

Divulgação Científica**1. Flora intestinal e cólica em bebês e adultos**

Pesquisadores investigaram cólicas em bebês e analisaram a origem destas cólicas, que variavam desde as alergias até os hormônios presentes no leite, o estresse no útero e as bactérias intestinais nos bebês.

O estudo descobriu que crianças que sofriam de cólicas tinham inflamação gastrointestinal resultante de um desequilíbrio na flora bacteriana, com mais bactérias prejudiciais e poucas benéficas. Bebês que não sofriam de cólicas possuíam uma quantidade maior de bactérias benéficas e não tinham inflamação.

Foram analisados 83 bebês, alimentados com leite materno e que sofriam de cólicas. Alguns receberam medicação que reduz a presença de gases (dimeticona) e outros receberam suplemento com *Lactobacillus reuteri*, probióticos encontrados no iogurte. Os probióticos são microrganismos vivos que colonizam o cólon e auxiliam na digestão, resposta imunológica e podem ser benéficos na redução da gravidade e incidência da gastroenterite, diarreia e cólica em bebês.

Após 28 dias com estes tratamentos, os bebês que receberam dimeticona choravam 2 horas e meia por dia. O outro grupo que recebeu suplemento probiótico chorava apenas 51 minutos por dia.

Outro estudo realizado mais recentemente sugere que a identificação do tipo particular de flora bacteriana fecal serve como biomarcador para determinar se um indivíduo poderá comer de tudo e mesmo assim continuar magro ou se terá maior incidência de dor intestinal ao ingerir um medicamento do que outros indivíduos.

O estudo foi realizado com amostras fecais de 22 indivíduos europeus, 13 japoneses e 4 americanos submetidas ao sequenciamento genético para a determinação filogenética bacteriana. Como resultado, os autores identificaram a existência de três diferentes populações de bactérias intestinais: as do gênero *Bacteroides*, as *Prevotella* e os *Ruminococcus*. As características bioquímicas particulares de cada grupo bacteriano permitiram aos autores demonstrar que o grupo de indivíduos que apresentavam predomínio de bactérias *Prevotella*, capazes de degradar o muco intestinal, estavam mais propensos a apresentar dor intestinal de maior intensidade ao ingerir medicamentos, quando comparado com outros indivíduos. Já os indivíduos que apresentavam predomínio de bactérias *Bacterioides* e *Ruminococcus* apresentam, respectivamente, menor e maior tendência a ganhar peso. Portanto, os autores sugerem que estes resultados podem ajudar a apontar a causa de obesidade e de doença inflamatória intestinal e, assim, personalizar o diagnóstico médico.

Referências:

- Klein K, Stevens R. *The clinical use of probiotics for young children*. J Fam Health Care. 2008;18(2):66-8;
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Junwang, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J, Consortium M, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. *Enterotypes of the human gut microbiome*. Nature. 2011 Jun 8. [Epub ahead of print].

2. Um novo método alternativo para dor

A dor é um sinal/sintoma que incomoda milhões de pessoas frequentemente. Pesquisadores da *University College of London*, Inglaterra, sugeriram um novo método paliativo para dor publicado no periódico *Pain*: cruzar os braços!

O estudo contou com a participação de 20 voluntários, distribuídos em dois experimentos. O primeiro investigou a intensidade das sensações e o segundo a intensidade da atividade cerebral, através de eletroencefalograma (EEG). Os estímulos elétricos eram aplicados nas mãos dos voluntários, enquanto os braços dos mesmos eram colocados ao lado dos seus corpos ou cruzados na frente do tórax.

A hipótese de que cruzar os braços poderia atenuar a sensação dolorosa frente a um estímulo surgiu de um estudo onde foi constatado que a habilidade de localizar o tato é prejudicada quando as mãos atravessam a linha média do corpo. Por exemplo, quando dois estímulos são aplicados sequencialmente, um em cada mão, o ato de “cruzar os braços” reduz a capacidade de dizer qual a mão foi estimulada primeiro.

