

Divulgação Científica**1. Ensinando membros fantasmas**

A sensação que temos do nosso próprio corpo, algumas vezes chamada de "imagem corporal", é fundamental para a autoconsciência. No entanto, alterando a entrada sensorial, a imagem do corpo pode ser modificada em configurações impossíveis. Movimentos impossíveis da imagem corporal podem ser conjurados unicamente por meio de mecanismos gerados internamente e, em caso afirmativo, as características estruturais da imagem corporal podem ser modificadas para acomodar os novos movimentos?

Sete amputados com um braço fantasma "vivo" foram encorajados a aprenderem a executar um movimento do pulso fantasma que desafiou as limitações anatômicas normais. Basicamente, eles foram ensinados a girar a mão 360 graus – como se ela e o antebraço estivessem conectados por um pivô ao invés do pulso. No início, todos os participantes do estudo afirmaram sentir que estavam assistindo o braço de outra pessoa realizar os movimentos. Quatro relataram sucesso. Aprender os movimentos impossíveis coincidiu com uma profunda mudança na imagem do corpo do braço, incluindo um sentimento de posse e controle da articulação. Surpreendentemente, alguns movimentos anteriores e tarefas funcionais envolvendo o braço fantasma tornaram-se mais difíceis, uma vez que a mudança na imagem do corpo havia ocorrido. Essencialmente, esses relatórios introspectivos foram corroborados por uma avaliação de dados empíricos de tarefas motoras.

Os pesquisadores utilizaram um teste de tempo de reação, que exigiu que os participantes do estudo julgassem se uma imagem era de uma mão esquerda ou direita. Estudos evidenciaram que o tempo de resposta corresponde ao tempo necessário para uma pessoa mover seu braço para combinar com a posição da imagem.

Mas os quatro que obtiveram sucesso em aprender o movimento eventualmente afirmaram que sentiram como se o braço em rotação fizesse parte de seu próprio corpo. Cada um deles também alegou que agora percebiam seu braço fantasma de forma diferente, enquanto dois disseram havia se tornado mais difícil movimentar sua mão fantasma de um lado a outro devido às mudanças na forma de seus braços.

Antes do treinamento, todos os participantes do estudo responderam mais rápido se a imagem da mão estivesse em uma posição semelhante à sua própria mão. Mas, após o treinamento, os quatro participantes que obtiveram sucesso no treinamento mostraram-se muito mais rápidos ao reagir a uma mão mostrada em uma posição oposta à sua própria mão fantasma, significando que eles poderiam virá-la mentalmente graças a sua nova articulação.

Em outro teste, os pesquisadores dispararam imagens de mãos no início e no fim de um movimento impossível. Normalmente, uma pessoa percebe um pequeno movimento "impossível" entre as duas posições das mãos se as imagens são alternadas mais rápido do que suas próprias mãos seriam capazes de se mover.

Se as imagens são disparadas de forma mais lenta, uma pessoa verá o movimento normal, mais demorado que a mão de alguém fará para mudar de uma posição para a outra. As pessoas que aprenderam com sucesso o movimento impossível sempre observaram a mão fazendo aquele movimento, independente de quão rápido as imagens tinham sido disparadas.

Esses resultados fornecem evidência de que a imagem do corpo completamente nova pode ser construída unicamente por mecanismos gerados internamente e que a interdependência entre o repertório de movimentos e limitações estruturais do corpo persiste mesmo quando as limitações estruturais não existem mais. A imagem do corpo que construímos ainda

restringe os movimentos imaginados e a aprendizagem motora não precisa necessariamente de *feedback* sensorial do corpo ou de *feedback* externo sobre o desempenho de tarefas.

Referência: Moseley GL, Brugger P., *Interdependence of movement and anatomy persists when amputees learn.*

2. Agachamento constante eleva o risco de artrite

A artrite é um processo inflamatório que se manifesta nas articulações, tendo como consequência alguns sinais e sintomas (inchaço nas articulações, rigidez e dor) decorrentes de lesões articulares.

