
A necessidade de desenvolver novos analgésicos e o uso de modelos animais

Fabiola Leslie Antunes Cardoso Mestriner *

O conhecimento sobre os mecanismos da dor está diretamente relacionado ao uso de modelos experimentais animais. Apesar dos avanços nas áreas de neurobiologia molecular e genética que podem ser obtidos em testes com seres humanos, os pesquisadores têm total entendimento que os modelos animais, tanto em ensaios *in vivo* quanto *in vitro*, não podem ser substituídos. Eles são a única alternativa para se estudar alguns fenômenos como a própria dor e drogas analgésicas. Além disso, os experimentos *in vivo* com animais são fundamentais para se determinar a toxicidade, a cinética de distribuição e o potencial deletério associado ao uso de medicamentos.

Entretanto, não há dúvidas de que os métodos de estudo devem ser bem planejados e analisados pelos órgãos competentes – leia-se aqui “Comitês de Ética em Experimentação Animal” –, já que o uso de animais não significa que sejam meras cobaias dispensáveis, mas, sim, ferramentas de benefício no futuro, ou seja, as pesquisas devem ter o objetivo de que os seres humanos e o alívio de seus males estão à frente.

Os modelos animais disponíveis são úteis para a descoberta de novos medicamentos, como, por exemplo, a pregabalina, que mostrou resultados promissores como droga anticonvulsivante em animais. Aprovada em 2004, atualmente este medicamento, comercializado pela Pfizer, está sendo utilizado também para tratamento de dores neuropáticas, além de epilepsia, fibromialgia e ansiedade – possibilidades estas observadas somente após estudos realizados com animais.

Com o desenvolvimento das pesquisas e do conhecimento dos mecanismos celulares e moleculares relacionados à dor, tornou-se necessário e possível distinguir-se a dor fisiológica e patológica em nível molecular. Estruturas que são criticamente envolvidas na dor fisiológica, como os receptores para capsaicina, por exemplo, provavelmente não são vias apropriadas para o tratamento da dor patológica. Isso foi observado utilizando-se modelos animais para pesquisa – já imaginou testar o potencial doloroso de substâncias em seres humanos? Como testar mecanismos de drogas que controlam a dor crônica em pessoas?

Neste sentido, é importante distinguir dor aguda ou fisiológica daquela patológica ou crônica, pois a primeira é extremamente importante para a sobrevivência. Os seres humanos dependem da dor fisiológica “normal” para prevenir possíveis injúrias ao organismo no dia-a-dia, como a que poderia ser causada por encostar-se em uma chapa quente ou água fervendo. A perda da dor fisiológica devido a doenças ou uso inapropriado de analgésicos pode causar lesões no organismo justamente por falta da sensibilidade e conseqüente proteção. Estas afirmações são definidas a partir do conhecimento sobre os mecanismos envolvidos na dor, o que somente foi possível a partir de trabalhos com modelos animais. Assim, como descartar a sua importância? Como substituir todas as respostas por robôs ou ensaios *in vitro*? Lembramos ainda que a possibilidade de desenvolver drogas opióides (analgésicos do tipo da morfina) de ação puramente em tecidos periféricos (portanto sem risco de causar dependência e outros efeitos colaterais indesejados) só foi possível devido à experimentação animal.

Já as dores crônicas ou patológicas representam sofrimento prolongado causado por mudanças que acontecem em longo prazo em estruturas dos tecidos periféricos, espinais e supra-espinais. Ainda, a dor crônica parece compartilhar alguns mecanismos celulares comuns à aprendizagem e memória, embora as vias de sinalização envolvidas neste tipo de dor pareçam ser mais complexas. Apesar de ocorrer alterações em estruturas do sistema nervoso central, a maior parte destas ocorre na medula espinal e regiões periféricas, e modelos eletrofisiológicos preparados em animais ajudam na investigação dos

processos supra-espinais envolvidos na dor crônica. Contudo, tais abordagens eletrofisiológicas em testes *in vivo* e *in vitro* têm sido ignoradas em estudos recentes, já que o uso de camundongos geneticamente modificados tem encorajado pesquisadores a “tomarem atalhos” para chegarem à conclusão de seus estudos.

Novamente, isso mostra a importância do uso de animais na pesquisa.

Estudos comportamentais relacionados à atividade motora ou sensitiva durante a ocorrência de dores neuropáticas procuram determinar o efeito de lesões nervosas sobre as funções motoras. Dessa forma, os modelos animais têm sido usados para demonstrar anormalidades motoras óbvias ao lado da sensibilização sensorial. A necessidade de desenvolvimento de novos modelos animais em camundongos com pouco ou nenhum efeito sobre a atividade motora propiciou que este tipo de dor fosse devidamente avaliado e discutido.

Embora pudéssemos nos estender e comentar diversos modelos experimentais animais e seu emprego na pesquisa, é possível concluirmos que, do ponto de vista do progresso científico, tal prática é necessária, já que não existe a possibilidade de uso de seres humanos em determinados testes. Apesar dos progressos no campo da imageologia, da genética e da biologia molecular, o uso dos modelos animais ainda é importante, porém, desde que devidamente baseados na análise do risco-benefício. Indo além, considerando-se a relevância de medicamentos para pacientes e para a saúde pública, não é difícil entender a necessidade de tais estudos.

Finalmente, dois pontos devem ser encarados com atenção: 1) as pesquisas utilizando animais devem ser conduzidas com responsabilidade, ética e cuidado, e 2) os Comitês de Ética devem ser formados por membros bem informados, conhecedores das metodologias e benefícios proporcionados e que se disponham a, de fato, fiscalizar e cuidar dos trabalhos avaliados.

* Bacharel em Ciências Biológicas Modalidade Médica, Mestre em Ciências Médicas, Biologista do laboratório de Inflamação do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP