

---

**Novos analgésicos: onde estamos errando?****Thiago Mattar Cunha \***

Segundo registros históricos, desde os primórdios da humanidade o homem vem procurando maneiras de controlar a dor. Estudos antropológicos relatam que as primeiras tentativas de controlar a dor consistiam em banhos ou em rituais e uso de amuletos, aos quais, posteriormente, foi acrescentado o uso de plantas com possíveis efeitos analgésicos. Embora muitos avanços tenham ocorrido, o controle da dor constitui, ainda, um desafio para clínicos e pesquisadores. As classes de medicamentos utilizadas para o controle da dor permanecem as mesmas há bastante tempo. Nos últimos 20 anos, os analgésicos que tiveram sucesso foram apenas reformulações das moléculas de opióides, novos inibidores de ciclooxigenase e inibidores da recaptção de aminas, os quais agem em alvos já muito bem caracterizados. Como novidade, poderíamos incluir apenas a pregabalina e a gabapentina enquanto pertencentes a uma nova classe de analgésicos, embora tenham sido desenvolvidas primariamente como drogas anticonvulsivantes.

O avanço no entendimento dos processos biológicos envolvidos na patofisiologia do processo doloroso, principalmente no que diz respeito aos processos de dores crônicas, criou expectativas de um significativo salto qualitativo e quantitativo neste setor, o qual não tem se concretizado. Para agravar a situação, as grandes indústrias farmacêuticas estão abandonando os programas de desenvolvimento de novas drogas analgésicas, alegando inúmeras dificuldades em encontrar formas objetivas de avaliação e custos que não compensam os benefícios. Sendo assim, este editorial do DOL tem por objetivos discutir os principais fatos que contribuem para explicar a falta de novos analgésicos nas prateleiras das farmácias e hospitais e tentar levantar possíveis estratégias para mudar este panorama.

Uma meta-análise, publicada recentemente a partir de um levantamento de 174 estudos clínicos randomizados e controlados que avaliaram o efeito de novos tratamentos para dor neuropática, demonstrou que a maioria dos participantes não apresentava melhoras significativas nos escores de dor e uma parcela significativa dos participantes abandonou o estudo devido a efeitos indesejáveis causados pelas substâncias (Finnerup et al., 2010). Mesmo em estudos clínicos controlados de fase três que tiveram sucesso, a maioria dos indivíduos no final do estudo ainda seriam elegíveis para entrar no mesmo estudo. Onde estaria o problema, uma vez que todas estas substâncias foram testadas e se mostraram efetivas em estudos pré-clínicos? Quem está errando? Cientistas, indústria ou agências regulatórias? Onde estamos errando? Nos estudos pré-clínicos ou nos ensaios clínicos? É hora de mudar a estratégia?

Começamos a discussão pela base, nos estudos pré-clínicos. As hipóteses sobre os mecanismos envolvidos na patofisiologia das dores crônicas em sua maioria são derivadas de estudos em animais experimentais. A caracterização destes mecanismos é fundamental para apontarmos novos alvos no controle da dor. Mas o grande problema é saber se estes modelos experimentais realmente mimetizam os processos dolorosos crônicos que acometem os seres humanos. Só para ter uma idéia do tamanho do problema, dos analgésicos disponíveis no mercado apenas um, ziconotide, teve seu desenvolvimento a partir de estudos experimentais pré-clínicos, isto é, seu uso foi demonstrado primeiramente em modelos animais sem nenhum precedente de uso em humanos como, por exemplo, uso de extratos de produtos naturais e uso popular. Este representante único pode produzir efeitos colaterais intensos e seu uso é limitado a administrações espinais. Esta informação pode até assustar, mas não deve desencorajar os cientistas das ciências básicas e nem mesmo os clínicos da dor. O problema não está só nos modelos. Óbvio que não! Modelos são modelos! Eles são preditivos, ou seja, medicamentos analgésicos que funcionam clinicamente apresentam-se efetivos nestes modelos experimentais. O que pode explicar as

diferenças observadas entre os achados pré-clínicos e clínicos é que, em geral, nos modelos experimentais são considerados apenas aspectos sensoriais da dor. Entretanto, as dores crônicas não são apenas distúrbios sensoriais, mas, sim, experiências que apresentam um contexto emocional importante, que induzem frequentemente ansiedade e depressão, que podem aumentar a percepção da dor. Estes componentes na maioria das vezes são ignorados pelos experimentadores que trabalham com dor. Neste sentido, cresce o consenso que a utilização de modelos naturais de dor e não induzidos em animais experimentais poderia ser uma alternativa interessante para o desenvolvimento de novas drogas.