A artrite apresenta diferentes fatores desencadeantes (causas). Dependendo de sua forma de manifestação, ela poderá ser classificada como Artrite Degenerativa, Artrite Gotosa, Artrite Piogênica Aguda, Artrite Psoriaca ou Artrite Reumatóide.

É uma doença comum e a prevalência pode chegar a 1,5% da população em algumas regiões. É mais freqüente em mulheres e costuma iniciar-se entre 30 e 50 anos de idade, mas compromete também homens e crianças. Para que se desenvolva a doença são necessárias algumas combinações de defeitos genéticos e a presença de um ou mais estímulos externos, o que faz com que a incidência em familiares de pacientes com Artrite Reumatóide (AR) não seja grande.

Ciclistas e pessoas que passam longos períodos na posição agachada podem ter risco aumentado de desenvolver artrite nos joelhos, conforme mostra uma nova pesquisa iraniana.

Esta pesquisa foi desenvolvida na Universidade de Medicina de Teerã, com 480 pessoas que tinham osteoartrite e 490 sem o problema; no estudo, os pacientes que passaram mais de 30 minutos por dia na posição de agachamento foram 1,5 vezes mais propensos a ter osteoartrite nos joelhos. Os que pedalavam mais do que 30 minutos diários foram duas vezes mais propensos.

Da mesma forma, aqueles que tinham empregos que exigiam ficar com os joelhos dobrados por mais de meia hora por dia tinham esse risco dobrado.

Donas de casa tiveram maior chance de ter o problema do que mulheres que trabalhavam fora.

Segundo os pesquisadores, os achados reforçam a hipótese de que o uso excessivo de uma articulação possa influenciar no risco de desenvolver artrite.

Fonte: <http://www1.folha.uol.com.br/folha/equilibrio/noticias/ult263u643240.shtml>

Referência: Dahaghin S, Tehrani-Banihashemi SA, Faezi ST, Jamshidi AR, Davatchi F. *Squatting, sitting on the floor, or cycling: are life-long daily activities risk factors for clinical knee osteoarthritis? Stage III results of a community-based study.* Arthritis Rheum. 2009 61(10):1337-42.

3. Celular pode causar dor de cotovelo

A comunicação através do telefone celular está se tornando cada vez mais comum e muitas pessoas passam um tempo prolongado ao telefone. No entanto, as pessoas não estão atentas ao fato de que a utilização do aparelho por tempo prolongado pode causar desconforto e dor. Manter o cotovelo flexionado por longos períodos para falar ao celular pode causar tensão exagerada no nervo ulnar e provocar um processo denominado síndrome do túnel do cúbito. Essa síndrome é caracterizada por sensações de dor, queimação, formigamento ou dormência do antebraço ou mão. O tratamento dos sintomas é, geralmente, feito com a prescrição de antiinflamatórios. Porém, o mais importante tanto para o tratamento quanto para a prevenção desta síndrome é a alteração dos hábitos de utilização do telefone. Quando da utilização do aparelho por longos períodos, recomenda-se trocar freqüentemente a mão que segura o celular ou, ainda, a utilização de sistemas de mãos livres (*hands free*) do tipo viva-voz ou fone de ouvido com microfone. Se os hábitos

não forem modificados ainda no início dos sintomas, a síndrome pode se agravar e tornar-se necessária a intervenção cirúrgica para correção do problema.

Referência: Darowish, M, Lawton, Jn, Evans, PJ. *What is cell phone elbow and what should we tell our patients?* Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2009 76(5): 306-8.

4. Dor abdominal em crianças e imaginação

A dor abdominal funcional é uma queixa comum na infância, sendo uma dor crônica que interfere com atividades cotidianas e é uma das queixas de dor na infância mais freqüentes, afetando até 20% das crianças. Na maioria dos casos em que a dor abdominal funcional é diagnosticada, nenhuma doença identificável ou anormalidade estrutural ou bioquímica pode ser identificada. Terapias médicas tradicionais podem ser eficazes, mas muitas crianças necessitam de terapias complementares para reduzir os sintomas de dor e incapacidade. Um estudo recente indica que crianças podem aprender a usar a imaginação para lidar com essas dores abdominais freqüentes.

Este estudo em questão foi concebido para desenvolver e testar um protocolo de tratamento, a imaginação guiada, usando gravações de áudio e sendo de fácil utilização para os profissionais de saúde e os pacientes, com baixo custo e aplicável a uma ampla gama de ambientes de saúde, incluindo o conforto do próprio quarto da criança.

Cada sessão inclui imagens de indução para produzir relaxamento, seguido de imagens e sugestões de diminuição de desconforto e cura. Os materiais de tratamento foram criados para serem auto-explicativos, agradáveis e de fácil entendimento e utilização. O CD de relaxamento pedia que as crianças se imaginassem flutuando em nuvens ou pensassem em um objeto brilhante que se derreteria em sua mão e então espalharia calor e luz em sua barriga impedindo qualquer irritação na região. A técnica teria levado a uma melhora impressionante dos sintomas.

O estudo utilizou trinta e quatro crianças, de 6 a 15 anos de idade, com diagnóstico médico da dor abdominal funcional. Elas foram divididas aleatoriamente para receber dois meses de assistência médica padrão, com ou sem o tratamento de imagens mentais dirigidas. Crianças que receberam apenas o atendimento médico padrão receberam o tratamento guiado por imagem após dois meses. As crianças foram monitoradas por seis meses após a conclusão do tratamento. Como resultado, 63,1% das crianças no grupo de imaginação guiada respondeu ao tratamento, comparado com 26,7% dos tratados com o tratamento médico padrão apenas. A análise através de questionários mostrou resultados similares (73,3% versus 28,6% respostas). Quando as crianças que receberam apenas tratamento padrão passaram a receber o tratamento por imagens guiadas, 61,5% passaram a responder ao tratamento. Em 62,5% dos pacientes, os efeitos do tratamento foram mantidos por seis meses.

Ainda não está claramente definido como o tratamento funciona, mas estudos mostraram que o resultado deve-se em parte à redução da ansiedade e a um aprendizado da percepção da dor, mas, também, pode ter um efeito direto na resposta contra a dor.

A associação do tratamento médico padrão com o de imagens guiadas foi superior aos cuidados médicos padrão para o tratamento da dor abdominal, sendo que os efeitos foram sustentados por um longo período. Sendo esse tratamento complementar muito barato e podendo ser auto-administrado, poderá tornar-se um grande aliado para muitas crianças que sofrem com dores abdominais.

Referência: van Tilburg MA, Chitkara DK, Palsson OS, Turner M, Blois-Martin N, Ulshen M, Whitehead WE. *Audio-Recorded Guided Imagery Treatment Reduces Functional Abdominal Pain in Children: A Pilot Study.* Pediatrics 2009 124, 5, 890-897.

5. Novas estratégias europeias para tratamento da enxaqueca

A enxaqueca acomete milhões de pessoas no mundo inteiro e é considerada uma das mais freqüentes condições neurológicas debilitantes com impacto na qualidade de vida das pessoas.

Atualmente há diversos procedimentos que visam amenizar ou sanar a enxaqueca que vão desde a acupuntura à terapia medicamentosa. A *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) publicou recentemente diretrizes atualizadas de tratamento medicamentoso para profilaxia e ataques de enxaqueca, onde foi feita uma vasta revisão da literatura que inclui enxaqueca com e sem aura e, também, síndromes semelhantes à enxaqueca.

A classificação das desordens dolorosas de cabeça adotada pela EFNS é a segunda edição da *The International Classification of Headache Disorders of International Headache Society* (IHS) e as recomendações dadas baseiam-se em evidências científicas de acordo com experiências clínicas e o consenso de especialistas por uma força tarefa da EFNS.

