionais da área, assim como um meio de pesquisa para estudantes interessados.



. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo produzir um artigo de revisão sobre relação dos canais iônicos receptores de potencial transitório (TRP) e a dor.

## **2. Metodologia**

As informações bibliográficas sobre relação dos canais iônicos receptores de potencial transitório (TRP) e a dor foram feitas pela busca eletrônica utilizando bancos de dados Medline/PubMed, Scielo, Scirus, Wiley Online Library e Science Direct, incluindo trabalhos publicados em revistas indexadas, capítulos de livros, teses, dissertações e trabalho de conclusão de curso. Os descritores utilizados para a busca foram dor, receptores TRPs e fisiologia da dor, assim como suas respectivas traduções para o inglês.

## **3. Superfamília dos TRPs**

Os canais iônicos TRPs têm participação fundamental nos complexos mecanismos de quase todas as respostas sensoriais. Pertencem a uma superfamília complexa e multifuncional. São numerosos, ubíquos ou expressos de forma específica em células excitáveis ou não-excitáveis (MORAN, 2004, VOETS; NILIUS, 2003., MINKE, 2002). Têm propriedades biofísicas diversas e mecanismos de comporta, estando envolvidos na iniciação do sinal sensorial da dor.

Os canais TRPs formam uma nova família de canais de cátions consistindo de aproximadamente 30 membros nos mamíferos, 13 em *Drosophila* e 17 em *C. elegans* (MINKE, 2006). Em mamíferos, cerca de 28 genes codificam as subunidades do canal iônico TRP (JIANG; GAMPER; BEECH, 2011). A superfamília TRP dos mamíferos compreende seis subfamílias conhecidas como canais iônicos TRPC (canônica), TRPV (vaniloide), TRPM (melastatina), TRPML (mucolipina), TRPP (policistina) e TRPA (ANKTM1) (CLAPHAM et al., 2003; CLAPHAM, 2003; MORAN et al., 2004; PADINJAT; ANDREWS, 2004), havendo homologia estrutural entre eles. Todos possuem um domínio em comum, com seis segmentos (S1 – S6) transmembranares (TM) com a região do poro entre o quinto (S5) e o sexto (S6) segmento TM, e o quarto (S4) segmento TM sendo o sensor de voltagem, estando todos agrupados como tetrâmeros (Figura 1). Ambas as porções N e C terminais dos TRPs são intracelulares (CLAPHAM, 2003). As porções N-terminais de alguns

TRPs (TRPC, TRPV e TRPA) contém de três a seis repetições de anquirina que medeiam a ancoragem ao citoesqueleto e aparentemente interações proteínas-proteínas. As sequências de aminoácidos de toda a família TRP possuem aproximadamente 20 % de homologia, principalmente nos domínios TM. Contudo, dentro de cada família há um alto grau de homologia ao longo de toda sequência (HUANG, 2004). Quando comparados com os estudos envolvendo outros canais iônicos, os estudos relacionados aos canais TRPs ainda estão em fase inicial.

**Figura 1-** Estrutura de uma subunidade que compõe os TRPs  
**Fonte:** adaptado de Dhaka et al. (2009).

Canais TRPs não são apenas essenciais para muitos sistemas sensoriais (VOETS et al., 2005), mas são também componentes cruciais das funções de neurônios, epitélio, sangue e músculo liso. Esses fatos os tornam, importantes alvos para o tratamento de doenças decorrentes do seu mau funcionamento nessas células e para o tratamento da dor inflamatória. Esses canais também são importantes para um número crescente de doenças genéticas devido às mutações em vários tipos de canais TRPs (NILIUS; VOETS; PETERS, 2005).

#### 4. Importância dos canais TRPs na dor

Os TRPs são expressos em neurônios sensoriais e medeiam efeitos bem conhecidos de substâncias algogênicas. O crescente aumento do conhecimento da farmacologia molecular destes canais tem gerado grande interesse em entender seu

papel na dor, em nível molecular. Estudos utilizando clonagem molecular têm destacado principalmente os canais TRPV1, TRPA1, TRPV4 e TRPM8 no tocante a dor (Tabela 1) (CORTRIGHT; KRAUSE; BROOM, 2007).

#### **4.1 Canais TRPV1**

A subfamília TRPV é composta por seis membros nomeados de TRPV1 a TRPV6. Quatro deles (TRPV1 a TRPV4) são canais iônicos do tipo termorreceptores. O membro mais conhecido desta família é o TRPV1, também conhecido como o receptor da capsaicina ou receptores vanilóides (VR1) (GOHAZ, 2005). TRPV1 é altamente expresso em um subconjunto de fibras de neurônios sensoriais chamados nociceptores. Esse local de expressão dos canais justifica a capacidade de agonistas, como a capsaicina, desencadear estímulos nociceptivos em animais. Esses canais podem ser ativados por temperaturas moderadas ( $\geq 43^{\circ}\text{C}$ ) (CORTRIGHT; KRAUSE; BROOM, 2007) e aumento ou diminuição do pH (DHAKA et al., 2009). A ativação do TRPV1 nas fibras sensoriais também libera neuropeptídeos, como a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, causando aumento do fluxo sanguíneo e do edema, quadro este referido como inflamação neurogênica (SZALLASI; BLUMBERG, 1999). Miyamoto et al. (2009) demonstraram que a ação nociceptiva periférica do gás NO é mediada pela ativação dos TRPV1 bem como dos TRPA1. Outro estudo mostrou que a inflamação pancreática aumenta significativamente a expressão e as propriedades funcionais do TRPV1 e TRPA1 (SCHWARTZ et al., 2010). A principal característica do TRPV1 é, como já foi referido, a sua capacidade de integrar os efeitos dos mediadores de vários estímulos nociceptivos e inflamatórios. Ainda, TRPV1 está envolvido na dor induzida por estresse oxidativo (MILLER; ZHANG, 2011). Esta característica, quando combinada com a localização celular do TRPV1, fornece uma base racional para a utilização de antagonistas dos TRPV1 no tratamento da dor (CORTRIGHT; KRAUSE; BROOM, 2007). De fato, inúmeros antagonistas TRPV1 foram relatados como eficazes em uma ampla gama de modelos pré-clínicos de dor (SZALLASI et al., 2007, KRAUSE; CHENARD; CORTRIGHT, 2005). Vários antagonistas TRPV1 estão sendo submetidos a ensaios clínicos de Fase II para o tratamento da dor (SB-705498 e MK2295/NGD 8243) e em breve o primeiro fármaco

com este alvo terapêuticos poderá estar disponível (CORTRIGHT; KRAUSE; BROOM, 2007).

