



A memória da Dor crônica - Parte 1

Este artigo apresenta uma tese controversa: “o psicológico” como fator causal da dor crônica, e não mero coadjuvante. Ou dito em termos mais científicos: a hipótese de que o estado dos circuitos emocionais e motivacionais do cérebro, bem como sua reorganização após um evento que incita a dor, determinam a transição para a cronicidade da dor.

“O sofrimento é criado quando oferecemos resistência à vida, e o que mais resistimos são as experiências que nos trazem dor.”

Alaric Hutchinson

Prólogo do blog:

Eu costumo revisar diariamente o que há de interessante no estudo da dor crônica. Além de ser um prazer, é o meu trabalho à cabeça deste blog.

Por isso, parei a música de imediato ao me deparar com o artigo seguinte: “Dor crônica: o papel da aprendizagem e da plasticidade cerebral”.

Dois motivos.

Como alertado noutras ocasiões, eu não sou médico. Dediquei-me a estudar a dor seriamente por causa de uma dor crônica que parecia sem solução. Controlei-a, e faço isso até hoje, assumindo o meu tratamento, sem ajuda médica ou fisioterápica. Como fiz? Nada miraculoso, integrativo, alternativo etcétera. Apenas agreguei a uma vida saudável, o trabalho mental. Não, não foi hipnose, nem falei com o Arcanjo São Gabriel. Falei, sim, com meu cérebro. Também nada esotérico. Apenas aprendi como fazê-lo me baseando no aprendido sobre a neurociência da dor – algo que qualquer um pode fazer. Sobre como você pode desmanchar as vias neurais pelas quais a dor crônica transita e, aos poucos e desde que você seja muito disciplinado(a), conseguir se safar daquela roubada. Eu consegui.

É aí que o Dr Apkar Vania Apkarian, um dos autores do artigo em pauta, entra. Ele é o outro motivo de eu tê-lo escolhido para ser postado no blog.

O Dr Apkarian é professor de fisiologia, anestesiologia e medicina física e reabilitação na *Northwestern University* na *Feinberg School of Medicine*. Ele é um estudioso da neuroquímica do cérebro se valendo da ressonância magnética e da consciência. Mas principalmente por ter proposto elegantemente a teoria de que a dor crônica é uma forma de aprendizado emocional (que pode ser tratada, por exemplo, com o uso terapêutico do placebo). Noutras palavras, **você aprende a padecer de dor crônica em boa parte porque você mesmo faz por se autoconvencer disso**. Até aí, nada que outros neurocientistas médicos não tenham dito antes do Dr. Apkarian. Mas ele foi um dos que me alertou para o “óbvio ululante” que me tirou do buraco: **assim como você aprendeu essa sua dor, você também pode aprender a desaprendê-la**. Ou seja, você pode criar, adotar e repetir um **discurso** ativo que, paralelamente a levar uma existência saudável, seja capaz de driblar, substituir ou detonar o antigo. Troque “discurso” por “vias neurais” e vai aterrizar no campo da neurociência da dor.

É claro que para afirmar o anterior eu careço de evidências retiradas de um ensaio randomizado controlado duplo cego. O diabo é que a única evidência que a mim interessa sou eu mesmo. Isso me basta.

Voltemos ao artigo do Dr. Apkarian & Cia. Ele é extenso e algo “pesado” para quem não está familiarizado com a neurociência da dor. Mas é um bom artigo, não desista. Optei então por aliviar a leitura e facilitar a compreensão dividindo-o em duas partes.

Na Parte I apresenta-se um modelo que mostra como o estado dos circuitos emocionais e motivacionais do cérebro, bem como sua reorganização após um evento que incita a dor, determinam a transição para a cronicidade da dor. Curto e grosso: a emoção que uma dor aguda causa muda o cérebro e isso pode fazer a sua dor ficar crônica. Mais ou menos isso.

A Parte II revisa brevemente a evidência científica acumulada que apoia o modelo anterior.

Boa leitura!