A literatura para o estudo foi procurada nas bases de dados *MedLine*, *Science Citation Index and Cochrane Library*, onde as palavras-chave foram "migraine" e "aura", sendo considerados os trabalhos que descreveram experimentos-controle ou uma série de casos de tratamento de pelo menos cinco pessoas. Além disso, também foi considerado um livro de revisão sobre dor de cabeça (Olesen J et. al., 2006) e recomendações de tratamento da enxaqueca em vigor na Alemanha (Evers S et. al., 2008).

Não há mudanças significativas dessas diretrizes em relação às revisadas em 2006. Em suma, de novo, as diretrizes recomendam para o tratamento de ataque agudo de enxaqueca o uso de antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) e triptanos (drogas que se ligam à partes específicas do cérebro que respondem à serotonina; acredita-se que elas tratam a enxaqueca pela contração seletiva dos vasos sanguíneos que incham durante um ataque ao invés da ergotamina, que contrai os vasos sanguíneos do corpo todo). Previamente a isso, recomenda-se o uso de antieméticos, como a metoclopramida ou domperidona. A EFNS também recomenda o uso de zolmitriptano em comprimidos e em spray nasal e o rizatriptano em comprimidos em crianças e adolescentes, os quais tiveram sua eficácia comprovada; o topiramato é recomendado para o tratamento profilático de enxaqueca crônica e a toxina botulínica A não é considerada efetiva na enxaqueca episódica.

Em ataques muito severos, o ácido acetilsalicílico intravenoso ou sumatriptano subcutâneo são drogas de primeira escolha. A enxaqueca pode ser tratada com corticoesteróides ou diidroergotamina.

Quando se fala de profilaxia da enxaqueca, a EFNS recomenda o uso de betabloqueadores (propranolol e metoprolol), flunarizina, ácido valpróico e topiramato como drogas de primeira escolha. Já as de segunda escolha, nesse caso, incluem amitriptilina, naproxeno e bisoprolol.

Referência: Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS; *European Federation of Neurological Societies, EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force*, Eur J Neurol. 2009 16(9), 968-981.

Fonte:

http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?banner=rc_pain&menu_id=49&id=23714&langtype=1046

Ciência e Tecnologia

6. Fosforilação de resíduos de tirosina do canal de potássio Kir3 pela p38 MAP quinase causa dessensibilização heteróloga

A fosforilação da tirosina-12 no domínio citoplasmático da proteína G acoplada ao canal de potássio retificador de influxo Kir3.1 (permite a passagem de carga mais facilmente para dentro da célula) facilita a desativação destes canais, aumentando a atividade GTPase intrínseca do canal. Usando anticorpos seletivos para o resíduo de tirosina fosforilado (pY12)

e o modelo de ligadura parcial do nervo ciático foi possível mostrar um aumento na imunorreatividade para pY12-Kir3.1 no corno dorsal ipsilateral de camundongos normais, mas não em camundongos geneticamente modificados, sem os genes para os receptores kappa opióides (KOR) ou os da quinase do receptor acoplado a proteína G3 (GRK3). O tratamento de células AtT-20 expressando estavelmente GFP-KOR com um agonista seletivo KOR: U50.488 aumentaram tanto os níveis de imunorreatividade para a p38 fosforilada quanto para a pY12-Kir3.1. O aumento induzido pelo agonista U50.488 na imunorreatividade para pY12-Kir3.1 foi bloqueada pelo inibidor de p38, SB203580. Células que expressam KOR (S369A)-GFP não sofrem aumento na imunorreatividade tanto de fosfo-p38 ou pY12-Kir3.1 após tratamento com U50.488. *Voltage clamp* em células AtT-20 que expressam KOR-GFP demonstraram que a ativação de p38 por U50.488 reduz as correntes Kir3.1 evocadas por somatostatina.

Essa dessensibilização heteróloga foi bloqueada por SB203580 e não foi evidente em células que expressam KOR(S369A)-GFP. Dessensibilização de receptores é um processo causado por agonistas após a exposição prolongada, onde o receptor é desacoplado da sua cascata de sinalização e, portanto, o efeito biológico da ativação do receptor é atenuado. A dessensibilização heteróloga atua sobre vários receptores ou sobre uma via que é comum a muitos receptores.

A fosforilação de tirosinas dos canais Kir3.1 provavelmente é mediada pela quinase p38 MAP, que leva à ativação de quinases Src (da família de proteína-tirosina quinases): U50.488 também aumentou a imunorreatividade a (pY418) SRC e esse aumento foi bloqueado por SB203580 e não foi evidente para células KOR(S369A)-AtT20 expressando GFP; o inibidor de Src, PP2, bloqueou aumento da imunorreatividade para pY12-Kir3.1 induzida por U50.488 e a dessensibilização heteróloga de correntes Kir3 foi bloqueada por PP2. Estes resultados sugerem que o receptor kappa-opióide leva a fosforilação do resíduo Y12 do canal Kir3.1 e inibição destes canais através de um mecanismo dependente de GRK3, p38 MAPK e Src. A menor corrente retificadora de íons potássio após ligadura de nervo poderia aumentar a excitabilidade de neurônios do corno dorsal, contribuindo para a resposta da dor neuropática. Referência: Clayton CC, Xu M, Chavkin C. *Tyrosine phosphorylation of Kir3 following kappa-opioid receptor activation of p38 MAPK causes heterologous desensitization*. J Biol Chem. 2009 Nov 13;284(46).

[7. Nortriptilina associada com gabapentina para dor neuropática](#)

Pessoas que sofrem de dor neuropática debilitante podem obter mais alívio e dormir melhor, combinando dois medicamentos comumente prescritos.

Um novo estudo de pesquisadores da *Queens University* do Canadá, financiado pelos institutos canadenses da pesquisa da saúde (CIHR) e publicados na revista internacional de saúde, *The Lancet*, descobriu que tomar medicamentos para dor neuropática juntos é um tratamento mais eficaz do que tomar qualquer um deles individualmente.

Quando administrada tanto uma droga anti-convulsivante (gabapentina) e um antidepressivo (nortriptilina), os pacientes que sofrem de dor neuropática causada por dano do nervo ou a doença experimentaram menos dor em relação ao período em que tomaram um ou outro, individualmente.

A gabapentina é o ácido 1-(aminometil) ciclohexanoacético. A gabapentina está estruturalmente relacionada ao neurotransmissor GABA (ácido gama-aminobutírico), mas o seu mecanismo de ação difere de várias outras drogas que interagem com as sinapses GABA, inclusive o valproato, os barbitúricos, as benzodiazepinas, os inibidores do GABA transaminase, os inibidores de captação do GABA, os agonistas do GABA e as pró-drogas do GABA.

Estudos *in vitro* com gabapentina radiomarcada caracterizaram um novo local de ligação peptídica, no tecido cerebral do rato, incluindo o neocórtex e o hipocampo, que pode estar

relacionado com a atividade anticonvulsivante da gabapentina e dos seus derivados estruturais. Entretanto, a identificação e a função do local de ligação da gabapentina ainda devem ser mais bem elucidadas.

A gabapentina, em concentrações clínicas relevantes, não se liga a receptores cerebrais de outros fármacos ou de neurotransmissores comuns, incluindo receptores de GABAA, GABAB, benzodiazepina, glutamato, glicina ou N-metil-D-aspartato.

A nortriptilina é um antidepressivo tricíclico, usado no tratamento da depressão crônica ou profunda, e das fases depressivas na doença bipolar. Também usados no tratamento de dor neuropática (dor por disfunção nos neurônios das vias da dor) que não responde a opióides. Uma vez que os tricíclicos possuem efeito antiálgico, permitem que doses menores de analgésicos sejam empregadas. A analgesia possivelmente é oriunda de mudanças na concentração central de monoaminas, particularmente a serotonina, além do efeito direto ou indireto dos antidepressivos nos sistemas opióides endógenos.

Embora esta investigação centra-se em dois tipos específicos de dor neuropática - neuropatia diabética e neuralgia pós-herpética - a metodologia também pode ser aplicada ao estudo de outras doenças crônicas como câncer relacionados com dor, doença do disco vertebral, a dor sentida após a quimioterapia e a mastectomia.

Referência: Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL, *Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial*. Lancet. 2009 374(9697):1252-1261.

8. Dor lombar é indicativo de câncer?

A dor lombar aguda é uma das maiores causas que levam pacientes a procurarem centros primários de saúde. A grande maioria desse tipo de dor não possui causas conhecidas, portanto, é classificada como dor lombar não específica.

A revista *Arthritis and Rheumatism* traz um estudo no qual foram inseridos 1172 pacientes com diagnóstico inicial de dor lombar aguda e que foram consultados consecutivamente com quiroprático, fisioterapeuta e clínico geral - devidamente treinados para uniformizar o estudo - em centros primários de saúde de Sydney (Austrália). Diversos critérios de exclusão foram adotados para que o estudo ficasse mais uniforme, tais como idade menor que 14 anos, dores presentes há mais de seis meses ou menos de 24 horas, entre outros. O monitoramento dos pacientes se estendeu por 12 meses após a consulta inicial para determinar a causa da lombalgia (infecção, fratura, artrite ou câncer). Os roteiros da pesquisa foram baseados em "sinais vermelhos" derivados de Diretrizes Práticas Clínicas, também citadas neste trabalho.

Observou-se que somente 11 casos de dor lombar (0,9%) foram causados por uma doença, predominantemente fraturas vertebrais (oito casos), que não ameaçam a vida, não havendo casos de câncer nem infecção. Os pesquisadores alertam que mesmo com a baixa prevalência de patologias graves associadas à dor lombar, 80,4% dos pacientes tinham pelo menos um "sinal vermelho" (por exemplo: idade menor que 20 ou maior que 55 anos; idade acima de 70 anos; uso prolongado de corticóides; história prévia de câncer; aumento da dor com exercícios; histórico familiar de artrite ou osteoporose; infecção bacteriana recente; perda inesperada de peso, dentre outros), sugerindo que a dor pode ser devida à doença desconhecida.

Um dos pesquisadores ressalta que os sinais vermelhos não podem ser considerados indicadores úteis, já que podem estar presentes em uma gama extensa de patologias, podendo acarretar um "alarme falso".

A pesquisa levou adiante os oito casos de fraturas identificadas, onde foi desenvolvido um modelo para prever possíveis fraturas vertebrais em pacientes com lombalgia aguda. Este modelo prevê a existência de quatro descritores: sexo feminino, idade maior que 70 anos, trauma significativo e uso prolongado de corticosteróides.

Portanto, aconselha-se que pacientes com dor lombar aguda devem ficar atentos aos “sinais vermelhos” apenas como alerta e não como diagnóstico e, claro, consultarem o médico.

Para tornar a sua consulta médica mais didática e objetiva, clique [aqui](#) e leve a tabela preenchida para mostrar ao seu médico.

Referência: Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, Herbert RD, Cumming RG, Bleasel J, York J, Das A, McAuley JH, *Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patients presenting to primary care settings with acute low back pain*, *Arthritis Rheum.* 2009 60(10), 3072-3080.

Fonte:

http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?LangType=1046&banner=rc_pain&menu_id=49&id=23793

9. Receptores opióides e bloqueio da nocicepção

A ativação periférica dos diferentes receptores opióides produz antinocicepção a qual esta bem caracterizada. No entanto, o tipo de fibra nociceptiva envolvida neste efeito não é conhecido. Em um trabalho recente, o grupo do Dr. Alan Basbaum demonstrou que a ativação dos receptores delta e mi opióides promovem analgesia periférica por atuar em classes diferentes de nociceptores. Enquanto a ativação do receptor delta esta associado a um efeito sobre fibras não-peptidérgicas e promovem apenas um efeito sobre a nocicepção mecânica, a ativação dos receptores mi opióides foi observada principalmente em fibras que expressam TRPV1, e inibe principalmente a nocicepção causada por um estímulo térmico. Um problema detectado neste trabalho é que todas as administrações de agonistas opióides foram feitas de forma intratecal, ou seja, os autores não podem garantir que o efeito é exclusivamente nas fibras nociceptivas periféricas, podendo apresentar efeito também em nível espinal em neurônios intrínsecos da medula. Desta forma, mais estudos deverão ser conduzidos para se entender os mecanismos envolvidos nos efeitos analgésicos periféricos dos opióides.

Referência: Scherrer G, Imamachi N, Cao YQ, Contet C, Mennicken F, O'Donnell D, Kieffer BL, Basbaum AI, *Dissociation of the opioid receptor mechanisms that control mechanical and heat pain*, *Cell* 2009 12, 137(6), 1148-59.

10. Metaloproteínases e hiperalgisia térmica

Interações entre as fibras nociceptivas periféricas e mastócitos contribuem para a dor inflamatória, mas pouco se sabe sobre os mecanismos de mediação neuro-imune. Um artigo recente do periódico da *Proceedings of the National Academy of Sciences* mostra que a metaloproteínase MT5-MMP (MMP-24) é um mediador essencial da nocicepção térmica periférica e hiperalgisia inflamatória.

Metaloproteínases (ou metaloproteases) constituem uma família de enzimas do grupo das proteases, classificadas pela natureza do grupo funcional mais proeminente em seu sítio ativo. Estas são enzimas proteolíticas cujo mecanismo catalítico envolve um metal. A maioria das metaloproteínases são zinco-dependentes, e algumas contém cobalto. O íon metálico é coordenado a proteínas através de três histidinas, quelantes imidazólicos. A coordenação da quarta posição é ocupada por uma molécula de água lábil.

O trabalho relata que MT5-MMP é expressa por nociceptores peptidérgicos contendo CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) no gânglio da raiz dorsal e que camundongos deficientes de Mmp24 apresentam maior sensibilidade à estímulos térmicos nocivos em condições basais. Consistente com isso, neurônios peptidérgicos sensoriais mutantes hiperenervam a pele, um fenótipo que se correlaciona com mudanças na clivagem regulada célula-célula de moléculas de adesão do tipo N-caderina, uma glicoproteína de adesão celular dependente de cálcio, caracterizada por cinco repetições de caderina extracelular, uma região transmembrana e uma cauda citoplasmática altamente conservada. Em certas sinapses do sistema nervoso

central, a aderência pré-sináptica-pós-sináptica é mediada pelo menos em parte por N-caderinas.

Em contraste com a nocicepção basal, camundongos *Mmp24*^{-/-} não desenvolvem hiperalgesia térmica durante a inflamação, um fenótipo que parece associado a alterações em interações célula-célula por N-caderina entre mastócitos e fibras sensoriais. Em conjunto, os resultados demonstram um papel essencial da MT5-MMP no desenvolvimento de sinapses imunes neuro-cutâneas e sugerem que esta metaloproteinase pode ser um alvo para o controle da dor.

Referência: Folgueras AR, Valdés-Sánchez T, Llano E, Menéndez L, Baamonde A, Denlinger BL, Belmonte C, Juárez L, Lastra A, García-Suárez O, Astudillo A, Kirstein M, Pendás AM, Fariñas I, López-Otín C, *Metalloproteinase MT5-MMP is an essential modulator of neuro-immune interactions in thermal pain stimulation*, Proc Natl Acad Sci U S A. 2009, 106(38), 16451-16456.