

Resumo

A regulação da pressão arterial e da dor é feita por redes neuronais complexas que envolvem diversas áreas do sistema nervoso central. A associação entre os sistemas de controlo central cardiovascular e nociceptivo foi demonstrada, mas os mecanismos subjacentes a esta interacção funcional permanecem desconhecidos. O bolbo raquidiano ventrolateral caudal (CVLM) e o núcleo do tracto solitário (NTS) foram avaliados como possíveis substratos anatómicos na interacção entre pressão arterial e dor, uma vez que ambos os núcleos têm papéis importantes no controlo fisiológico cardiovascular e da nocicepção. A participação do sistema renina-angiotensina e do sistema glutamatérgico no controlo cardiovascular e nociceptivo é bem conhecida. Consequentemente, avaliou-se o papel da angiotensina II e dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) como mediadores da associação em estudo.

Na primeira parte deste trabalho, foram testados os efeitos nociceptivos e cardiovasculares da administração de angiotensina II no CVLM. Não foram observadas diferenças entre os efeitos da angiotensina II e de soro fisiológico na pressão arterial. Em modelos de dor inflamatória e aguda térmica verificou-se hiperalgesia causada pela injeção de angiotensina II no CVLM, que foi prevenida pela administração prévia de losartan, um antagonista dos receptores AT₁. A segunda parte do presente trabalho mostrou que o grupo celular noradrenérgico A₅ da ponte é um núcleo de ligação para a transmissão descendente da hiperalgesia reportada no primeiro estudo, uma vez que a destruição parcial da população neuronal noradrenérgica do A₅, por injeção no CVLM da neurotoxina selectiva anti-dopamina β-hidroxilase, preveniu a hiperalgesia. Foi observado que os neurónios do CVLM que exprimem receptores AT₁ projectam para o

grupo A₅, evidenciando-se o circuito sináptico que medeia a resposta nociceptiva à injeção de angiotensina II no CVLM. Na terceira parte, pretendeu-se modular a expressão da subunidade NR1 dos receptores NMDA no NTS por transferência génica mediada por vectores lentivíricos e avaliar as respostas nociceptiva e cardiovascular. A expressão diminuída de NR1 causou hipertensão, hipoalgesia e menor activação neuronal na medula espinhal. A administração do agonista específico NMDA reverteu os efeitos observados na pressão arterial, na dor e na activação de neurónios espinhais. O curso temporal das duas respostas foi distinto, sugerindo circuitos neuronais diferentes na mediação da pressão arterial e da dor a partir do NTS.

O presente trabalho traz nova evidência sobre a importância da angiotensina II na nocicepção, uma vez que este foi o primeiro estudo mostrando hiperalgesia após administração de angiotensina II num componente do sistema supra-espinhal de controlo da dor. Foi demonstrado que o grupo noradrenérgico A₅ da ponte medeia a modulação descendente da transmissão nociceptiva induzida pela angiotensina II no CVLM. O papel integrador dos receptores NMDA localizados no NTS na associação entre pressão arterial e dor foi também evidenciado. Colectivamente, os dados recolhidos nos trabalhos contribuem para o esclarecimento das bases neurobiológicas centrais para a interacção entre a pressão arterial e a dor.