DOR CRÔNICA: O PAPEL DA APRENDIZAGEM E DA PLASTICIDADE CEREBRAL

Autores: AR Mansour, M.A. Farmer, M.N. Baliki e A. Vania Apkarian

Introdução

Neste capítulo, propomos uma nova teoria sobre os mecanismos de transição para a dor crônica, apoiada por uma revisão dos estudos em humanos e animais que estão começando a identificar os mecanismos subjacentes da cronificação da dor. Teoricamente, e dados os avanços recentes, argumentamos que o estado dos circuitos emocionais e motivacionais do cérebro, bem como sua reorganização após um evento que incita a dor, determinam a transição para a cronicidade da dor.

As associações afetivas de dor crônica se manifestam como aumento da ansiedade, depressão e uma redução drástica da qualidade de vida, bem como outros prejuízos cognitivos e comportamentais. Os médicos que tratam de pacientes com dor crônica comumente observam que esse sofrimento é mantido mesmo quando a intensidade da dor crônica é reduzida pela terapia. É também uma observação comum que os pacientes estão muito mais angustiados, em proporção à intensidade da dor, com a carga emocional associada à dor crônica. Além disso, em muitos casos, o sofrimento emocional é mantido, embora os sinais periféricos da lesão e, portanto, a fonte teórica da atividade nociceptiva, tenham desaparecido há muito tempo. De fato, há ampla evidência de que drogas altamente eficazes no tratamento da dor aguda (e principalmente nociceptiva), como anti-inflamatórios não esteroidais e opiáceos, apresentam efeito variável ou nenhum efeito no tratamento da maioria das condições de dor crônica.

Os estudos não invasivos de imagem do cérebro humano proporcionaram a oportunidade de examinar diretamente o cérebro de pacientes com dor crônica. Esses estudos não mostram evidências de aumento da representação nociceptiva, mas, ao contrário, apontam para uma maior atividade no circuito cortical límbico emocional e motivacional. Portanto, propomos que a compreensão e manipulação dos processos subjacentes ao sofrimento emocional (circuito cortical-límbico) devem ter mais sucesso no tratamento da dor crônica, em comparação com as abordagens padrão que foram testadas por décadas. Essas abordagens tradicionais de tratamento concentraram-se na fonte de sinais nociceptivos na pele e na medula espinhal, com pouco sucesso.

Desde o trabalho de Pavlov, sabe-se que a dor é um poderoso estímulo aversivo para a criação de memórias salientes. Ele induz a aprendizagem por evento único, com memórias associadas que duram a vida inteira. Esses conceitos têm sido utilizados na neurociência da aprendizagem e da memória há mais de um século. Surpreendentemente, eles tiveram pouco impacto na pesquisa da dor. Os estudos de imagem do cérebro humano também apontam para a reorganização (por exemplo, atrofia da substância cinzenta e diminuição da integridade da substância branca) do circuito córtico-límbico que parece ser específico para condições distintas de dor crônica.

Propomos que a dor crônica é consequência de alterações plásticas no circuito cortical-límbico, levando a novos aprendizados e à formação de memórias que são continuamente reforçadas e,

portanto, não podem ser extintas, como consequência das associações emocionais e motivacionais com o estímulo doloroso, talvez juntamente com habilidades de aprendizagem aprimoradas devido a uma predisposição ao comportamento viciante.

Escala do problema

A dor é o principal motivo pelo qual as pessoas procuram atendimento médico. Todos os dias, 50 milhões de americanos ficam parcial ou totalmente incapacitados pela dor. Se não for tratada, a dor pode levar à depressão, distúrbios do sono, supressão imunológica, distúrbios alimentares, deficiência cognitiva e outros efeitos deletérios de longo prazo. Quando a dor é consequência de uma lesão aguda e/ou processo inflamatório, ela pode ser aliviada pela atenuação do estímulo nocivo ou dos processos patológicos. No entanto, nas sociedades modernas, a dor é em grande parte de natureza crônica e, apesar dos consideráveis esforços de pesquisa, nenhuma terapia reprodutivelmente eficaz para a dor crônica foi estabelecida até o momento. De acordo com o relatório e recomendações sobre dor crônica recentemente divulgado pelo Instituto de Medicina das Academias Nacionais, lançado em 29/06/2011, a dor crônica afeta pelo menos 116 milhões de adultos americanos - mais do que o total afetado por doenças cardíacas, câncer e diabetes combinados. A dor custa à nação até US\$ 635 bilhões a cada ano em tratamento médico e perda de produtividade, tornando "a prevenção da dor" a segunda maior prioridade proposta para a melhoria da saúde do país.

A dor está associada a um estado afetivo negativo que contribui para o sofrimento do indivíduo. Embora as agências europeias e os Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos tenham financiado centenas de estudos sobre os mecanismos da dor, e apesar do fato de esses estudos terem revelado uma riqueza de informações sobre os mecanismos subjacentes da cronicidade, a incidência de dor crônica continua a ascensão e seu alívio permanece quixotesco, casual e mais fortuito do que de natureza científica. No momento da redação deste capítulo, os autores receberam um e-mail de um neozelandês que sintetiza o triste estado do "gerenciamento" padrão da dor crônica. Afirma:

"Ao longo de todos os desenvolvimentos e complicações que [nosso paciente] teve com leucemia nos últimos dois anos, seu especialista [Anon] explicou cuidadosamente a natureza de cada problema, descreveu o tratamento recomendado, nos contou como os medicamentos funcionam e descreveu os efeitos que provavelmente terá. A confiabilidade de suas previsões nos deu a confiança de que o tratamento [de nosso paciente] é baseado em dados científicos sólidos. Em contraste, minha impressão inicial sobre o manejo médico da dor [do paciente] foi que ela era totalmente não científica. Eles estavam apenas jogando drogas no problema, na esperança de que algo funcionasse."

Atualmente, a abordagem para o tratamento da dor crônica é quase exclusivamente baseada em sintomas. Um trabalho pioneiro em nosso laboratório mostra que a dor crônica impacta a integridade do córtex, sugerindo que é uma doença progressiva e talvez neurodegenerativa, cuja persistência deve ser interrompida o mais rápido possível. Para tanto, o caminho racional para a prevenção e tratamento da dor crônica deve abordar os mecanismos subjacentes da cronicidade.

Dor fantasma e aprendizagem

Talvez Patrick D. Wall tenha sido o proponente mais enfático da ideia de que a dor é fortemente modulada pelo cérebro e que os estados cognitivos influenciam dramaticamente a percepção da dor. Ele argumentou que, em crianças, o beijo da mãe era muito mais eficaz no alívio da dor de uma lesão aguda do que o uso de qualquer analgésico. Ele também destacou situações em que altos níveis de estresse mascaravam a percepção clássica da dor, apesar de lesões graves. Atletas lesionados no calor da competição, que só sentem dor quando a competição termina, servem como um exemplo moderno comum desse fenômeno. Outros exemplos, menos afortunados, são os soldados que se alegram com a notícia de que estão feridos, uma vez que abriga a oportunidade de deixar o campo de batalha¹. Esses exemplos destacam o fato de que a dor não pode ser simplesmente explicada por atividade aferente ou sensibilização da medula espinhal (ou seja, as duas ideias mais dominantes no campo, onde a maioria da ciência básica continua a se concentrar²³⁴).

O exemplo clássico do papel do cérebro e dos mecanismos de aprendizagem associados na percepção da dor vem de observações e intervenções feitas por Ramachandran alguns anos atrás, em pacientes com dor fantasma⁵. Em seu caso mais famoso, um sujeito que sofria de dor fantasma por mais de 10 anos foi treinado para usar um espelho com o qual poderia induzir a ilusão de mover o braço fantasma. O braço fantasma tinha a percepção associada de estar preso em uma posição fechada e, portanto, havia sido uma fonte de dor fantasma por anos. Ao observar seu membro intacto no espelho e seu movimento, o sujeito percebeu imediatamente que o fantasma estava, de fato, se movendo. A aplicação repetida deste exercício resultou no desaparecimento do fantasma e na dor associada. Muitos outros já confirmaram essas observações, e o método é usado clinicamente⁶.