## **4.2 Canais TRPA1**

Os canais TRPA1 são expressos principalmente em um pequeno subconjunto de neurônios DRGs (gânglio da raiz dorsal) e têm sido considerados canais de sensibilidade ao frio nocivo, ativados por temperaturas inferiores a 17 °C, abaixo dos TRPM8 que são os receptores do mentol (McKEMY, 2005; DHAKA; VISWANATH; PATAPOUTIAN, 2006); e por pH alcalino (TOMINAGA, 2010). Contraditoriamente, estudos realizados em 2010 por Knowlton e colaboradores<sup>sl.</sup>, apontam que a sinalização do frio nocivo é exclusiva dos TRPM8 e que os TRPA1 não participariam da dor aguda pelo frio em mamíferos. Os TRPA1 também podem ser ativados por óleo mostarda e nicotina (JIANG; GAMPER; BEECH, 2011). A bradicinina ativa esse canal através da atuação nos receptores B<sub>1</sub> e B<sub>2</sub>, funcionando, potencialmente, como integrador de sinal com o TRPV1 (BANDELL et al., 2004). A expressão dos TRPA1 não se limita aos neurônios DRGs e está presente nos estereocílios das células ciliadas, participando do processo auditivo. Alguns estudos apontam o envolvimento destes canais na audição (COREY et al., 2004). Vários estudos têm apontado a participação dos TRPA1 no mecanismo da dor. Foi demonstrado que TRPA1 e TRPV1 podem contribuir para nocicepção e hiperalgesia muscular, sugerindo que estes canais podem participar do desenvolvimento de patologias relacionadas à dor muscular (RO et al., 2009). A expressão dos TRPA1 é induzida tanto após lesões inflamatórias como após injúria de nervos. Animais com deficiência destes canais apresentaram diminuição da hiperalgesia ao frio, com pouco efeito sobre a hiperalgesia ao calor ou alodinia mecânica (OBATA et al., 2005). Estudos mais recentes, também utilizando engenharia genética, identificaram uma diminuição da hipersensibilidade produzida pela mostarda e bradicinina nos animais que não apresentavam os canais. Enquanto a hipersensibilidade térmica e mecânica mais uma vez não foram modificadas (BAUTISTA et al., 2006, KWAN et al., 2006). Curiosamente, embora alguns estudos tenham apontado a participação dos TRPA1 na detecção do frio, outras pesquisas mostram divergência quanto a esse efeito, pois não se conseguiu correlacionar esses canais aos neurônios sensoriais do frio (JORDT et al., 2004). Portanto, o papel de TRPA1 na sensação de

frio normal permanece controverso e são necessárias mais pesquisas para elucidar a sua função fisiológica em sensores de temperatura. Entretanto, os estudos têm sugerido que na pós-lesão, TRPA1 desempenha um papel na hipersensibilidade ao frio (OBATA et al., 2005; KATSURA et al., 2006) indicando que TRPA1 pode ser um alvo potencialmente importante para tratamento da dor induzida pelo frio.

### **4.3 Canais TRPM8**

O Canal TRPM8 é expresso por uma subpopulação de neurônios sensoriais DRGs e gânglios trigeminais (MCKEMY; NEUHAUSSER; JULIUS, 2002; PEIER et al., 2002).

É um canal ativado por ligante e por temperaturas ligeiramente baixas que geram apenas frio moderado em torno de 26 °C, ocorrendo saturação por volta de 8 °C. Essa faixa de ativação se sobrepõe com os TRPA1, mas se estende a maiores temperaturas (MCKEMY; NEUHAUSSER; JULIUS, 2002). Apesar da sensibilidade a baixas temperaturas dos TRPM8, bloqueadores não conferem nenhuma alteração na hipersensibilidade do nervo induzida pelo frio (KATSURA et al., 2006). Por outro lado, a ativação dos TRPM8 demonstrou produzir analgesia e esse efeito foi revertido por esses bloqueadores (PROUDFOOT, 2006). Tais experimentos sugerem um mecanismo de analgesia com produção de frio diante da ativação dos TRPM8, sendo esse um dos efeitos que ocorrem com o uso do mentol (CORTRIGHT; KRAUSE; BROOM, 2007).