Os resultados deste estudo, de acordo com os exames e as notas dos voluntários, apontaram que a percepção da dor e da atividade mostrada no EEG foi reduzida quando as pessoas estavam de braços cruzados. Segundo um dos pesquisadores, os resultados dão indícios de que as áreas do cérebro que contêm o mapa do corpo direito e esquerdo são possivelmente ativados juntos e, quando se cruza os braços, esses mapas não são ativados juntamente, desencadeando um processamento cerebral menos efetivo da dor, por exemplo.

Obviamente, cruzar os braços não se trata de um método eficaz para o tratamento de dores intensas. Entretanto, para alívio das dores, quaisquer metodologias não medicamentosas e que não sejam perigosas para a saúde do paciente parecem valer a pena.

Referência: Gallace A, Torta DM, Moseley GL, Iannetti GD. *The analgesic effect of crossing the arms*. *Pain*. 2011 152(6):1418-23.

3. Meditação ajuda no combate à dor

A meditação encontra-se no meio de dois pólos: a concentração e a contemplação. É comumente associada a religiões orientais. Há dados históricos comprovando que ela é tão antiga quanto a humanidade. Não sendo exatamente originária de um povo ou região, desenvolveu-se em várias culturas diferentes e recebeu vários nomes, floresceu no Egito (o mais antigo relato), Índia, entre o povo Maia, etc. Apesar da associação entre as questões tradicionalmente relacionadas à espiritualidade e essa prática, a meditação pode também ser praticada como um instrumento para o desenvolvimento pessoal em um contexto não religioso.

Em um estudo realizado no Reino Unido, na Universidade de Manchester, pesquisadores demonstraram que pessoas que praticam a meditação tendem a suportar melhor a dor. A explicação seria pelo fato de que seus cérebros seriam capazes de antecipar sensações desconfortáveis a que serão submetidos. No Brasil, diversos grupos têm utilizado a meditação no gerenciamento da dor, pois quando realizada de forma apropriada, com prazer e regularidade, a meditação pode ajudar pessoas que apresentam qualquer tipo de quadro, como estresse, dor crônica nas costas, artrite, fibromialgia, fadiga crônica, dor pós-operatória, câncer, distúrbio nervoso, esclerose múltipla, Mal de Parkinson, entre outros.

É preciso ressaltar que a meditação funciona como um complemento a tratamentos tradicionais. Por isso, o ideal é que o médico ajude a conduzir o paciente por esses caminhos diferenciados. Veja também “Desmitificando a meditação” (boletim 129), “Respiração lenta e profunda pode reduzir sensação de dor” (boletim 116) e “Meditação Zen apresenta efeitos analgésicos” (boletim 110).

Referência:

<http://saude.ig.com.br/bemestar/meditacao+ajuda+a+lidar+com+a+dor/n1237739259928.html>

4. Algumas pessoas sentem dor ao ver a dor de outra pessoa

A dor sinestésica ocorre, principalmente, em pessoas que perderam um membro, mas pessoas saudáveis também podem compartilhar experiências dolorosas. Os amputados são conhecidos por experimentar a dor fantasma, uma sensação dolorosa em um membro que não está mais lá (“Ensinando membros fantasmas”, boletim 112). A dor sinestésica é diferente, ela não ocorre espontaneamente, mas é desencadeada pela dor observada ou imaginada. Sinestesia é uma série de fenômenos provocados por uma condição neurológica. Assim, ao observarmos ou imaginarmos situações dolorosas, áreas do cérebro envolvidas no processamento da dor são ativadas. Este é o chamado sistema espelho-sensorial, que provavelmente nos ajuda a compreender as ações e emoções de outras pessoas.

Os pesquisadores registraram a atividade cerebral em oito amputados que experimentavam dor fantasma e sinestésica, dez amputados que sentiam apenas dor fantasma e dez pessoas saudáveis, sem amputações, enquanto elas olhavam para imagens de mãos ou pés em situações potencialmente dolorosas e não dolorosas.

Os sujeitos que sentiam dor sinestésica apresentaram diminuição das ondas cerebrais alfa e teta em comparação com os outros voluntários ao observarem as figuras. Essa diminuição reflete um aumento na atividade neural, sugerindo que os neurônios espelho são ativados mais fortemente.