Esses casos destacam um papel inequívoco dos circuitos de aprendizagem do cérebro na dor crônica. Dado que a dor persiste dentro de um membro inexistente, com os detalhes da mão e sua posição vividamente representados pelas cognições do paciente, essa dor fantasma não pode ser atribuída simplesmente a disparos excessivos do nervo lesionado, visto que tais disparos não poderiam induzir tais padrões espaciais específicos de localização da dor. Além disso, o alívio da dor com a ilusão do espelho demonstra que o aprendizado associativo, neste caso a ilusão visual da qual o paciente está bem ciente, pode neutralizar permanentemente uma dor que persistia por muitos anos. A explicação mais simples é que a aprendizagem associativa está ocorrendo dentro do circuito corticolímbico, muito provavelmente sem alteração na atividade aferente periférica e talvez devido ao desmascaramento de regiões somatossensoriais devido à desaferentação.

Nota do blog: A dor por Desaferentação é uma subdivisão da dor neuropática, que pode decorrer de algum tipo de dano ao sistema somatossensorial em qualquer ponto ao longo de seu percurso. São exemplos a neuralgia do nervo trigêmeo, a neuralgia pós-herpética e a neuropatia periférica, dentre outras.

Portanto, podemos concluir que o circuito de aprendizagem do cérebro, pelo menos nesses exemplos, é uma parte crítica da experiência da dor. Ainda mais informativo é o fato de que tanto a observação quanto a intervenção foram geradas por um neurologista que não é cientista da dor e que concebeu a intervenção com base nos princípios da aprendizagem associativa. Além disso, a

comunidade de pesquisa em dor continua a ignorar este trabalho e suas implicações, mesmo quando algumas clínicas estão usando a técnica para terapia. Além disso, a comunidade de pesquisa em dor continua a ignorar este trabalho e suas implicações, mesmo quando algumas clínicas estão usando a técnica para terapia⁷. Um artigo recente expõe elegantemente uma teoria completa para dor fantasma e zumbido com base nesses mesmos princípios fundamentais e incorpora muitos elementos que enfatizamos aqui como componentes básicos da dor crônica⁸.

Em uma série de estudos quase 30 anos atrás, Wall, Kaas, Merzenich e colegas mostraram que lesões nos nervos periféricos em macacos prontamente dão origem a distorções da somatotopia sensorio-motora⁹. Observações semelhantes foram feitas pela primeira vez por Flor e colegas em humanos, mostrando que a dor fantasma está associada a grandes mudanças na representação de partes do corpo dentro do córtex¹⁰. Essas observações resultaram na conclusão, compartilhada nesta revisão, de que fatores centrais ao invés de periféricos podem ser mais críticos na cronicidade da dor¹¹. Este último foi a primeira evidência de plasticidade cortical associada a uma condição de dor crônica. Desde então, a evidência de plasticidade cerebral com dor crônica se expandiu para o estudo da reorganização da substância cinzenta e branca do cérebro. Novas informações continuaram a ser relatadas em laboratórios sobre a relação e a especificidade da reorganização anatômica e funcional do cérebro em diferentes tipos de dor crônica^{12,13}.

Dor e aprendizagem estão intimamente relacionadas, e a dor crônica pode ser definida neste contexto

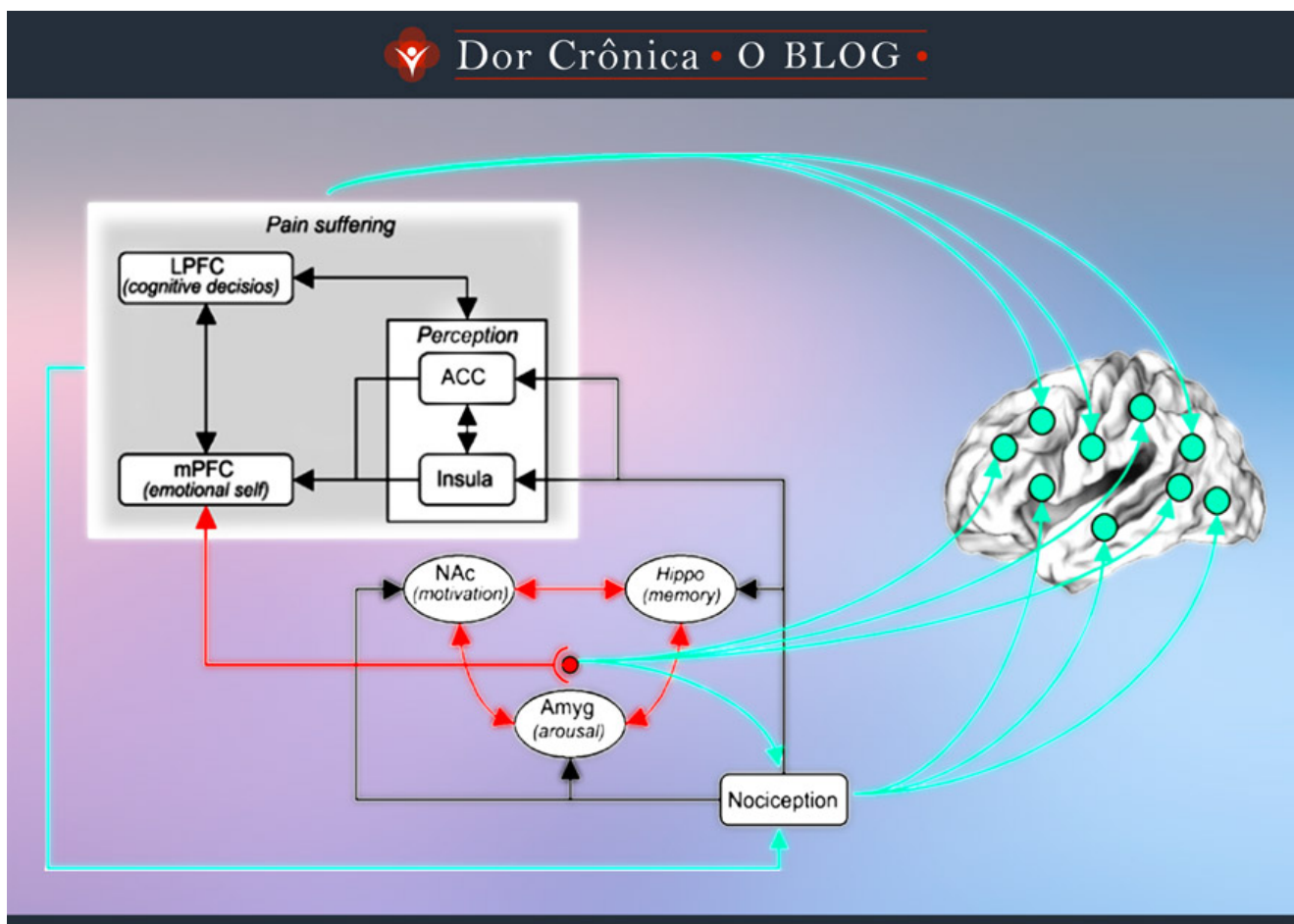
Em um artigo de revisão recente¹⁴, formulamos a relação entre aprendizagem e dor crônica:

“A dor crônica é definida como um estado de sofrimento contínuo, sustentado por muito tempo após a cura da lesão inicial. Em termos de aprendizagem e memória, pode-se reformular esta definição como:

Simultaneamente, a presença continuada de dor não oferece uma oportunidade de extinção porque sempre que o sujeito é reexposto ao evento condicionado, ele ainda está com dor. Deixar de se extinguir, portanto, faz com que o evento se torne um reforço de associação aversiva.”

Com base nesses conceitos, sugerimos especificamente que a interação entre o córtex pré-frontal e o circuito de aprendizagem límbico do cérebro deve ser crítica para que a dor transite de um evento agudo para um estado crônico persistente, conforme ilustrado em Figura 1.

Figura 1



Um modelo sobre os circuitos cerebrais envolvidos na transição da dor aguda para a crônica. A informação nociceptiva, talvez distorcida por processos de sensibilização periférica e da medula espinhal, interfere nos circuitos límbicos. A interação do circuito límbico com os processos pré-frontais determina o nível em que uma determinada condição de dor passa para um estado mais emocional. O circuito límbico também fornece sinais de aprendizagem / modulação para o resto do córtex, induzindo distorções funcionais e anatômicas que refletem o sofrimento e as estratégias de enfrentamento, adaptado de Apkarian et al.,15.

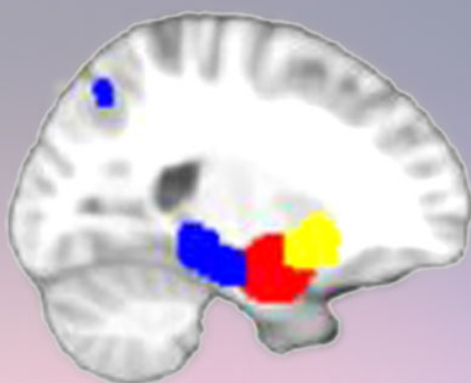
Como mostrado na Figura 1, o conceito geral é que as entradas nociceptivas, que tendem a ser transitórias no organismo saudável e, portanto, evocam principalmente a percepção da dor aguda (ilustrada pela ativação do cíngulo anterior, ACC e ínsula), também estabeleceriam, por meio do circuito límbico, associações aprendidas que se extinguem gradualmente com o tempo. No entanto, quando a entrada nociceptiva é mais intensa e persistente, pode envolver preferencialmente o circuito límbico, composto por núcleo accumbens (Nac), amígdala (Amyg) e hipocampo (Hippo), levando a novos processos de aprendizagem e memória. Essas vias sinápticas forjadas pelo aprendizado, por sua vez, interagem com os circuitos corticais pré-frontais medial e lateral (mPFC, LPFC) e mudam a atividade cortical de uma percepção nociceptiva para um estado de sofrimento emocional. Além disso, o último induziria a reorganização cortical devido ao entalhe induzido tanto pelo enfrentamento quanto pelo sofrimento da organização anatômica e funcional do córtex. Nessa estrutura, também conceitualizamos que as vias modulatórias descendentes podem ser controladas de forma crítica por meio de circuitos pré-frontais e límbicos, e esses sistemas podem de fato influenciar o estado de excitabilidade de aferentes primários, bem como dos neurônios da medula espinhal. Assim, propomos que, dados alguns fatores predisponentes, o estado da rede

mesocorticolímbica determina se as entradas nociceptivas se tornam transitórias ou persistentes, ativando preferencialmente as vias de extinção ou, inversamente, fortalecendo os sinais de aprendizagem que amplificam as propriedades afetivas das entradas nociceptivas. Uma analogia para este processo diz respeito aos mecanismos relacionados ao comportamento de dependência de drogas, em que a exposição repetida a uma droga recompensadora viciante induz uma incapacidade de suprimir um comportamento indesejado. No caso da dor crônica, as percepções e o comportamento relacionados à dor tornam-se exagerados e persistem por meio do aprendizado associativo coordenado pela rede mesolímbica. A aprendizagem é impulsionada por memórias implícitas e explícitas que interagem com sinais de valorização e saliência subscientes que determinam as forças associativas das sinapses remodeladas e/ou novas. Esses processos de aprendizagem interagem com os mecanismos de enfrentamento fornecidos pela experiência anterior do sujeito em relação à sua condição. Na verdade, associações implícitas e explícitas díspares podem ser a base do sofrimento da dor crônica. O modelo é baseado em um impulso nociceptivo inicial, e a duração e a intensidade desse impulso podem ser críticas para resultados de longo prazo. O impulso nociceptivo costuma ser consequência de uma lesão, de origens diversas. No entanto, pelo menos no exemplo da dor fantasma, pode-se imaginar que a atividade aferente periférica, ou atividade central aumentada, conduz a formação e manutenção de memórias corticais relacionadas à dor. Em condições de dor em que um local nociceptivo específico não pode ser identificado, ainda assumimos que uma entrada aferente mais difusa amplifica o circuito cortical de memórias de dor devido a um estado de rede mesolímbica altamente potente/sensibilizado. Dadas essas suposições, as fontes precisas pelas quais as memórias de dor são ativadas, mantidas e/ou extintas não são particularmente importantes, assim, tornando a distinção central entre condições inflamatórias e neuropáticas inconsequentes (embora as manifestações de cada uma na reorganização da medula espinhal permaneçam distintas). Tal estrutura também fornece um continuum de condições, desde lesão aguda do tecido até lesão visceral mais difusa, até lesões do nervo e do SNC, com mecanismos semelhantes baseados no aprendizado de indução de dor crônica através essencialmente do mesmo sistema mesocorticolímbico. Para uma visão ligeiramente diferente em relação à interação entre dor e recompensa, bem como sua contribuição para a cronificação da dor¹⁶.