### **4.4 Canais TRPV4**

TRPV4 é um canal que pode ser ativado pelo calor ou por ligante de forma semelhante a outros TRPs. Entre os ligantes que podem ativar esse canal incluem derivados de forbol (WATANABE et al., 2002a), endocanabinóides e metabólitos do ácido araquidônico (WATANABE et al., 2003). Sua temperatura de ativação é acima de 27 °C, sendo inferior à necessária para ativação dos TRPV1 (WATANABE et al., 2002b; GÜLER et al., 2002). Curiosamente, ele também pode ser ativado por modificação da osmolaridade e redução do pH, podendo servir como um integrador entre a mecanossensação e osmorregulação (SUZUKI et al., 2003a; WISSENBACH et al., 2000). Consistente com um papel na osmorregulação, os TRPV4 são expressos nos rins e nos órgãos circunventriculares do SNC (WISSENBACH et al.,

2000; LIEDTKE et al., 2000). Eles também são expressos nos DRGs, gânglios do trigêmeo e terminais mecanossensoriais da pele, bem como nas células ciliadas da cóclea. Na verdade, os estudos identificaram uma função para TRPV4 na audição (SUZUKI et al., 2003a; LIEDTKE et al., 2000; TABUCHI et al., 2005). Estudos com camundongos *knockout* têm demonstrado participação dos TRPV4 na sensibilidade mecânica e a ácidos, enquanto esses animais apresentaram sensibilidade normal ao calor e ao tato (LIEDTKE; FRIEDMAN, 2003, SUZUKI, 2003b). Outros estudos têm apontado para um papel na sensação térmica em condições inflamatórias (TODAKA et al., 2004) e também no meio ambiente (LEE et al, 2005), condizendo com a ativação do canal pela elevação térmica.

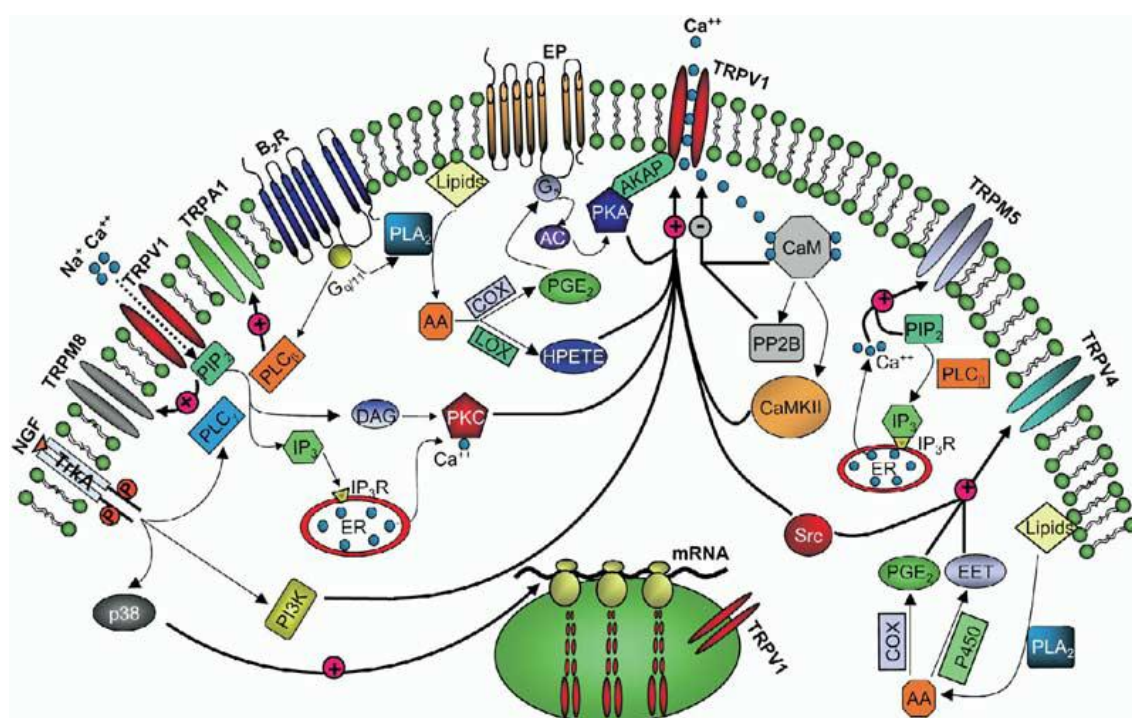
Foi demonstrado por Alessandri-Haber e colaboradores. (2006) que os TRPV4 têm participação na dor inflamatória, porém não participam da sensação dolorosa normal. Portanto, embora exerçam importante função nos tecidos normais, sem lesões, os TRPV4 demonstram ser peça importante na percepção sensorial patológica. Outro achado interessante indica estes canais como chave na neuropatia induzida pela quimioterapia, podendo tornarem-se alvos para combater esse desagradável efeito colateral (CORTRIGHT; KRAUSE; BROOM, 2007).

## **5. Sinalização intracelular na regulação dos TRPs**

Os níveis de expressão de TRPV1 diminuem substancialmente em neurônios nociceptores lesionados após injúria axonal periférica, mas, eles aumentam em neurônios vizinhos não afetados (HUDSON et al., 2001). Um aumento na expressão de TRPV1 ocorre em neurônios sensitivos primários após inflamação periférica e requer o fator de crescimento do nervo (NGF) e ativação de p38 (JI et al., 2002). Além do mais, a ativação da proteína cinase C (PKC) induz rápida expressão de canais TRPV1 na membrana celular, contribuindo para sua sensibilização (MORENILLA-PALAO et al., 2004). O aumento da expressão de TRPV1 para periferia contribui para hipersensibilidade da dor inflamatória (JI et al., 2002).

Na fase precoce da inflamação, a maior sensibilidade à dor deve-se principalmente à liberação local de vários mediadores pelas células inflamatórias. Esses mediadores inflamatórios geralmente não ativam diretamente os nociceptores, mas atuam como sensibilizadores, reduzindo o limiar dos terminais nociceptores periféricos. Entre os principais mediadores inflamatórios estão os prostanóides,

especialmente a prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ), bradicinina e NGF, atuando em receptores EP,  $B_1$  e  $B_2$  (acoplados à proteína G), e receptor catalítico tirosina cinase (TrkA), respectivamente. Suas ações produzem efeitos imediatos na hipersensibilidade dolorosa localmente nos terminais nociceptores, pela fosforilação de TRPV1, bem como dos canais de sódio dependentes de voltagem  $Na_v1.8$ . Fosforilação e defosforilação substancialmente alteram a função do canal iônico TRPV1, o que representa um meio de alterar rapidamente a sensibilidade à dor (WANG; WOOLF, 2005).



**Figura 2** - Esquemas das principais vias de sinalização que regulam os TRPs. (+) representa sensibilização ou ativação; (-) representa dessensibilização.

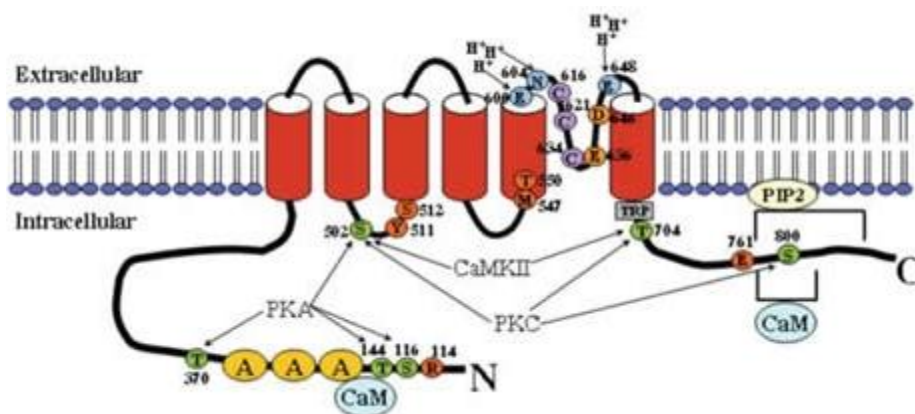
**Fonte:** adaptado de Wang e Woolf ( 2005).

A ativação, via TrkA, da fosfolipase  $C\gamma$  ( $PLC\gamma$ ) hidrolisa o fosfatidilinositol 4,5-bifosfato ( $PIP_2$ ), que atua como um inibidor do canal TRPV1 e sua hidrólise reverte essa inibição (CHUANG et al., 2001). Hidrólise de  $PIP_2$  também libera inositol 1,4,5-trisfosfato ( $IP_3$ ) e diacilglicerol (DAG), que ativa a PKC, fosforilando TRPV1. NGF pode também potencializar TRPV1 por ativação da PI3K ou via cinase II dependente de calmodulina (CaMKII), PKC ou ERK (p38) (ZHUANG et al., 2004). Em outro estudo, nem ERK nem PKC, mas sim a proteína cinase A (PKA) acoplou NGF a TRPV1 (SHU; MENDELL, 2001).

Bradicinina e NGF podem retirar a inibição de TRPV1 pelo PIP<sub>2</sub>, bem como podem ativar PKC para fosforilar TRPV1 e, dessa forma, sensibilizar o receptor (SUGIURA et al., 2002). O receptor B<sub>2</sub> também acopla-se à fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), a qual produz ácido araquidônico (AA), que pode ser convertido a ácido 12-hidroperoxieicosatetraenoico (12-HPETE) pela 12-lipoxigenase (LOX). HPETE ativa TRPV1 (SHIN et al., 2002). A inibição da PLC, PKC, PLA<sub>2</sub> e lipoxigenase reduz a nocicepção periférica induzida pela bradicinina (FERREIRA et al., 2004). Bradicinina também ativa TRPA1 de modo dependente de PLC (BANDELL et al., 2004).

Um outro produto do ácido araquidônico, PGE<sub>2</sub>, é catalisado pela COX-2, o qual é altamente induzido em células inflamatórias. A PGE<sub>2</sub> sensibiliza TRPV1, via PKA (HU et al., 2002) e também sensibiliza TRPV4. A inibição da COX-2 no sítio da inflamação periférica é provavelmente um dos meios pelo qual os inibidores da COX-2 produzem analgesia, embora também haja contribuição de mecanismo de ação central. Ácidos epoxieicosatrienoicos (EET), metabólitos do ácido araquidônico convertidos pelo citocromo P450, ativam diretamente TRPV4 (WATANABE et al., 2003). Uma proteína ancoradora de cinase (AKAP) é requerida para potencialização do TRPV1 pela PKA (RATHEE et al., 2002).

TRPV1 pode ser sensibilizado e dessensibilizado. TRPV1 sensibilizado contribui para dor por hipersensibilidade térmica. Contudo, a aplicação prolongada de capsaicina induz sua dessensibilização levando a analgesia. A dessensibilização do TRPV1 é dependente de Ca<sup>2+</sup> e pode ser mediada pela calmodulina, a qual interage diretamente com o sítio de ligação à calmodulina presente em muitos TRPs (LAMBERS et al., 2004; ROSENBAUM; SIMON, 2007) (Figura 3).



**Figura 3** - Diagrama esquemático de uma subunidade do TRPV1 na bicamada lipídica.  
**Fonte:** Rosenbaum e Simon ( 2007).



Acredita-se que a fosforilação do TRPV1 pela CaMKII é crítica para sua sensibilização e que a desfosforilação pela calcineurina (fosfatase 2B, ou PP2B, uma fosfatase dependente de  $\text{Ca}^{2+}$ ) é necessária para sua dessensibilização (JUNG et al., 2004). Este efeito é contraditório, já que o complexo  $\text{Ca}^{2+}$ /CaM ativa tanto CaMKII quanto PP2B, necessitando de mais estudos para seu esclarecimento.