Os cientistas sugerem que a experiência traumática associada com a perda de um membro pode aumentar a sensibilidade à dor dos outros. Quando ameaçado, nosso corpo naturalmente se torna vigilante à dor: o nosso limiar de dor diminui.

Fonte: <http://hypescience.com/porque-algumas-pessoas-sentem-a-sua-dor/>

Referência: Fitzgibbon BM, Enticott PG, Giummarra MJ, Thomson RH, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw JL. *Atypical electrophysiological activity during pain observation in amputees who experience synaesthetic pain*. Soc Cogn Affect Neurosci. 2011 May 12. [Epub ahead of print]

5. Uso regular de antiinflamatório não-esteroidal pode estar associado à disfunção erétil

A disfunção erétil pode ser desencadeada por diversos fatores, dentre eles, intervenções cirúrgicas (principalmente na região ao redor do órgão sexual), problemas vasculares, doenças nervosas, diabetes, problemas hormonais e o uso de alguns medicamentos.

Pesquisadores realizaram um estudo de corte prospectivo onde o uso regular de antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) apresentou correlação com o aumento da incidência de episódios de disfunção erétil. Este estudo abarcou 80.966 homens de diversos grupos étnicos, com idades entre 45 e 69 anos, todos os membros de um determinado plano de saúde. Dentre estes, 47,4% fazem uso regular de AINES e 29,3% relataram disfunção erétil moderada ou severa. O uso de AINES foi avaliado através de dados da farmácia e de relato do paciente. A disfunção erétil foi avaliada através de questionário.

Os resultados deste estudo apontaram que o fator idade parece aumentar o uso regular de AINES. Por exemplo, 34,5% de homens com idade entre 45 e 49 anos utilizam regularmente AINES e 54,7% de homens entre 60 a 69 anos também. Este aumento se correlaciona com o aumento da incidência de episódios de disfunção erétil, por exemplo, de 13% para 42% nestas faixas etárias. Após o ajuste dos dados por idade, raça, fumo, diabetes mellitus, hipertensão, hiperlipidemia, doença vascular periférica, doença da artéria coronária e elevado índice de massa corporal, a correlação positiva permaneceu a mesma. Mais estudos são necessários para demonstrar positivamente esta relação. Além disso, vale lembrar que na avaliação dos estudos de corte, é crítico observar a existência de vieses de seleção e informação, a continuidade do seguimento dos sujeitos de pesquisa, o controle dos fatores de confusão, a importância dos resultados e sua aplicabilidade na prática clínica.

Referência: Gleason JM, Slezak JM, Jung H, Reynolds K, Van den Eeden SK, Haque R, Quinn VP, Loo RK, Jacobsen SJ. *Regular nonsteroidal anti-inflammatory drug use and erectile dysfunction*. J Urol. 2011 185(4):1388-93.

Ciência e Tecnologia

6. Receptor metabotrópico de glutamato como alvo antinociceptivo

Há algum tempo os receptores metabotrópicos de glutamato (mGlu) tem sido considerados alvos para o tratamento da dor crônica. Todos os subtipos de mGlu (1 ao 8), exceto o 6, estão amplamente distribuídos pelas fibras nociceptivas, modulando mecanismos celulares de desenvolvimento e manutenção da dor.

O principal foco de estudos, no entanto, são os mGlu do grupo II, ou seja, mGlu2 e mGlu3, que geralmente são vistos de maneira conjunta no contexto da dor e analgesia. Esses receptores são acoplados a uma proteína G inibitória e promovem a regulação negativa da transmissão nervosa entre o neurônio aferente primário e o neurônio de segunda ordem no corno dorsal da medula espinal. Estão presentes também em fibras periféricas, onde modulam negativamente a ação de receptores TRPV1 e canais de sódio TTX-R. Em tentativas de potencializar as vias de mGlu2 e 3, protótipos de fármacos seletivos ao grupo II já foram desenvolvidos, mas apresentaram tolerância e alterações de memória e aprendizado (que envolvem a participação importante do glutamato).

Em trabalho publicado recentemente, entretanto, há uma diferenciação entre as ações de mGlu2 e 3, usando animais nocautes e um agonista seletivo a mGlu2. O grupo concluiu que apenas o receptor mGlu2 modula a hipernocicepção inflamatória e tem total predominância sobre mGlu3 nesse contexto. Não apenas isso, mas também foi identificado que o receptor responsável pela tolerância a fármacos agonistas do grupo II é apenas o mGlu3. Quando o agonista mGlu2 seletivo é administrado, os resultados antinociceptivos foram satisfatórios e não houve qualquer alteração de memória ou aprendizado. Esse mesmo agonista mGlu2 está em estudos clínicos para esquizofrenia.

Podemos, portanto, voltar nossos olhos para esse alvo e aguardar que dados futuros nos tragam a possibilidade de novas drogas analgésicas.

Referência: Zammataro M, Chiechio S, Montana MC, Traficante A, Copani A, Nicoletti F, Gereau RW 4th. *mGlu2 metabotropic glutamate receptors restrain inflammatory pain and mediate the analgesic activity of dual mGlu2/mGlu3 receptor agonists*. Mol. Pain. 2011 14, 7:6.

7. Mutação em canal de potássio está associada ao aparecimento de enxaqueca com áurea

A enxaqueca com áurea (ECA) é uma desordem bem comum com prevalência anual média de 18% na população feminina e 6,5% na masculina. É uma condição debilitante das dores de cabeça que são associadas a sintomas neurológicos reversíveis conhecidos como áurea ("Enxaqueca, áurea e Acidente Vascular Encefálico" – boletim 113). As causas da ECA não são completamente compreendidas. Um trabalho recente publicado no *Nature Medicine* relata pela primeira vez um possível papel para um canal de potássio chamado *Tresk* na patofisiologia da ECA. O canal de potássio *Tresk* pertence à família dos canais de potássio de dois poros, muito expresso no sistema nervoso central, onde desempenha um papel importante no controle do potencial de membrana e na excitabilidade neuronal. Neste trabalho foi demonstrado que uma mutação neste tipo de canal de potássio é extremamente associada ao aparecimento de ECA familiar. Os pesquisadores utilizaram ferramentas *in vitro* de expressão heteróloga desse canal e demonstraram que esta mutação confere um fenótipo de inatividade para este canal e que a expressão deste canal mutado é capaz de inibir a atividade de canais na sua forma nativa. Este trabalho avança no entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos na patogênese da ECA e indica que a modulação

positiva de canais *Tresk* poderia ser uma ferramenta para o desenvolvimento de drogas para o controle desta desordem.

Referências: Lafrenière RG, Cader MZ, Poulin JF, Andres-Enguix I, Simoneau M, Gupta N, Boisvert K, Lafrenière F, McLaughlan S, Dubé MP, Marcinkiewicz MM, Ramagopalan S, Ansorge O, Brais B, Sequeiros J, Pereira-Monteiro JM, Griffiths LR, Tucker SJ, Ebers G, Rouleau GA. *A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura*. Nat Med. 2010 16(10):1157-60;

Wood H. *Migraine: Familial migraine with aura is associated with a mutation in the TRESK potassium channel*. Nat Rev Neurol. 2010 Dec;6(12):643.

8. TRPM3: protagonista ou coadjuvante?

A detecção e a rápida resposta a estímulos térmicos nocivos é essencial para nossa sobrevivência. Várias evidências demonstram que a detecção de estímulos térmicos, tanto frio como o calor, depende da ativação de canais iônicos (cátions) não-seletivos sensíveis a temperatura: canais da superfamília TRP (Receptores de Potencial Transitente). Dentre os vários membros da família TRP, os canais do tipo TRPM8 e TRPA1 são responsáveis pela detecção de estímulos frios nos neurônios sensitivos no gânglio da raiz dorsal (GRD) e gânglio trigeminal (GT). Os quatro membros da subfamília de canais do tipo TRPV, TRPV1-4 são ativados por temperaturas quentes. Recentemente foi descoberto outro membro da família TRP, o canal TRPM3, o qual é um membro da subfamília melastatina de canais TRP. Estudos anteriores demonstraram que o TRPM3 pode ser ativado pelo neuroesteróide pregnenolona (PS) e é expresso em neurônios sensoriais. No presente trabalho, Vriens e colaboradores demonstraram que o TRPM3 é expresso funcionalmente em um subtipo de neurônios sensoriais no GRD e GT, em fibras nociceptivas de diâmetro pequeno. Além disso, essas células respondem ao PS e este estímulo é capaz de induzir comportamento nociceptivo em camundongos selvagens, efeito que não é observado em camundongos nocautes para o canal TRPM3. Ainda, neste estudo, os autores demonstraram que o calor ativa o canal TRPM3. De fato, animais deficientes para TRPM3 exibiram déficit na resposta de retirada a estímulos térmicos quentes, mas não a estímulos frios e mecânicos. Além disso, animais nocautes também apresentaram déficit no desenvolvimento de hiperalgesia ao calor após inflamação. Em conjunto os dados do trabalho publicado no mês de maio no periódico *Neuron* demonstraram pela primeira vez o papel do TRPM3 como um canal nociceptivo termosensível envolvido na detecção de estímulos nocivos quentes. No entanto, não podemos deixar de dividir seu papel como canal sensível ao calor com os canais TRPV1. Juntos TRPM3 e TRPV1, principalmente, são responsáveis pela detecção da resposta nociceptiva térmica.

Referência: Vriens J, Owsianik G, Hofmann T, Philipp SE, Stab J, Chen X, Benoit M, Xue F, Janssens A, Kerselaers S, Oberwinkler J, Vennekens R, Gudermann T, Nilius B, Voets T. *TRPM3 Is a Nociceptor Channel Involved in the Detection of Noxious Heat*. Neuron. 2011 70(3):482-94.

9. Envolvimento dos receptores de potencial transitório em dores inflamatórias crônicas

A estimulação nervosa em articulações inflamadas é considerada bastante importante na dor relacionada à artrite, pois nervos sensoriais aferentes estão localizados nas articulações e terminam no tecido conjuntivo sub-sinovial.

Certos membros da família de receptores de potencial transitório (TRP), que são expressos nos nervos sensoriais, estão envolvidos como integradores moleculares na iniciação e manutenção de dor nas articulações, embora os mecanismos precisos ainda não estejam claros.

Há alguns anos, vários grupos de pesquisadores vêm investigando o envolvimento desses receptores com a dor e a inflamação articular. O grupo coordenado pela Dra Susan D. Brain

do *King's College London* (Londres, Inglaterra) já publicou diversos artigos sobre o assunto, que já foram discutidos anteriormente em nossos boletins (números 58 e 104).

No presente trabalho, os mesmos pesquisadores demonstram que o receptor TRPA1 atua principalmente como um mediador da hiperalgesia mecânica após a injeção intraplantar de TNF- alfa, um mediador primário na artrite. Estes estudos identificam pela primeira vez a contribuição periférica do TRPA1 na hiperalgesia mecânica induzida pelo TNF-alfa. Este efeito é diferente do envolvimento anti-hiperalgésico central, do TRPV1.

Além disso, o estudo fornece evidências para um papel endógeno do TRPA1 na manutenção da hiperalgesia mecânica em um modelo de inflamação subaguda das articulações, induzida por CFA (onde se observam altos níveis de TNF-alfa). No entanto, TRPA1 parece ser menos importante durante o curso da inflamação nas articulações.

Dessa forma, este estudo gera novas evidências de que os receptores TRPV1 e TRPA1 atuam em diferentes passos para modular a nociceção e promover a hiperalgesia associada com a inflamação articular, evidenciando que o TNF-alfa induz hipersensibilidade mecânica através de um mecanismo periférico dependente de TRPA1 e que o TRPV1 está envolvido na propagação da hipersensibilidade à dor no sistema nervoso central. Os autores acreditam que o modelo de indução da hiperalgesia com TNF- alfa, é uma importante ferramenta, que pode fornecer uma melhor compreensão do desenvolvimento da dor durante as doenças inflamatórias crônicas, onde o TNF- alfa desempenha um papel proeminente, como é o caso da artrite.

Atualmente, existe um grande programa de desenvolvimento de drogas antagonistas de receptores TRPV1 como um potencial tratamento da dor na artrite. Os resultados apresentados no presente trabalho indicam que um antagonista TRPV1 tem a necessidade de agir centralmente para bloquear a hiperalgesia inflamatória. No entanto, o mesmo trabalho sugere que o TRPA1 pode ter um papel importante no processamento da dor inflamatória, porém, na periferia. É interessante lembrar que a hipernociceção induzida pelo TNF depende da participação de prostaglandinas, por ativação da COX. Estes presentes achados levantam a possibilidade de que um antagonista duplo TRPA1/TRPV1 seja uma perspectiva interessante para o tratamento de dor nas articulações.

Referência: Fernandes ES, Russell FA, Spina D, McDougall JJ, Graepel R, Gentry C, Staniland AA, Mountford DM, Keeble JE, Malcangio M, Bevan S, Brain SD. *A Distinct Role for Transient Receptor Potential Ankyrin 1, in Addition to Transient Receptor Potential Vanilloid 1, in Tumor Necrosis Factor- α Induced Inflammatory Hyperalgesia and Freund's Complete Adjuvant-Induced Monarthritis*. *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 63, No. 3, pp 819–829, 2011.

10. Síntese da conolidina, um potencial analgésico não-opióide

Os metabólitos secundários de plantas são uma fonte de novos ativos para o desenvolvimento de analgésicos. Há vários modelos estruturais que até hoje são amplamente utilizados, tais como os opióides, o ácido acetilsalicílico, a capsaicina e mais recentemente, o desenvolvimento de medicamentos a base da *Cannabis sativa* (Sativex – GWPharma).

Um trabalho publicado recentemente na *Nature Chemistry* determinou a síntese de um constituinte da *Tabernaemontana divaricata*, uma planta tropical, utilizada tradicionalmente na medicina chinesa para febre, dores, disenteria e doenças da pele.

Este constituinte é a Conolidine, um alcalóide que se apresenta em baixas concentrações na planta. O processo de isolamento da Conolidine apresentou um rendimento de 0,0014% a partir de amostras das cascas do caule de *Tabernaemontana divaricata*. Este rendimento apresenta-se inviável para o escalonamento industrial para a produção de medicamento. Desta maneira, Tarselli e colaboradores desenvolveram o processo sintético para a produção deste constituinte.

A Conolidine apresenta uma estrutura química similar aos analgésicos opióides, tais como a morfina. O processo sintético desenvolvido possibilitou avaliar a ação antihipernocéptica da Conolidine.

Os resultados mostraram que a Conolidine apresentou uma redução da hipernocépção nos testes da Formalina e Contorção Abdominal induzida por ácido acético. Entretanto, a Conolidine não induziu efeito antinociceptivo nos testes de placa quente, retirada da cauda e no campo aberto, logo não houve efeito sobre o sistema nervoso central. Estes resultados mostram que a Conolidine possui um efeito analgésico periférico, diferente do efeito analgésico promovido pela morfina, apesar da similaridade das estruturas químicas.

Uma avaliação da ligação da Conolidine a receptores mostrou que a Conolidine não apresentou ligação significativa aos receptores opióides, mas mostrou uma ligação significativa aos receptores de serotonina.

Portanto, os resultados apresentados neste trabalho sugerem que a Conolidine é passível de produção a partir de processos sintéticos e pode ser empregada no desenvolvimento de medicamentos analgésicos mais seguros e eficazes que os opióides.

Referência: Tarselli MA, Raehal KM, Brasher AK, Streicher JM, Groer CE, Cameron MD, Bohn LM, Micalizio GC. *Synthesis of conolidine, a potent non-opioid analgesic for tonic and persistent pain*. Nat Chem. 2011 Jun; 3(6): 449-53.