E os testes clínicos, podem também apresentar problemas? Os principais fatores que poderiam contribuir para a falha nos testes clínicos seriam: a) falham porque a hipótese testada estava incorreta; b) a droga testada não interage com seu alvo no tempo certo ou na dose correta; c) os indivíduos que participam do estudo não foram selecionados de forma correta, d) os desenhos experimentais foram inadequados.

É freqüente a falta de informações sobre a farmacocinética das drogas, bem como sobre a relação entre a farmacocinética/farmacodinâmica. De fato, as diferenças entre os resultados obtidos em modelos experimentais de estudo da farmacocinética/farmacodinâmica podem variar em até 50 vezes em relação aos resultados em seres humanos. Assim, não temos certeza se realmente aquelas doses utilizadas clinicamente estão interagindo com seus alvos de forma adequada. Estudos utilizando tomografias por emissão de pósitrons poderiam ser utilizados para esta confirmação.

Outro ponto que influencia a falha no tratamento da dor crônica é o não entendimento da neurobiologia da dor pelos clínicos, sendo que a maioria trata a dor simplesmente como um sintoma associado a uma patologia primária. Assim sendo o tratamento está relacionado à eliminação da doença de base e o alívio sintomático com o uso, principalmente, de opióides. Essa visão está mudando, e muitos já estão considerando a dor não apenas como um sintoma, mas como a manifestação de um conjunto de anomalias que comprometem a funcionalidade do sistema nervoso, ou seja, uma doença propriamente dita. Aliás, em muitos casos, a doença de base já foi resolvida, embora a dor persista. Precisamos entender a neurobiologia da cronificação do estado doloroso, pois é neste alvo que os novos analgésicos devem ter seus efeitos. Logo teremos consciência que os quadros dolorosos são mais heterogêneos do que imaginávamos, e que os tratamentos deverão, portanto, ser muito mais individualizados.

Logicamente, isso não é interessante para a indústria farmacêutica, já que o gasto para o desenvolvimento de drogas que agem em uma parcela da população é pouco lucrativo. A caracterização de marcadores bioquímicos, genéticos e metabólicos, entretanto, favoreceria o desenvolvimento de terapias mais seletivas para cada tipo de dor. Uma proposta seria o prolongamento do tempo das patentes das indústrias farmacêuticas que teriam um incentivo maior para investir no desenvolvimento dessas substâncias, desde que fossem novas entidades moleculares e com mecanismos de ação distintos daqueles já existentes. Essa idéia já vem sendo discutida pelo governo americano e pode favorecer um deslocamento de recursos da indústria que hoje investe mais de 80% de seus recursos em marketing e muito pouco em desenvolvimento de novas drogas.

Os estudos toxicológicos não são apenas necessários para aprovação de drogas, mas a toxicologia deve ser considerada como uma ciência que proporciona um entendimento profundo da biologia dos alvos farmacológicos e suas inúmeras interações com as novas drogas. Se isto estivesse claro há alguns anos, talvez houvéssimos limitado adequadamente o uso indiscriminado dos inibidores seletivos de COX-2 e, possivelmente, prolongaríamos a vida de muitos indivíduos, que apesar de não apresentarem sangramento gastrointestinal, apresentaram um risco muito maior de eventos cardiovasculares adversos, como infarto do miocárdio. De qualquer maneira, não há como escapar de possíveis efeitos indesejáveis que ficam evidentes somente após muitos anos do uso de certas drogas por

uma grande população de indivíduos, os quais fazem uso de vários medicamentos concomitantes e/ou são acometidos por mais de uma doença. Sendo assim, deveríamos fazer um melhor acompanhamento da utilização destas substâncias através de uma farmacovigilância adequada, o que levaria a uma detecção precoce dos efeitos indesejáveis.

Obviamente, este editorial não tem a intenção de esgotar todos os problemas que prejudicam o desenvolvimento de novos analgésicos. Porém, fica claro que uma mudança de conduta é necessária. Não devemos apenas investir em substâncias que reduzam os sintomas (dor), mas sim procurar entender melhor os mecanismos que levam à cronificação da dor. Assim, criaremos novas bases científicas para desenvolver substâncias que alterem especificamente estes processos.

## Referências

- Finnerup, N.B., Sindrup, S.H. & Jensen, T.S. *The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain*. Pain 150, 573–581 (2010);
- Dolgin E. *Animalgesic effects*. Nat Med. 2010 Nov;16(11):1237-40. Epub 2010 Nov 4;
- Woolf C.J. *Overcoming obstacles to developing new analgesics*. Nat Med. 2010 Nov;16(11):1241-7. Epub 2010 Oct 14;
- Kissin, I. *The development of new analgesics over the past 50 years: a lack of real breakthrough drugs*. Anesth. Analg. 110, 780–789 (2010).

---

\* Professor Doutor do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP