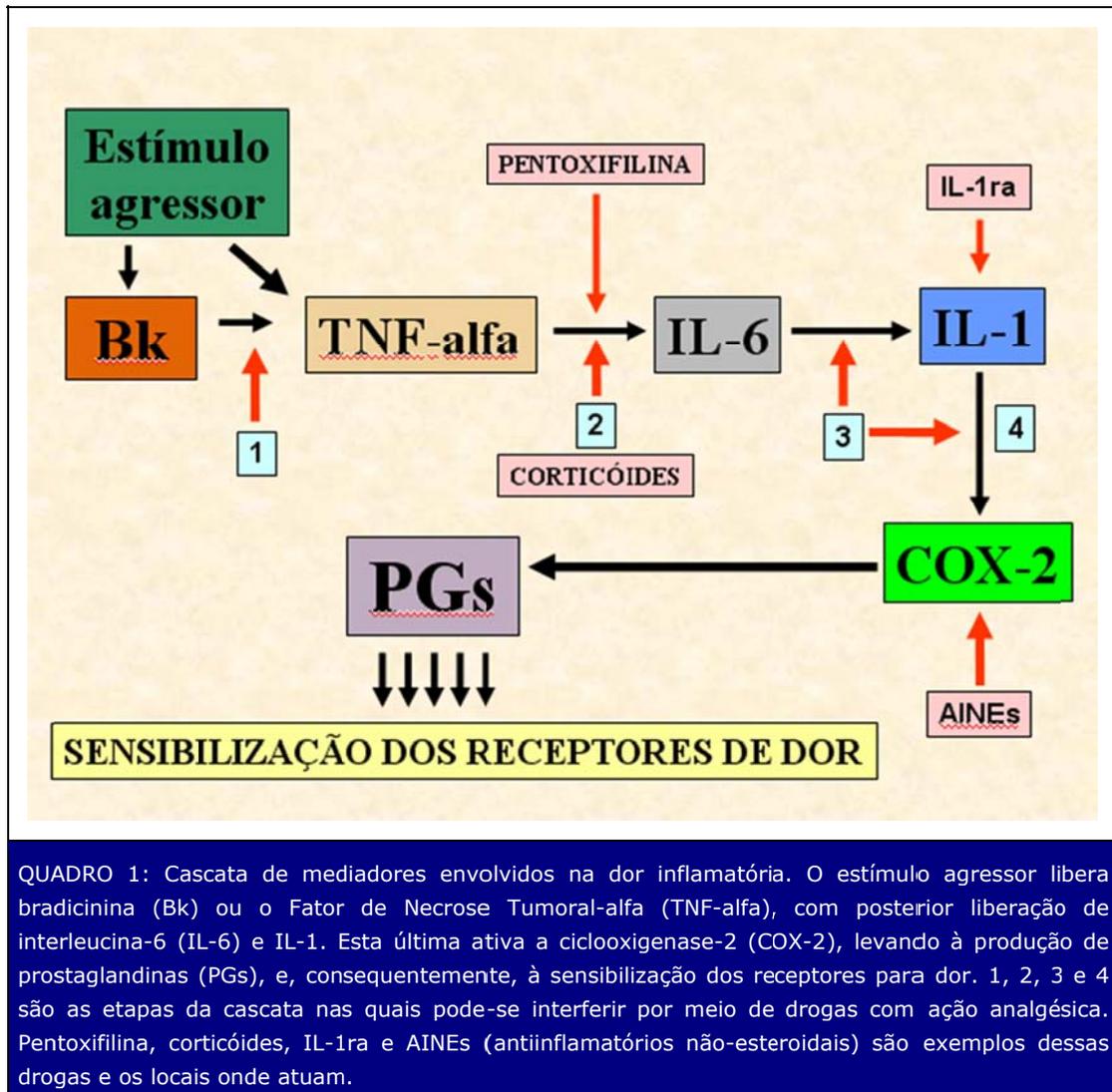

A dor da dengue**Prof. Dr. Sérgio Henrique Ferreira *****Luiz Fernando Ferrari ****

A dengue infecta mais de 100 milhões de pessoas por ano no mundo todo e, apesar de todas as pesquisas em andamento, sua fisiopatologia ainda não é bem conhecida. Mais ainda, pouco se sabe sobre a dor associada à esta doença caracterizada por sintomas como febre, cefaléia intensa, mialgias, artralgias e, geralmente, presença de pequenas pápulas.

De um modo geral, sabe-se que a dor está relacionada ao quadro inflamatório sistêmico e que a origem da palavra “dengoso” vem do jeito no qual os pacientes andam e reclamam quando são tocados. Entretanto, a dengue é uma doença virótica que possui também um componente imunológico, que pode contribuir para o quadro de dor observado. Assim, pesquisas que relacionam esses dois componentes (dor e sistema imunológico) têm mostrado dados muito interessantes acerca desta patologia, atualmente bastante divulgada na mídia devido à epidemia que atinge alguns Estados do Brasil.

Mais interessante ainda é que os livros de imunologia não trazem capítulos específicos sobre dor, muito embora os pacientes procurem o médico justamente porque *têm* dor. Esse fato parece deixar uma “lacuna” de informações quando se procura correlacionar doenças que influenciam o sistema imune (como a própria dengue, por exemplo) e quadros de dor e hiperalgesia apresentados pelos pacientes.

A imunologia adaptativa não ignora o conceito da imunologia inata (diretamente relacionada ao processo inflamatório) de que certos fatores biológicos, em particular algumas citocinas hipernociceptivas, são liberados após um estímulo agressor (no caso, a infecção pelo agente causador da dengue). A “quebra” da homeostasia após a invasão do organismo pelo patógeno induz a liberação, em seqüência, de mediadores que culminará na resposta de defesa (ver quadro 1). Essa seqüência inicia-se com a bradicinina ou diretamente o Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α), que estimularão a liberação de interleucina-6 (IL-6) e, em seguida, IL-1. Esta última será a responsável pela ativação das enzimas ciclooxigenases (COX)-1 e -2, produtoras das prostaglandinas (PGs), que são importantes mediadores de respostas fisiológicas, incluindo o aumento na sensibilidade dolorosa (Ferreira et al, 1993). O fato desta cascata acontecer de maneira “hierárquica” possibilita o desenvolvimento de drogas que atuem em determinadas etapas da mesma, impedindo a liberação dos mediadores posteriores. Por exemplo, a pentoxifilina foi demonstrada inibir a liberação de TNF- α e, conseqüentemente, da IL-1 (Vale et al, 2004), bloqueando a ação dos mediadores liberados em seguida. Do mesmo modo, os corticosteróides também bloqueiam a cascata de mediadores por bloqueio do TNF- α . O antagonista específico de receptores para IL-1, o IL-1ra, bloqueia os passos seguintes à ativação do receptor para IL-1, enquanto a indometacina inibe a produção de PGs por atuar nas COX (Cunha et al, 2000; Ferreira et al, 1978; Ferreira et al, 1978a).



Atualmente, utilizam-se analgésicos e antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) para combater os sintomas da dengue, como os inibidores da COX-2, principalmente os que não têm ação nenhuma sobre a coagulação. Neste sentido, o uso de medicamentos que atuem sobre os passos anteriores à COX pode ser uma boa estratégia de terapia em casos de dengue, pois não afetam as ações fisiológicas das COX constitutivas.

É claro que um estudo clínico com pentoxifilina na dengue é uma investigação que demanda bastante cuidado, pois seu uso pode inibir mecanismos de defesa do paciente, como foi recentemente observado com a utilização de anticorpos anti-TNF, que podem aumentar o risco de desenvolvimento de tuberculose e outras infecções (ver em Divulgação Científica nesta edição). Seu uso, todavia, seria feito em condições hospitalares e por tempo reduzido.

Outro inibidor do TNF que poderia ser testado, embora também somente em ambiente hospitalar, é a talidomida, pois há relatos de ser dotada de alta atividade analgésica (Ribeiro et al, 2000).

Estas são pesquisas que a saúde pública brasileira deveria considerar, pois seriam de grande valor para melhorar a qualidade de vida do grande número de pacientes que têm sofrido com essa doença em nosso país, já que analgesia na dengue constitui um grande problema terapêutico.

Referências

- Cunha JM, Cunha FQ, Poole S, Ferreira SH. *Cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia limited by interleukin-1 receptor antagonist*. Br J Pharmacol. 2000 Jul;130(6):1418-24.
- Ferreira SH, Lorenzetti BB, Correa FM. *Blockade of central and peripheral generation of prostaglandins explains the antialgic effect of aspirin like drugs*. Pol J Pharmacol Pharm. 1978 Mar-Jun;30(2-3):133-40.
- Ferreira SH, Lorenzetti BB, Corrêa FM. *Central and peripheral antialgesic action of aspirin-like drugs*. Eur J Pharmacol. 1978a Dec 15;53(1):39-48.
- Ferreira SH, Lorenzetti BB, Poole S. *Bradykinin initiates cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia*. Br J Pharmacol. 1993 Nov;110(3):1227-31.
- Ribeiro RA, Vale ML, Ferreira SH, Cunha FQ. *Analgesic effect of thalidomide on inflammatory pain*. Eur J Pharmacol. 2000 Mar 10;391(1-2):97-103.
- Vale ML, Benevides VM, Sachs D, Brito GA, da Rocha FA, Poole S, Ferreira SH, Cunha FQ, Ribeiro RA. *Antihyperalgesic effect of pentoxifylline on experimental inflammatory pain*. Br J Pharmacol. 2004 Dec;143(7):833-44. Epub 2004 Nov 1.

* Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP*

** Cirurgião-dentista, Doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP