
Modelos animais para o estudo da dor: há razões para mantê-los?

Thiago Mattar Cunha*

O uso de animais experimentais é uma das mais importantes ferramentas para se entender o processo da dor, sendo também útil para o desenvolvimento de drogas e terapias para alívio deste importante sintoma associado a várias patologias. A diversidade de modelos experimentais aplicados aos animais mostra a importância do conhecimento sobre os vários tipos de dor, que vem sendo vista não apenas como um sintoma, mas como uma patologia *per se*, principalmente quando se torna persistente ou crônica. Cabe, entretanto, ressaltar que, apesar de sua importância, os testes de dor em animais experimentais também apresentam problemas, desde éticos até filosóficos, além dos de ordem técnica. Neste mês, nosso Editorial do Mês enfocará principalmente os problemas filosóficos, que vão desde a questão básica, que é se *realmente* avaliamos *dor* nos animais, até os problemas com relação às terminologias utilizadas para descrever os eventos relacionados à dor. Na próxima edição, abordaremos o lado ético, que vem sendo discutido em vários países e que, recentemente no Brasil, também está sendo centro de várias questões relacionadas à regulamentação. Desde já salientamos que não é o intuito deste Editorial esgotar todos os fatos acerca dos testes e modelos experimentais de dor em animais. Possivelmente em breve teremos uma sessão em nosso Portal dedicada a este assunto.

Filosoficamente, o primeiro problema que surge é se a dor pode ou não ser monitorada diretamente nos animais. A resposta é não, uma vez que os animais não nos dizem que estão com dor, ou seja, ela só pode ser estimada pela observação das respostas comportamentais dos animais frente a estímulos nociceptivos. No entanto, estas respostas não necessariamente significam que exista *dor*. De fato, não podemos esquecer que a existência de uma reação (comportamento) não é necessariamente a existência de uma sensação. O fato de que animais não apresentam comunicação verbal é sem dúvida um dos maiores obstáculos na investigação da dor. Esta dificuldade possivelmente é a mesma de profissionais como os pediatras, geriatras, psiquiatras, os quais lidam com pacientes incapazes de se expressar verbalmente. Se por um lado, em certas circunstâncias no caso dos animais, temos (pesquisadores) quase absoluta certeza de que estes estão de fato sentindo *dor*, como por exemplo, em testes nos quais o animal apresenta vocalização (teste de vocalização) quando submetido a um estímulo nociceptivo, por outro lado é mais difícil de certificar se o animal está sentindo ou não dor quando ele não manifesta nenhum sinal físico típico ou mesmo um comportamento aversivo. Quem, por exemplo, trabalhando com o teste de contorções abdominais, muito utilizado para se investigar dores viscerais, não se deparou com um camundongo que se encolhe todo e que possivelmente está sentindo dor, mas que não manifesta nenhum comportamento de contorção? Ou, ainda, analisando um rato em qualquer teste de hiperalgesia mecânica (teste de von Frey, por exemplo), em que o rato está com sua pata "super-inflamada", não observa nenhum comportamento de retirada seguida de sacudidas, ou seja, o animal "nem liga" para o estímulo mecânico aplicado à sua pata?

De qualquer forma, quando se leva em conta os comportamentos que os animais apresentam frente a estímulos nociceptivos, o principal fato para se dizer que aquele comportamento é típico de uma reação nociceptiva é que drogas analgésicas utilizadas clinicamente são capazes de alterar estes comportamentos, ou seja, são capazes de reduzi-los. Mas aí nos deparamos com mais um problema que necessita de atenção: as reações monitoradas são quase sempre respostas motoras, que vão desde um simples reflexo espinal até comportamentos mais complexos. Desta forma, drogas que afetam o sistema motor conseqüentemente afetarão os resultados observados nos testes nociceptivos. Apesar de tudo isso, os sinais físicos ainda são muito mais específicos do que, por exemplo, parâmetros bioquímicos (níveis séricos de catecolaminas, corticóides, etc).

Outro problema relacionado aos testes e modelos que usam animais experimentais envolve a nomenclatura criada pelo comitê de taxonomia da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) em 1982. Este problema se refere ao uso indiscriminado do termo “alodinia” por pesquisadores que trabalham com animais experimentais. Simplificadamente, a IASP define alodinia como sendo “dor causada por estímulos que normalmente não causam dor”. Esta simples definição inclui cientistas que trabalham na área de analgésicos e nocicepção a usarem ensaios experimentais (como o teste de filamentos de von Frey) para medir alodinia, assumindo assim que estão quantificando dor neuropática. No entanto, esta simples definição deve ser melhor interpretada, uma vez que alodinia envolve uma *mudança na qualidade da sensação*, ou, ainda, uma *perda da especificidade da modalidade sensorial*, sendo que estímulos táteis ou térmicos de baixa intensidade passam a ser dolorosos. Além disso, uma região que apresenta alodinia, embora dolorosa ao estímulo tátil, é freqüentemente inacessível à estimulação com uma intensidade mais alta. Desta forma, nenhum teste experimental é capaz de detectar alodinia, porém todos detectam a diminuição no limiar nociceptivo dos animais. Nosso grupo de pesquisa tem utilizado o termo “hipernocicepção” para definir esta diminuição no limiar sensorial dos animais experimentais. Assim, quando a diminuição do limiar decorre da lesão de nervos, denominamos *hipernocicepção neuropática*, e, quando decorre de um processo inflamatório, denominamos *hipernocicepção inflamatória*.

Outro fator importante que deveria ser sempre levado em consideração, mas que na maioria das vezes é esquecido, são as bases neurais de cada teste nociceptivo. De fato, estas ainda são pouco compreendidas. Por exemplo, qual tipo de fibra nociceptiva periférica está envolvido nos modelos experimentais térmicos, mecânicos e químicos? Qual a influência do controle espinal em cada um destes modelos? Muitas destas respostas, embora pareçam básicas, ainda não foram obtidas. Contudo, ainda assim, muitas vezes drogas são testadas em diferentes ensaios, os quais, por terem seu mecanismo neural pouco compreendido, podem levar à determinação errônea de seu modo de ação. São questões, de fato, importantes que devem ser levadas em conta.

Encerramos nosso texto salientando que, embora muitos problemas ainda persistam em relação aos modelos e testes que avaliam a dor em animais, temos absoluta certeza de que eles ainda continuam sendo um dos principais fatores responsáveis pelas novas descobertas no campo da terapêutica deste que talvez seja o mais relevante dos sintomas. Mais importante: provavelmente ainda nos levarão a desenvolver novas terapias cada vez mais eficazes para melhorar a qualidade de vida da população.

* Farmacêutico-Bioquímico, Doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP