Editora: Ana Paula Macedo
anapaula.df@dabr.com.br
3214-1195 • 3214-1172 / fax: 3214-1155

Analgésico promissor

Pesquisa indica que uma enzima chamada ALDH2, conhecida pelo papel no **metabolismo do álcool,** também pode ditar a quantidade de dor sentida e produzir uma nova categoria de analgésicos. Entenda como foi feito o estudo que contou com a participação de pesquisadores brasileiros:

MAIS SUSCETÍVEIS
Uma mutação genética presente em 36% dos orientais asiáticos faz com que eles não tenham a enzima ALDH2 em pleno funcionamento. Essa enzima está presente no organismo de diversos animais, inclusive no ser humano, e desempenha um papel importante no metabolismo do álcool

Por esse motivo, alguns orientais asiáticos não metabolizam adequadamente o álcool, **exibindo uma vermelhidão no rosto depois de beber**

Ao mesmo tempo, estudos também indicam que esses mesmos indivíduos têm uma **tolerância mais baixa à dor**

A PESQUISA
Os cientistas desenvolveram em camundongos a mutação na ALDH2 que torna as cobaias mais sensíveis à dor. A ativação dessa enzima **reduziu a sensação de dor** nos camundongos modificados porque ela **removeu aldeídos** do organismo dos bichos

Esses são compostos tóxicos produzidos pelas células sob tensão podem danificar proteínas e estão associadas à sensação de dor e ao câncer

MOLÉCULA RESTAURADORA

Para recuperar a atividade da ALDH2, foi usada **a molécula Alda-1**

Descoberto menos de uma década atrás, a Alda-1 ativa a ALHD2 e **aumenta a capacidade dessa enzima** de limpar aldeídos para fora do corpo

Essa molécula foi usada pelos pesquisadores para **reverter o efeito da mutação** que inibe a produção da enzima ALDH2

Os resultados oferecem evidências de que a ação da Alda-1 pode efetivamente **reduzir a dor sem causar dependência**

Fonte: *Science Translational Medicine*

Anderson Araújo/CB/D.A Press

Molécula trata a dor crônica sem viciar

O efeito foi descoberto por uma cientista do Instituto Butantan. Em testes com ratos, a substância também não causou problemas de sono e estomacais, comuns nos remédios prescritos atualmente

» BRUNA SENSÊVE

A dor é o primeiro sinal de que algo errado acontece com o paciente e também é considerada um dos cinco sinais vitais para a avaliação dele — soma-se à medida da pressão arterial, do pulso, da respiração e da temperatura. Os casos clínicos mais significantes mostram que ela pode atingir status graves, de dor crônica e aguda. A última pode ser muito forte, exigindo a prescrição de analgésicos potentes. Em ambos o casos, porém, há o risco de os efeitos colaterais da medicação usada debilitar o organismo. Uma possível resposta a esse dilema vem de uma pesquisadora brasileira que desenvolve nova estratégia para combater a desconfortante sensação.

A pesquisa, divulgada hoje pela revista científica *Science Translational Medicine*, tem à frente Vanessa Zambelli, do Instituto Butantan, em São Paulo, que trabalhou com a equipe de Daria Mochly-Rosen, professora da Escola de Medicina da Universidade de Stanford, nos Estados Unidos. O trabalho foi iniciado no projeto de doutorado de Zambelli e teve continuidade na universidade norte-americana, onde ela foi bolsista no programa de pós-doutorado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp). A tecnologia foi transferida para o Instituto Butantan, local de finalização da pesquisa.

A chave para o fim da dor está na molécula Alda-1, desenvolvida no laboratório de Mochly-Rosen há alguns anos. Só que os norte-americanos estavam focados no tratamento de problemas cardíacos. "Descobrimos um outro alvo terapêutico em que essa molécula pode atuar", diz Zambelli. Ela explica que uma organela celular chamada mitocôndria, responsável pela produção de energia, tem em seu interior a ALDH2. Essa enzima desempenha como função clássica a metabolização de aldeídos (compostos tóxicos) gerados pelo consumo do álcool.

> **Temos uma molécula que limpa o acúmulo de aldeído (compostos tóxicos) e, em paralelo, acontece a diminuição da dor. Trata-se de uma nova aplicação para a Alda-1, já usada experimentalmente contra o infarto do miocárdio"**
>
> ***Vanessa Zambelli,*** *autora do estudo*

A ALDH2 também metaboliza outros aldeídos tóxicos que surgem quando há inflamações ou doenças. A molécula Alda-1 consegue ativar o funcionamento dessa enzima, fazendo com que ocorra a eliminação desses compostos danosos e que contribuem bastante para a sensação de dor, conforme constatado em pesquisas anteriores. "Temos uma molécula que limpa o acúmulo de aldeído e, em paralelo, acontece a diminuição da dor. Trata-se de uma nova aplicação para a Alda-1, já usada experimentalmente contra o infarto do miocárdio", diz Zambelli. De acordo com a pesquisadora brasileira, é preciso conseguir financiamento para que a pesquisa, até agora feita em animais, comece a ser testada em humanos.

Preliminar

Na opinião do presidente da Sociedade Brasileira para Estudo da Dor, José Tadeu Tesseroli de Siqueira, ainda que experimental, o estudo de Zambelli é bastante promissor. Ele aponta dois fatores importantes da pesquisa. Primeiro, a confirmação de que a molécula é ativa e por uma via diferente à anti-inflamatória clássica. A ausência dos efeitos colaterais percebidos em outros medicamentos prescritos para o tratamento da dor também chama a atenção. "São diferentes dos dos opioides, como sonolência, sedação e até mesmo a adição (capacidade de gerar vício). Nesse sentido, é altamente promissor."

Siqueira ressalta que o trabalho ainda é preliminar e há um longo caminho pela frente. "Mas, sem dúvidas, existe um grande mérito dos pesquisadores em buscar uma nova droga que fuja dos efeitos colaterais que já conhecemos." Ele ressalta que o mecanismo proposto pela cientista do Instituto Butantan também promove o importante efeito de proteção cardíaca, essencial em casos de combate à dor aguda. "Nesse modelo, foi altamente eficiente e promissor. No futuro, talvez possa se provar também em dor crônica. Essas são as duas grandes demandas clínicas no momento", avalia.

Os avanços terapêuticos em torno das dores crônicas e agudas são tímidos. De acordo com o neurologista Antônio Cézar Galvão, do Centro de Dor do Hospital 9 de Julho, em São Paulo, explica que basicamente as substâncias analgésicas usadas ainda são de dois tipos. As anti-inflamatórias, que incluem os analgésicos comuns, como aspirina, dipirona e paracetamol; e os opioides, derivados do ópio. "Existem drogas que chamamos de adjuvantes analgésicos que potencializam os efeitos dos analgésicos e que, às vezes, associamos para o alívio dos pacientes. Mas todas têm vantagens e desvantagens", pondera.

Complicações fatais

Galvão detalha que os anti-inflamatórios podem acarretar uma série de complicações em órgãos fundamentais para o funcionamento do corpo, como o rim, o estômago e o fígado. "Podemos medicar por algum tempo, mas, a longo prazo, haverá muitos efeitos adversos." Ao mesmo tempo, os opioides podem causar dependência, prisão de ventre, defeitos cognitivos, entre outros problemas. "Quando tratamos um quadro doloroso, primeiro com a dor aguda, conseguimos manipular essas opções porque os medicamentos podem ser deixados em pouco tempo — não o suficiente para efeitos colaterais graves."

Ainda assim, é preciso avaliar todo o histórico de quem está sendo medicado. Por exemplo, uma pessoa com insuficiência renal não pode tomar anti-inflamatório. Quem tem complicações psiquiátricas não pode ingerir opiáceos. "Na dor aguda, sempre temos o que fazer. A crônica é o grande problema", diz Galvão. O neurologista afirma que o ideal seria uma substância que tratasse a dor crônica, sem perder efetividade, causar dependência ou efeitos colaterais. Hoje, esses casos são administrados com o equilíbrio de terapias.