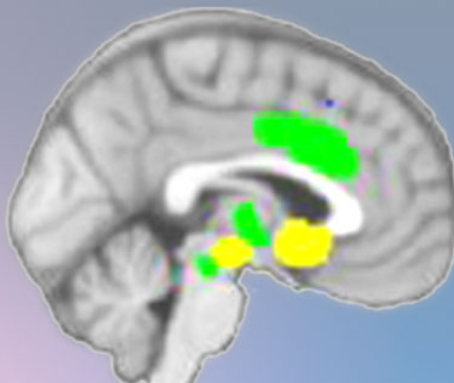
Os principais elementos que compõem o circuito límbico subcortical ilustrado podem ser mapeados espacialmente usando uma ferramenta de meta-análise recente desenvolvida para condensar espacialmente a literatura publicada [www.neurosynth.com17]. A atividade cerebral associada ao termo “memória” identifica 1.138 artigos publicados e está associada à atividade em cerca de 8,4% de todos os voxels do cérebro (no limite do valor $z > 5,0$, que é 5 desvios padrão da atividade basal). O termo “recompensa” identifica 203 estudos e ativa 1,9% do cérebro, enquanto o termo “emoção” identifica 326 estudos e ativa 6% do cérebro. Da mesma forma, o termo “dor” identifica 324 estudos e ativa 6,1% do cérebro. Esses mapas são mostrados na Figura 2, onde vemos as regiões primárias do cérebro envolvidas em cada um dos termos. Usamos um limiar alto para remover regiões do cérebro que seriam capturadas pelos procedimentos específicos do estudo (por exemplo, em limiares mais baixos, a “memória” parece incluir várias regiões de atenção simplesmente por causa das demandas da tarefa). Os termos específicos foram usados para destacar as estruturas límbicas associadas e exibir sua relação espacial com a atividade de “dor”. Deve ser enfatizado que essas regiões não são ativadas exclusivamente para esses termos (por

exemplo, emoção, memória, recompensa), e todas as três redes límbicas subcorticais estão envolvidas em aspectos de aprendizagem emocional e memória. No entanto, as diferenças espaciais robustas entre os termos também identificam as estruturas centrais associadas a cada um, com uma confiança estatística muito alta. Também é importante enfatizar que o termo “dor” captura principalmente estudos de imagens cerebrais de estímulos dolorosos agudos aplicados a indivíduos saudáveis e, na verdade, um desvio *longe* desse padrão de atividade é o que afirmamos criar uma condição de dor crônica.

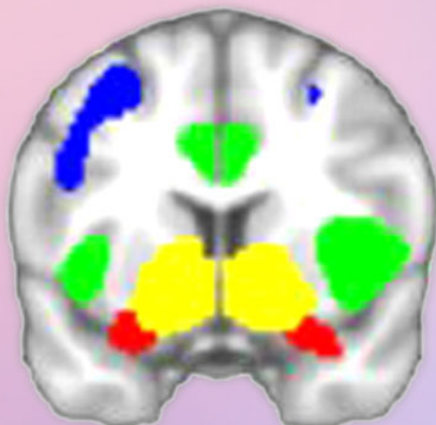
Figura 2



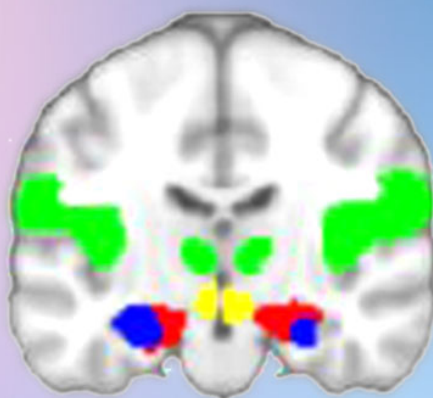
X = -22



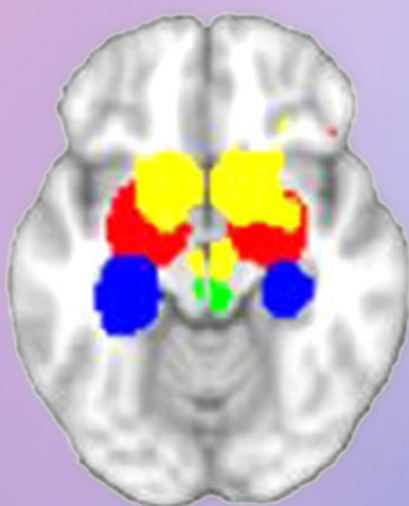
X = -2



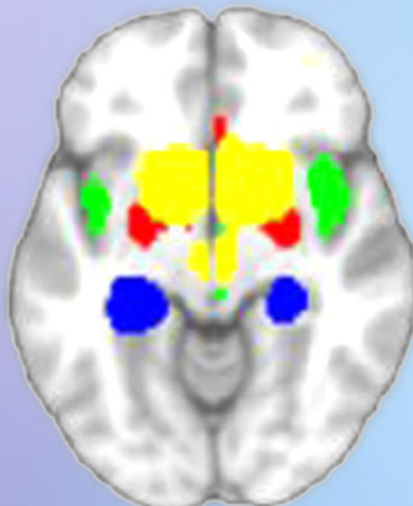
Y = +8



Y = -16



Z = -14



Z = -8

Emoção

Recompensa

Memória

Dor

Mapas de meta-análise de atividade cerebral derivados da ferramenta Neurosynth (Yarkoni et al., 2011), para os quatro termos indicados. Apenas as regiões do cérebro ativadas positivamente para cada termo são mostradas, com a cor apropriada, quando a atividade foi limitada a um valor $z > 5,0$. Nesse limiar, a “Emoção” ativa principalmente a amígdala bilateral e o córtex pré-frontal medial; “Memória” ativa o hipocampo bilateral e partes das regiões parietal posterior e pré-frontal lateral; “Recompensa” ativa o núcleo accumbens bilateral, hipotálamo e tegmento ventral; “Dor” ativa o cíngulo anterior bilateral, tálamo, cinza periaquedutal e ínsula.

A seguir revisaremos brevemente a evidência acumulada que apoia o modelo descrito na Figura 1, que depende do circuito límbico demonstrado na Figura 2. A atividade cerebral para dor crônica se afasta do padrão mostrado para “dor” na Figura 2 para circuitos mais pré-frontais e límbicos, conforme indicado em revisões recentes¹⁸¹⁹. Ressaltamos que o modelo permanece um modelo geral sem detalhes mecanísticos predefinidos. Essa imprecisão é preservada intencionalmente, pois muitos detalhes ainda precisam ser compreendidos e tratados no futuro, e eles podem se desviar dos pressupostos tradicionais de aprendizagem aversiva aguda.

Na parte II do artigo, seus autores revisam brevemente a evidência científica acumulada que apoia a proposta anterior. A conferir na próxima semana.

Tradução livre de “*Chronic pain: The role of learning and brain plasticity*”, publicada no Restor Neurol Neurosci. 2014