
Antagonistas B1/B2: muitos ensaios, poucos resultados efetivos**Dionéia Araldi***

As cininas estão entre os mais potentes mediadores endógenos envolvidos em processos inflamatórios, vasculares e dolorosos. Esses peptídeos, entre os quais se encontram a bradicinina, a calidina e a T-cinina, são gerados durante injúrias e danos teciduais e possuem curta duração. Entretanto, recentes evidências expostas na literatura sugeriram que também podem ser armazenadas em neurônios do sistema nervoso central, onde participariam como neuromediadores de várias funções cerebrais, inclusive no controle da informação nociceptiva. Seus efeitos biológicos ocorrem por ativação de dois receptores acoplados à proteína G, denominados receptores B1 e B2.

Cerca de 25 anos se passaram desde que Regoli e Barabé (1981) sugeriram, pela primeira vez, com base em estudos da relação estrutura-atividade com análogos de cininas, a existência desses dois receptores. Porém, devido ao fato de que os receptores B2 são constitutivamente expressos e amplamente distribuídos na maioria dos tecidos (músculos lisos vasculares e não-vasculares e no coração), os esforços iniciais foram direcionados para a identificação de antagonistas seletivos para este subtipo. Em contraste, os receptores B1, que são proteínas induzíveis, ou seja, raramente presentes sob condições fisiológicas, se tornaram alvo de investigação apenas mais adiante, principalmente em estudos relacionados a processos inflamatórios e nociceptivos periféricos e centrais, condições estas nas quais esse receptor seria expresso.

Estudos recentes têm demonstrado que a bradicinina tem uma importante função na sensibilização central por aumentar a transmissão sináptica em neurônios do corno dorsal na medula espinal. Além disso, foi observado que este mediador apresenta dois efeitos nos neurônios aferentes nociceptivos primários, a estimulação direta e a redução do limiar de ativação (sensibilização / hiperalgesia / hipernocicepção). A estimulação direta seria a capacidade de causar despolarização da membrana dos terminais periféricos dos neurônios sensoriais, induzindo nocicepção. Já a redução do limiar de ativação, resultante de alterações produzidas nas propriedades das proteínas transdutoras, ocorreria de três maneiras: (a) diminuição do limiar de ativação dos canais iônicos por estímulos externos; (b) alteração do limiar e da cinética dos canais de sódio voltagem-dependentes; e (c) redução da atividade dos canais de potássio voltagem-dependentes. Desse modo, a bradicinina seria tanto um potente mediador algésico, promovendo a dor/nocicepção, como um sensibilizador, produzindo hipersensibilidade a estímulos dolorosos.

Essa propriedade de alguns receptores em transduzir diretamente a informação dolorosa a partir de sua ativação não é exclusividade dos receptores B1 e B2. Receptores vanilóides do tipo TRPV1 são conhecidos por participarem do fenômeno de dor manifesta induzida pela aplicação de capsaicina, o princípio ativo da pimenta vermelha. Interessantemente, alguns autores demonstraram a relação entre os receptores para bradicinina e os canais TRPV1, provavelmente devido ao fato de que ambos induzem aumento nos níveis de cálcio intracelular, um fenômeno bastante associado a processos nociceptivos. Além disso, foi mostrado que receptores B2 e receptores para capsaicina são expressos juntos por neurônios nociceptores. Mais ainda, receptores B1, que são *up-regulados* durante a inflamação, também parecem ser encontrados co-localizados com TRPV1 nesses neurônios, o que, segundo alguns estudos, sugeriria ser este subtipo o responsável por muitos dos comportamentos nociceptivos induzidos pela bradicinina.

A ativação de vias intracelulares envolvendo segundos-mensageiros como a enzima fosfolipase A2 (PLA2) também foi verificada participar das ações deflagradas pela ativação de receptores de bradicinina. A ativação da via das lipooxigenases (LOX), atualmente considerada também estar associada à dor inflamatória, seria consequência da ativação desses receptores. Por outro lado, a hipersensibilidade ao calor induzida pela

bradicinina parece, em algumas circunstâncias, ser dependente da via das ciclooxigenases (COX). Assim, o envolvimento de ambas as vias da COX e da LOX seria relacionado à hipernocicepção causada pela bradicinina.

Mais recentemente, a via serotoninérgica também foi descrita como participante do mecanismo de ação da bradicinina, uma vez que alguns estudos mostraram potenciação das correntes iônicas mediadas por receptores 5-HT₃ em neurônios sensoriais após administração de bradicinina.

Em uma análise geral, vários são os mecanismos propostos pelos quais a bradicinina pode induzir sensibilização dos neurônios e redução do limiar de tolerância à dor. Só esses fatos já justificam a importância de pesquisas para desenvolvimento de drogas antagonistas de receptores para bradicinina.

De fato, com relação aos receptores B₁, embora tenham recebido muito menos atenção tanto por acadêmicos como pelas companhias farmacêuticas, o dramático aumento, nos últimos 10 anos, do conhecimento sobre os mecanismos celulares por eles ativados, especialmente devido aos avanços nas técnicas experimentais moleculares, que permitiram a clonagem e seqüenciamento de genes que os codificavam, e à produção de camundongos nocaute para estes receptores, mais uma série de estudos *in vitro* e *in vivo* desenvolvidos, indicaram haver um papel relevante dos B₁ em muitas condições patológicas, tais como asma, artrite, alergia, diabetes e sepse, além de estados de crônicos de dor. Dessa maneira, atualmente a indústria farmacêutica tem apresentado grandes progressos em direção ao desenvolvimento de potentes e seletivos antagonistas B₁ não-peptídicos. Interessantemente, esses antagonistas B₁ não-peptídicos apresentados recentemente possuem um design farmacológico que pode servir como base para a descoberta de novos compostos, principalmente por apresentarem evidentes vantagens sobre os antagonistas peptídicos: são moléculas muito mais simples e, provavelmente, mais resistentes à degradação por enzimas, o que propicia alcançarem concentrações plasmáticas significativas (biodisponibilidade oral). Assim, a identificação de antagonistas não-peptídicos para receptores B₁ potentes e ativos por via oral tem se tornado uma excitante oportunidade para o desenvolvimento de novas entidades químicas com potencial para tratar várias condições dolorosas ou inflamatórias como, por exemplo, dores neuropáticas ou doenças inflamatórias crônicas, que ainda permanecem sem proposta terapêutica adequada. Contudo, uma vez que os ensaios clínicos para tais antagonistas B₁ não são totalmente conclusivos, ainda é muito cedo para prever os potenciais efeitos colaterais resultantes do uso desses compostos por longo tempo. Neste sentido, uma importante lição a ser considerada é a recente retirada do mercado dos inibidores seletivos de COX-2, uma vez que uma eventual descoberta de efeitos deletérios causados por esses antagonistas pode arruinar todos os pretensos benefícios desses que poderiam ser medicamentos extremamente úteis para o controle da dor.

* Bióloga, Mestranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP