

Endovanilóides modulam a dor via RVM em modelo de neuropatia diabética

O bulbo RVM de ratos diabéticos apresenta níveis diminuídos de endovanilóides endógenos do receptor TRPV1. A administração de capsaicina no RVM diminui a resposta nociceptiva comportamental na fase inflamatória da formalina. Isto sugere que

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

O bulbo RVM de ratos diabéticos apresenta níveis diminuídos de endovanilóides endógenos do receptor TRPV1. A administração de capsaicina no RVM diminui a resposta nociceptiva comportamental na fase inflamatória da formalina. Isto sugere que a neuropatia diabética induz alterações plásticas na sinalização de endovanilóides no RVM, indicando que o TRPV1 pode ser um alvo para a modulação da dor em condições de dor crônica.

O bulbo RVM (medula rostroventromedial) de ratos diabéticos apresenta níveis diminuídos de endovanilóides endógenos do receptor TRPV1 como anandamida (AEA), palmioiletanolamida

(PEA) e oleoiletanolamida (OEA). A administração de capsaicina no RVM diminui a resposta nociceptiva comportamental na fase inflamatória da formalina. Isto sugere que a neuropatia diabética induz alterações plásticas na sinalização de endovanilóides no RVM, indicando que o TRPV1 pode ser um alvo para a modulação da dor em condições de dor crônica.

Durante a instalação da dor crônica os circuitos facilitadores e inibidores da via descendente do tronco cerebral proporcionam mecanismos que podem proteger ou promover a cronificação da dor. A via PAG (substância cinzenta periaquedutal)

- RVM desempenha um papel chave no equilíbrio entre inibição e facilitação da dor. No RVM existem duas populações de células que exercem efeitos opostos na modulação da dor: as células OFF (antinociceptivas) e as células ON (pronociceptivas). Um desequilíbrio entre estas populações de células ocorre em modelos de dor crônica. No modelo de diabetes induzido por STZ a atividade espontânea das células OFF está diminuída enquanto que a atividade ON está aumentada, o qual facilita a transmissão nociceptiva na medula espinhal. Os receptores TRPV1 jogam um papel central na transdução da dor. Foram identificados em diferentes estruturas centrais como: córtex somatossensorial e pré-frontal, amígdala, tálamo e também PAG e RVM. A ativação do TRPV1 mediada pela capsaicina no RVM ventrolateral inibe a transmissão da dor pela ativação de células OFF antinociceptivas do RVM.

O presente estudo sugere pela primeira vez que receptores TRPV1 presentes no RVM de ratos diabéticos participam na modulação da dor neuropática diabética; também mostra um aumento da expressão de mRNA para TRPV1 e proteína FAAH (amida hidroxilase de ácidos graxos), assim como uma diminuição dos níveis de ativadores endógenos do TRPV1 e substratos da FAAH no RVM de ratos com diabetes induzido por estreptozotocina (STZ) em comparação com os controle. Estas alterações na sinalização de TRPV1/endovaniloides pode ser devida à hiperalgesia de ratos-STZ, sendo que a administração intra RVM de capsaicina promove a diminuição desta hiperalgesia no teste da formalina em ratos STZ, sem efeitos nos animais controle.

Referência: Silva, M., Martins, D., Charrua, A., Piscitelli, F., Tavares, I., Morgado, C., & Di Marzo, V. (2016). Endovanilloid control of pain modulation by the rostroventromedial medulla in an animal model of diabetic neuropathy. *Neuropharmacology*, 107, 49-57.

Alerta submetido em 19/04/2016 e aceito em 28/04/2016.