

Desafios na Pesquisa de Dor

A dor, problema de saúde que afeta larga faixa da população, apresenta gastos elevados dispendidos para seu tratamento e controle. Enquanto para determinado grupo de pacientes, métodos e fármacos disponíveis mostram-se eficientes, outros deixam a desejar. A pesquisa básica avançou de forma substancial e forneceu teorias fundamentais para entendimento dos mecanismos dessa situação clínica, tais como neuroplasticidade, teoria do portão ou sensibilização central e periférica. Conceitos nessas áreas foram transferidos para a prática clínica, ainda que com base em dados experimentais, mas que resultaram nos tratamentos polimodais, analgesia preemptiva e melhor compreensão, com conseqüente melhor tratamento dos quadros de dor aguda.

Apesar da descoberta de muitos mecanismos envolvidos no processo doloroso, passíveis de serem controlados pelo uso de fármacos (receptores de adenosina, receptores do glutamato e aspartato, neurocininas e outros), esse conhecimento não resultou na introdução de fármacos novos. Os medicamentos analgésicos em uso são da mesma categoria daqueles já existentes, ou foram incorporados de outras áreas onde já eram conhecidos, como gabapentina, cetamina e clonidina.

A dor clínica difere em muito de outras condições nas quais podem-se medir de forma objetiva os fatores envolvidos. As repercussões do infarto do miocárdio podem ser observadas e avaliadas dessa forma. Esse fato contribuiu de modo significativo para a prevenção da doença e melhora do paciente. Uma série de fármacos e técnicas invasivas para a recuperação da hemodinâmica, com base em resultados fornecidos pelas pesquisas, proporcionou melhor evolução da enfermidade, assegurando ao paciente menos desconforto e aumento da sobrevivência. Já o fator subjetivo, importante componente da dor, observado em humanos, é impossível de ser avaliado em animais de experimentação. Sem mencionar características neuroanatômicas, envolvidas na sensação dolorosa, ausentes, por exemplo, em roedores, modelos para a maioria dos estudos da dor. Mesmo animais geneticamente modificados, cada vez mais utilizados, carecem do aspecto afetivo da dor e suas implicações na informação nociceptiva. Além disso, morbidades com características específicas estão ausentes em modelos experimentais saudáveis. Talvez o desenvolvimento e/ou utilização de modelos portadores de doenças, comuns aos humanos, pudesse ser um dos caminhos na procura de novos tratamentos e fármacos para o controle da dor crônica. Muitos animais, não roedores, como cães de determinadas raças e gatos, podem apresentar doenças semelhantes às humanas. Animais acometidos dessas doenças podem ser modelos úteis no desenvolvimento de novos fármacos e compreensão dos estados clínicos. Os modelos com roedores foram úteis no estudo dos mecanismos da dor, mas muito pouco eficientes no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da dor em humanos. Poderíamos então perguntar: os atuais modelos em roedores, para estudo da dor, são inapropriados ou carecem de validade ou fidelidade para condições clínicas encontradas em humanos? Validade se refere ao fato do modelo escolhido medir de forma convincente ou refletir o que pretende medir. Por exemplo, existe validade nos mode-

los de danos em nervos periféricos induzidos em ratos (ligadura do nervo ciático), usado como padrão no estudo da dor, no desenvolvimento de analgésicos para tratamento da dor neuropática? Os estudos clínicos aleatórios, controlados, de analgésicos em dor neuropática, foram realizados em pacientes sem danos neurológicos periféricos. Estudos de imagem em humanos apontaram para estruturas corticais envolvidas com a percepção consciente da dor. Logo, pode-se deduzir que em animais de laboratório é fundamental quantificar respostas comportamentais sensoriais mediadas pela córtex cerebral. Reflexos, como a retirada da cauda, ou pata, colocadas sobre placa aquecida, podem não ser mediados por estruturas corticais. O tempo, entre a lesão experimental provocada nos animais em experimentação e a posterior análise, é muito mais curto do que as condições clínicas humanas que persistem por vários anos. Mesmo considerando-se as diferenças da duração da vida entre as espécies, a diferença na cronicidade da doença pode ter implicações diferentes nos dois cenários. Diante dessa falta de previsibilidade entre modelos animais de dor, torna-se importante repensar o que pode ser feito para aumentar a validade dos testes e trazer novos subsídios para o tratamento clínico.

A indústria de medicamentos necessita de pesados investimentos. Os custos são elevadíssimos para o desenvolvimento de novos fármacos. Para a indústria é fundamental que os novos produtos tenham sucesso no mercado, produzindo lucros. A palavra de ordem entre os fabricantes é reduzir gastos e aumentar a eficiência. O processo entre pesquisa e comercialização de um novo fármaco pode demorar até 20 anos. Muitos dos efeitos farmacológicos descritos *in vitro* podem não se confirmar *in vivo* e milhares de dólares investidos nas pesquisas foram jogados no lixo. As chances de sucesso em outros mercados, como o da hipertensão arterial ou distúrbios da ereção, são mais atrativos do que o mercado de produtos para combate à dor. Como se pode imaginar, esses fatores também tem sua parcela de impacto na produção de novos fármacos para tratamento clínico dos estados dolorosos.

O futuro dessa área ainda é incerto. Porém uma maior aproximação entre pesquisadores clínicos e pesquisadores no laboratório, com a conseqüente troca de informações, será desejável. Estudos da expressão genética da dor e o desenvolvimento de animais de laboratório geneticamente modificados para estudo dessa condição são vertentes já viáveis que poderão trazer resultados no futuro. O número de artigos enviados e publicados pelos muitos jornais científicos dedicados ao assunto é grande e não há sinais que devam diminuir. Assim, além de prementes, novos campos de pesquisa e novas formas de pensar deverão ser incorporados para que resultem avanços no desenvolvimento de novos fármacos e técnicas no controle da dor clínica.

Mario J Da Conceição, MD, MSc, PhD
Professor de Técnicas Cirúrgicas e Anestésicas
Fundação Universidade de Blumenau – FURB
Editor-Chefe da RBA