**Tabela 1-** Principais TRPs presentes em mamíferos

Nome do canal	Distribuição tissular	Modalidade de ativação	Mecanismo regulatório	Bloqueadores
Subfamília TRPV				
TRPV1	DRG, gânglio trigemial, bexiga urinária	T ≥ 43 °C, ácido, capsaicina, resiniferatoxina, éster de forbol, N-araquidônol dopamina, metabolitos do ácido araquidônico, endocanabinóides, 2-aminoetoxidilfenil borato (2-APB)	(+) PKA, PKC, PI3K, p38, Src, PLC, PLA <sub>2</sub> /lipoxigenase, CaMKII, BK, NGF, PGE <sub>2</sub> , ATP, etanol, nicotina, ácido, 2-APB  (-) PIP2, calmodulina, calcineurina, adenosina	Agatoxina 489, capsazepina, vermelho de rutênio
TRPV2	DRG, medula espinal, cérebro, baço, intestino	T ≥ 52 °C, 2-APB, anidrido difenilborônico, IGF-1	(+) translocação pelo IGF-1	Vermelho de rutênio
TRPV3	DRG, gânglio trigemial, medula espinal, cérebro, queratinócitos, língua	T ≥ 30-39 °C, 2-APB, cânfora, eugenol, carvacrol, timol, mentol, cinamaldeído	(+) 2-APB, cânfora	Vermelho de rutênio, difeniltetrahydrofurano
TRPV4	DRG, gânglio trigemial, rins, cérebro, baço, queratinócitos, pulmão, testículos, endotélio, fígado, coração, células ciliadas do ouvido interno	T ≥ 27 °C, hipotonicidade, estímulos mecânicos nocivos, ácido, éster de forbol, endocanabinóides, metabólitos do ácido araquidônico, ácido cítrico,	(+) PLA <sub>2</sub> /CYP450, Src, PGE <sub>2</sub>	Vermelho de rutênio
Subfamília TRPM				
TRPM5	Paladar, intestino delgado, fígado, pulmão	Paladar (doce, amargo)	(+) PLC <sub>β</sub> 2, Ca <sup>2+</sup> intracelular, PIP <sub>2</sub>	pH < 7,0
TRPM8	DRG, prostata, gânglio trigemial	T ≤ 23-28 °C, mentol, icilina, mentol, eucaliptol, geraniol, linalol, hidroxicitronelal	(+) PIP <sub>2</sub>	Capsazepina, 2-APB,
Subfamília TRPA				
TRPA1	DRG, fibroblastos, células ciliadas	T ≤ 17 °C, icilina, canabinóides, óleo de mostarda, bradicinina, estímulos mecânicos (células ciliadas), eugenol, gingerol, salicilato de metila, 2-pentenal,	(+) PLC <sub>β</sub>	Gentamicina, cânfora, mentol, amilorida, vermelho de rutênio e Gd <sup>3+</sup>

Fonte: Wang e Woolf, 2005 e IUPHAR 2011

## 6. Considerações Finais

É crescente o número de descobertas acerca das propriedades dos canais TRPs. Conhecer melhor a estrutura, o funcionamento, localização e a forma de modulação intra e extracelular irá contribuir cada vez mais para o entendimento e utilização destes canais como alvos terapêuticos para novas substâncias analgésicas. Muitos estudos, inclusive clínicos de fase II, já estão sendo desenvolvidos baseados no conhecimento atual destes canais. Além do tratamento para dor, os TRPs podem ser alvos de regulação de outros processos sensoriais, já que estão envolvidos em uma gama de atividades fisiológicas

## 7. Referências

- ALESSANDRI-HABER, N.; DINA, O. A.; JOSEPH, E. K.; REICHLING, D.; LEVINE, J. D. A transient receptor potential vanilloid 4-dependent mechanism of hyperalgesia is engaged by concerted action of inflammatory mediators, **J. Neurosci.**, v. 26, p. 3864–3874, 2006.
- BANDELL, M.; STORY, G. M.; HWANG, S. W.; VISWANATH, V.; EID, S. R.; PETRUS, M. J.; EARLEY, T. J.; PATAPOUTIAN, A. Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin, **Neuron**, v. 41, p. 849–857, 2004.
- BAUTISTA, D. M.; JORDT, S. E.; NIKAI, T.; TSURUDA, P. R.; READ, A. J.; POBLETE, J.; YAMOA, E. N.; BASBAUM, A. I.; JULIUS, D. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents, **Cell**, v. 124, p. 1269–1282, 2006.
- BLOOMQUIST, B. T.; SHORTRIDGE, R. D.; SCHNEUWLY, S.; PERDEW, M.; MONTELL, C.; STELLER, H.; RUBIN, G.; PAK, W. L. Isolation of a putative phospholipase C gene of *Drosophila*, *norpA*, and its role in phototransduction. **Cell**, v. 54, p. 723–733, 1988.
- CAMPRUBÍ-ROBLES, M.; FERRER-MONTIEL, A.; PLANELLAS-CASES, R. Contribution of Ion Channel Trafficking to Nociceptor Sensitization. **The Open Pain Journal**, v. 3, p. 108-116, 2010.

CHUANG, H. H.; PRESCOTT, E. D.; KONG, H.; SHIELDS, S.; JORDT, S. E.; BASBAUM, A. I.; CHAO, M. V.; AND JULIUS, D. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5) P2-mediated inhibition. **Nature**, v.411,p. 957–962, 2001.

CLAPHAM, D. E. TRP channels as cellular sensors. **Nature** v.426 p.517–524. 2003

CLAPHAM, D. E.; MONTELL, C.; SCHULTZ, G.; JULIUS, D.; International Union of Pharmacology. International Union of Pharmacology. XLIII. Compendium of voltage-gated ion channels: transient receptor potential channels. **Pharmacol. Rev.**, v.55,p. 591-596, 2003.

COREY, D. P.; GARCIA-ANOVEROS, J.; HOLT, J. R.; KWAN, K. Y.; LIN, S. Y.; VOLLRATH, M. A.; AMALFITANO, A.; CHEUNG, E. L.; DERFLER, B. H.; DUGGAN, A.; GELEOC, G. S.; GRAY, P. A.; HOFFMAN, M. P.; REHM, H. L.; TAMASAUSKAS, D.; ZHANG, D. S. TRPA1 is a candidate for the mechanosensitive transduction channel of vertebrate hair cells, **Nature**, v.432,p. 723–730, 2004.

CORTRIGHT, D. N.; KRAUSE, J. E.; BROOM, D. C. TRP channels and pain, **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1772 p. 978–988, 2007.

DEVARY, O.; HEICHAL, O.; BLUMENFELD, A.; CASSEL, D.; SUSS, E.; BARASH, S.; RUBINSTEIN, C. T.; MINKE, B.; SELINGER, Z. Coupling of photoexcited rhodopsin to inositol phospholipid hydrolysis in fly photoreceptors. **Proc Natl Acad Sci, USA**; v. 84 p. 6939–6943, 1987.

DHAKA, A.; UZZELL, V.; DUBIN, A. E.; MATHUR, J.; PETRUS, M.; BANDELL, M.; PATAPOUTIAN, A. TRPV1 Is Activated by Both Acidic and Basic pH. **The Journal of Neuroscience**, v.29, p.153–158, 2009.

DHAKA, A.; VISWANATH, V.; PATAPOUTIAN, A. TRP ion channels and temperature sensation, **Annu. Rev. Neurosci.**, v. 29, p. 135–161, 2006.

FERREIRA, J.; DA SILVA, G. L.; AND CALIXTO, J. B. **Br. J. Pharmacol.**, v.141, p. 787–794, 2004.

GOHAZ, O. **The Transient Receptor Potential (TRP) Ion Channels**, 2005.  
Disponível em: <[http:// www.alomone.com](http://www.alomone.com)>. Acesso em: 10 de fev. 2013.

GÜLER, A. D.; LEE, H.; IIDA, T.; SHIMIZU, I.; TOMINAGA, M.; CATERINA, M.;  
Heat-evoked activation of the ion channel, TRPV4, **J. Neurosci.**, v.22,p. 6408–6414,  
2002.

HARDIE, R. C.; MINKE, B. Novel  $\text{Ca}^{2+}$  channels underlying transduction in  
*Drosophila* photoreceptors: implications for phosphoinositide-mediated  $\text{Ca}^{2+}$   
mobilization. **Trends Neurosci**,v. 16p. 371–376, 1993.

HARDIE, R. C.; MINKE, B. The *trp* gene is essential for a light-activated  $\text{Ca}^{2+}$   
channel in *Drosophila* photoreceptors. **Neuron**, v.8, p. 643–651, 1992.

HU, H. J.; BHAVE, G.; GEREAU, R. W. J. Prostaglandin and protein kinase A-  
dependent modulation of vanilloid receptor function by metabotropic glutamate  
receptor 5: potential mechanism for thermal hyperalgesia. **Neurosci.**, v.22, p. 7444–  
7452, 2002.

HUANG, C. L. The Transient Receptor Potential Superfamily of Ion Channels. **J. Am.  
Soc. Nephrol.**, v.15,p. 1690-1699, 2004.

HUDSON, L. J.; BEVAN, S.; WOTHERSPOON, G.; GENTRY, C.; FOX, A.; AND  
WINTER, J. VR1 protein expression increases in undamaged DRG neurons after  
partial nerve injury. **Eur. J. Neurosci.**, v.13,p. 2105–2114, 2001.

JI, R. R.; SAMAD, T. A.; JIN, S. X.; SCHMOLL, R.; AND WOOLF, C. J. p38 MAPK  
activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1  
levels and maintains heat hyperalgesia. **Neuron**, v.36,p. 57–68, 2002.

JIANG, L. H.; GAMPER, N.; BEECH, D. J. Properties and Therapeutic Potential of  
Transient Receptor Potential Channels with Putative Roles in Adversity: Focus on  
TRPC5, TRPM2 and TRPA1. **Curr Drug Targets**. Feb 3, 2011.

JORDT, S. E.; BAUTISTA, D. M.; CHUANG, H. H.; MCKEMY, D. D.; ZYGMUNT, P.  
M.; HÖGESTÄTT, E. D.; MENG, I. D.; JULIUS, D. Mustard oils and cannabinoids

excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1, **Nature**, v. 427,p. 260–265, 2004.

JUNG, J.; SHIN, J. S.; LEE, S. Y.; HWANG, S. W.; KOO, J.; CHO, H.; OH, U. Phosphorylation of vanilloid receptor 1 by  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulindependent kinase II regulates its vanilloid binding. **J. Biol. Chem.**,v. 279,p.7048-7054, 2004.

KATSURA, H.; OBATA, K.; MIZUSHIMA, T.; YAMANAKA, H.; KOBAYASHI, K.; DAI, Y.; FUKUOKA, T.; TOKUNAGA, A.; SAKAGAMI, M.; NOGUCHI, K. Antisense knock down of TRPA1, but not TRPM8, alleviates cold hyperalgesia after spinal nerve ligation in rats, **Exp. Neurol.**, v. 200, p. 112–123, 2006.

KNOWLTON, W. M.; BIFOLCK-FISHER, A.; BAUTISTA, D. M.; MCKEMY, D. D. TRPM8, but not TRPA1, is required for neural and behavioral responses to acute noxious cold temperatures and cold-mimetics in vivo. **PAIN**, v.150 p. 40-50, 2010.

KRAUSE, J. E.; CHENARD, B. L.; CORTRIGHT, D. N. Transient receptor potential ion channels as targets for the discovery of pain therapeutics, **Curr. Opin. Investig. Drugs**, v.6, p. 48–57, 2005.

KWAN, K. Y.; ALLCHORNE, A. J.; VOLLRATH, M. A.; CHRISTENSEN, A. P.; ZHANG, D. S.; WOOLF, C. J.; COREY, D. P. TRPA1 contributes to cold, mechanical, and chemical nociception but is not essential for hair-cell transduction, **Neuron**,v. 50, p. 277–289, 2006.

LAMBERS, T.T.; WEIDEMA, A. F.; NILIUS, B.; HOENDEROP, J. G.; BINDELS, R. J. Regulation of the mouse epithelial  $\text{Ca}^{2+}$  channel TRPV6 by the  $\text{Ca}^{2+}$  sensor calmodulin. **J Biol Chem**, v.279, p. 28855–28861, 2004.

LEE, H.; IIDA, T.; MIZUNO, A.; SUZUKI, M.; CATERINA, M. J. Altered thermal selection behavior in mice lacking transient receptor potential vanilloid 4, **J. Neurosci.**,v. 25, p. 1304–1310, 2005.

LIEDTKE, W.; CHOE, Y.; MARTÍ-RENOM, M. A.; BELL, A. M.; DENIS, C. S.; SALI, A.; HUDSPETH, A. J.; FRIEDMAN, J. M.; HELLER, S. Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor, **Cell**, v.103,p. 525–535, 2000.

LIEDTKE, W.; FRIEDMAN, J. M. Abnormal osmotic regulation in *trpv4*<sup>-/-</sup> mice, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v. 100,p. 13698–13703, 2003.

MCKEMY, D. D. How cold is it? TRPM8 and TRPA1 in the molecular logic of cold sensation, **Mol. Pain**, v.1,p. 16, 2005.

MCKEMY, D. D.; NEUHAUSSER, W. M.; AND JULIUS, D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. **Nature**, v.416,p. 52–58, 2002.

MILLER, B. A.; ZHANG, W. TRP Channels as Mediators of Oxidative Stress. **Adv Exp Med Biol.**, v.44 p.70: 74, 2011.

MINKE, B.; COOK, B. TRP channel proteins and signal transduction. **Physiol Rev**, v. 82 p.429–472, 2002.

MINKE, B. Drosophila mutant with a transducer defect. **Biophys Struct Mech**, v.3, p. 59– 64, 1975.

MINKE, B. TRP channels and Ca<sup>2+</sup> signaling. **Cell Calcium**. V.40, p. 261–275, 2006.

MIYAMOTO, T.; DUBIN, A. E.; PETRUS, M. J.; PATAPOUTIAN, A. TRPV1 and TRPA1 Mediate Peripheral Nitric Oxide-Induced Nociception in Mice. **PLoS ONE** v.4 p.475-480, 2009.

MONTELL, C.; RUBIN, G. M. Molecular characterization of the *Drosophila trp* locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction. **Neuron**, v.2 p.1313–1323, 1989.

MONTELL C. The TRP superfamily of cation channels. **Sci STKE**, 2005.

MORAN, M. M.; XU, H.; CLAPHAM, D. E. TRP ion channels in the nervous system. **Curr. Opin. Neurobiol.**, 14(3):362-9, 2004.

MORENILLA-PALAO, C.; PLANELLS-CASES, R.; GARCIA-SANZ, N.; FERRER-MONTIEL, A. **J. Biol. Chem.**,v. 279, p. 25665–25672, 2004.

NILIUŠ, B.; VOETS, T.; PETERS, J. TRP channels in disease. **Sci STKE**, 2;295, 2005.

OBATA, K.; KATSURA, H.; MIZUSHIMA, T.; YAMANAKA, H.; KOBAYASHI, K.; DAI, Y.; FUKUOKA, T.; TOKUNAGA, A.; TOMINAGA, M.; NOGUCHI, K. TRPA1 induced in sensory neurons contributes to cold hyperalgesia after inflammation and nerve injury. **J. Clin. Invest.**, v. 115, p. 2393–2401, 2005.

PADINJAT, R.; ANDREWS, S. TRP channels at a glance. **J. Cell. Sci.** 117, 5707, 2004.

PEDERSEN, S. F.; OWSIANIK, G.; NILIUŠ, B. TRP channels: an overview. **Cell Calcium**, v.38 p.233–252, 2005.

PEIER, A. M.; MOQRICH, A.; HERGARDEN, A. C.; REEVE, A. J.; ANDERSSON, D. A.; STORY, G. M.; EARLEY, T. J.; DRAGONI, I.; MCINTYRE, P.; BEVAN, S.; PATAPOUTIAN, A. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. **Cell**, v.108, p. 705–715, 2002.

PROUDFOOT, C. J.; GARRY, E. M.; COTTRELL, D. F.; ROSIE, R.; ANDERSON, H.; ROBERTSON, D. C.; FLEETWOOD-WALKER, S. M.; MITCHELL, R. Analgesia mediated by the TRPM8 cold receptor in chronic neuropathic pain. **Curr. Biol.**, v.16, p.1591–1605, 2006.

RATHEE, P. K.; DISTLER, C.; OBREJA, O.; NEUHUBER, W.; WANG, G. K.; WANG, S. Y.; NAU, C.; KRESS, M. PKA/AKAP/VR-1 Module: A Common Link of Gs-Mediated Signaling to Thermal Hyperalgesia. **J. Neurosci.**,v. 22,p. 4740–4745, 2002.

RO, J. Y.; LEE, J. S.; ZHANG, Y. Activation of TRPV1 and TRPA1 leads to muscle nociception and mechanical hyperalgesia. **PAIN**, v.144,p. 270–277, 2009.

ROSENBAUM, T.; SIMON, S. A. TRPV1 Receptors and Signal Transduction. In: LIEDTKE, W. B.; HELLER, S. **TRP Ion Channel Function in Sensory Transduction and Cellular Signaling Cascades**. Boca Raton (FL): CRC Press; 2007. Chapter 5.Frontiers in Neuroscience.



SCHWARTZ, E. S.; CHRISTIANSON, J. A.; CHEN, X.; LA, J. H.; DAVIS, B. M.; ALBERS, K. M.; GEBHART, G. F. Synergistic Role of TRPV1 and TRPA1 in Pancreatic Pain and inflammation. **Gastroenterology**, 2010.

SHIN, J.; CHO, H.; HWANG, S. W.; JUNG, J.; SHIN, C. Y.; LEE, S. Y.; KIM, S. H.; LEE, M. G.; CHOI, Y. H.; KIM, J.; HABER, N. A.; REICHLING, D. B.; KHASAR, S.; LEVINE, J. D.; OH, U. Bradykinin-12-lipoxygenase-VR1 signalling pathway for inflammatory hyperalgesia. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 99, p. 10150-10155, 2002.

SHU, X.; MENDELL, L. M. Acute Sensitization by NGF of the Response of Small-Diameter Sensory Neurons to Capsaicin. **J. Neurophysiol.**, v. 86, p. 2931–2938, 2001.

SUGIURA, T.; TOMINAGA, M.; KATSUYA, H.; MIZUMURA, K. Bradykinin lowers the threshold temperature for heat activation of vanilloid receptor 1. **J. Neurophysiol.**, v. 88, p. 544-548, 2002.

SUZUKI, M.; WATANABE, Y.; OYAMA, Y.; MIZUNO, A.; KUSANO, E.; HIRAO, A.; OOKAWARA, S. Localization of mechanosensitive channel TRPV4 in mouse skin, **Neurosci. Lett.**, v.353, p. 189–192, 2003a.

SUZUKI, M.; MIZUNO, A.; KODAIRA, K.; IMAI, M. Impaired pressure sensation in mice lacking TRPV4. **J. Biol. Chem.**, v.278, p. 22664–22668, 2003b.

SZALLASI, A.; CORTRIGHT, D. N.; BLUM, C. A.; EID, S. R. The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. **Nature Rev. Drug. Disc.**, v. 6, p. 357-372, 2007.

SZALLASI, A.; BLUMBERG, P. M. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms, **pharmacol. Rev.**, v. 51, p. 159–212, 1999.

TABUCHI, K.; SUZUKI, M.; MIZUNO, A.; HARA, A. Hearing impairment in TRPV4 knockout mice. **Neurosci. Lett.**, v.382, p. 304–308, 2005.

TODAKA, H.; TANIGUCHI, J.; SATOH, J.; MIZUNO, A.; SUZUKI, M. Warm temperature-sensitive transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) plays an essential role in thermal hyperalgesia. **J. Biol. Chem.**, v.279, p. 35133–35138, 2004.

TOMINAGA, M. Activation and regulation of nociceptive transient receptor potential (TRP) channels, TRPV1 and TRPA1. **Yakugaku Zasshi**, v. 130 p. 289-94, 2010

VOETS, T.; TALAVERA, K.; OWSIANIK, G.; NILIUS, B. Sensing with TRP channels. **Nat. Chem. Biol.**, v. 1, p.85–92, 2005.

VOETS, T.; NILIUS, B. TRPs make sense. **J. Membrane Biol.**, 192, 1, 2003.

WANG, H.; WOOLF, C. J. Pain TRPs. **Neuron**, v. 46, p. 9–12, 2005.

WATANABE, H.; DAVIS, J. B.; SMART, D.; JERMAN, J. C.; SMITH, G. D.; HAYES, P.; VRIENS, J.; CAIRNS, W.; WISSENBAACH, U.; PRENEN, J.; FLOCKERZI, V.; DROOGMANS, G.; BENHAM, C. D.; NILIUS, B. Activation of TRPV4 channels (hVRL-2/mTRP12) by phorbol derivatives. **J. Biol. Chem.**, v. 277, p. 73–77, 2002a.

WATANABE, H.; VRIENS, J.; SUH, S. H.; BENHAM, C. D.; DROOGMANS, G.; NILIUS, B. Heat-evoked activation of TRPV4 channels in a HEK293 cell expression system and in native mouse aorta endothelial cells. **J. Biol. Chem.**, v. 277, p. 47044–47051, 2002b.

WATANABE, H.; VRIENS, J.; PRENEN, J.; DROOGMANS, G.; VOETS, T.; NILIUS, B. Anandamide and arachidonic acid use epoxyeicosatrienoic acids to activate TRPV4 channels. **Nature**, v. 424, p. 434–438, 2003.

WES, P. D.; CHEVESICH, J.; JEROMIN, A.; ROSENBERG, C.; STETTEN, G.; MONTELL, C. TRPC1, a human homolog of a *Drosophila* store-operated channel. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, p. 929652–9656, 1995.

WISSENBAACH, U.; BÖDDING, M.; FREICHEL, M.; FLOCKERZI, V. Trp12, a novel Trp related protein from kidney. **FEBS Lett.**, v.485, p. 127–134, 2000.

WOOLF, C. J. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity, **Nature**, v.306, p. 686–688, 1983.

ZHU, X.; CHU, P. B.; PEYTON, M.; BIRNBAUMER, L. Molecular cloning of a widely expressed human homologue for the *Drosophila trp* gene. **FEBS Lett.**, v.37, p.3193–198, 1995.

ZHU, X.; JIANG, M.; PEYTON, M.; BOULAY, G.; HURST, R.; STEFANI, E.; BIRNBAUMER, L. TRP, a novel mammalian gene family essential for agonist-activated capacitative Ca<sup>2+</sup> entry. **Cell**, v. 85 p.661–671, 1996.

ZHUANG, Z. Y.; XU, H.; CLAPHAM, D. E.; JI, R. R. Phosphatidylinositol 3-Kinase Activates ERK in Primary Sensory Neurons and Mediates Inflammatory Heat Hyperalgesia through TRPV1 Sensitization. **J. Neurosci.**, v.24, p. 8300–8309, 2004.