



Modulação descendente da dor e a cronificação da dor - Parte 1

Este artigo é um clássico na busca de uma explicação científica para a dor crônica. A tese central é o de que essa dor é produto de um desequilíbrio dos circuitos neurais envolvidos na dor. Mais precisamente, de uma disfunção na modulação descendente.

Isto é importante por dois motivos: por um lado, amplia o conhecimento dos mecanismos que “fabricam” a dor crônica e, por outro lado, confirma o que Wall e Melzack adiantaram há meio século com a sua Teoria do Controle do Portão: que junto com fatores genéticos/biológicos/sensoriais, outros fatores de natureza psicossocial também participam na modulação da dor.

O significado clínico disso, por muitos ainda despercebido, é que assim como processos emocionais agravam a dor (até fazê-la ou mantê-la crônica), **se revertidos podem aliviá-la**. Ou seja, pode-se diminuir a dor crônica, ou gerenciar melhor os seus sintomas, autocontrolando as fontes dos distúrbios emocionais – os pensamentos tóxicos, as crenças equivocadas e o catastrofismo associados a dor, o estresse mental etc. E a cada dia vemos que isso, se a pessoa quiser evitar dores de barriga e/ou de cabeça no ensejo, depende menos de Prozac e Lyrica e mais de exercício gradual, Tai Chi e *mindfulness*.

Enfim, não sou ingênuo a ponto de imaginar que a leitura do artigo em pauta sensibilize profissionais da saúde da velha guarda ou fanáticos da Medicina Baseada em Evidências. “Não há pior cego que aquele que não quer ver”, reza o ditado. Mas, quem sabe, outros no ramo podem ao menos prestar atenção, e entender que o conhecimento da dor crônica – que segundo a Organização Mundial da Saúde afeta um terço da humanidade (no Brasil, seria 40%, dizem por aí) – está mudando, e mudando muito em relação ao que era há pouco tempo atrás. De cara, a própria dor crônica já é considerada uma doença em si, e não apenas um coadjuvante de outras doenças. E ocorre que sobre ela, a maior parte do (pouco) que se conhece é mais perceptível no cérebro ou, melhor dizendo, na mente (do que na pele, nos músculos ou nas vísceras). Agora você me diga: a maioria dos profissionais da saúde atualmente entende mais de pele, músculos e vísceras... ou de mente? Pense nisso.

Para facilitar uma leitura rápida, o artigo foi dividido em duas partes. A Primeira Parte é uma espécie de preâmbulo muito robusto.

Ela abrange:

- uma panorâmica da dor crônica;
- esforços de pesquisa visando esclarecer os mecanismos neurais que promovem ou protegem contra a “cronificação” via modulação;
- componente afetivo da dor (no contexto da modulação); e
- o processo da dor no cérebro (sites ativados por estímulos nocivos).

A Segunda Parte, que será publicada daqui dois dias, é o fulcro do tema: a modulação da dor descendente (ex.: regiões cerebrais que favorecem a nocicepção) e a sua relação com a dor crônica (via desregulação descendente).

Boa leitura!

Autores: **Michael H. Ossipov, Kozo Morimura e Frank Porreca**

RESUMO

Objetivo da revisão

A dor crônica é um importante problema de saúde pública que afeta negativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados e acarreta um enorme custo socioeconômico. A terapêutica atualmente disponível fornece tratamento inadequado da dor em muitos pacientes. Os estados de dor aguda geralmente desaparecem na maioria dos pacientes. No entanto, por razões pouco compreendidas, em alguns indivíduos, a dor aguda pode se transformar em um estado crônico. Nossa compreensão dos fatores de risco subjacentes ao desenvolvimento da dor crônica é limitada. Estudos recentes sugeriram uma importante contribuição da disfunção nos circuitos moduladores descendentes da dor para a “cronificação” da dor. Estudos em humanos fornecem

insights sobre possíveis fatores endógenos e exógenos que podem promover a conversão da dor em uma condição crônica.

Descobertas recentes

Os sistemas moduladores da dor descendente foram estudados e caracterizados em modelos animais. As técnicas de imagem do cérebro humano, a estimulação cerebral profunda e os mecanismos de ação de drogas eficazes no tratamento da dor confirmam a relevância clínica dos circuitos moduladores da dor de cima para baixo. Evidências crescentes apoiam o conceito de que a dor crônica está associada a uma desregulação na modulação descendente da dor. A ruptura do equilíbrio dos circuitos moduladores descendentes para favorecer a facilitação pode promover e manter a dor crônica. Resultados recentes sugerem que a inibição descendente diminuída provavelmente é um elemento importante para determinar se a dor pode se tornar crônica. Essa visão é consistente com o sucesso clínico de medicamentos que aumentam a atividade noradrenérgica da coluna vertebral, como inibidores da recaptação de serotonina / noradrenalina (SNRIs), no tratamento de estados de dor crônica. Consistente com este conceito, um sistema inibidor descendente robusto pode ser normalmente empregado para proteger contra o desenvolvimento de dor crônica. Os estudos de imagem mostram que os centros corticais e subcorticais superiores que governam os processos emocionais, motivacionais e cognitivos se comunicam diretamente com os circuitos moduladores da dor descendente, fornecendo uma base mecanicista para explicar como fatores exógenos podem influenciar a expressão da dor crônica em um indivíduo suscetível.

Sumário

Estudos pré-clínicos, juntamente com investigações clínicas farmacológicas e de neuroimagem, avançaram nossa compreensão dos circuitos cerebrais que modulam a dor. Os circuitos facilitadores e inibidores da dor descendente que surgem no tronco cerebral fornecem mecanismos que podem ser utilizados para promover ou proteger contra a “cronificação” da dor. Esses sistemas interagem com os centros superiores, fornecendo assim meios pelos quais fatores exógenos podem influenciar o risco de cronificação da dor. Uma maior compreensão do papel da modulação descendente da dor pode levar a novas orientações terapêuticas destinadas a normalizar processos aberrantes que podem levar à dor crônica.

INTRODUÇÃO

Há pouco argumento de que a dor crônica represente uma necessidade médica urgente em todo o mundo¹. A dor crônica é consistentemente relatada como uma das queixas mais frequentes, levando os pacientes a procurar atendimento médico². Exerce um alto custo socioeconômico, estimado entre US \$ 560 e US \$ 635 bilhões anualmente em termos de custos com saúde e perda de produtividade³. A prevalência relatada de dor crônica varia amplamente. Nos EUA, as estimativas de prevalência de dor crônica variaram de um mínimo de 15 a um máximo de 64%⁵, um intervalo provavelmente resultante de diferenças nos métodos de coleta de dados. Da mesma forma, foram encontradas amplas faixas na prevalência de dor crônica quando pesquisas foram realizadas globalmente (de 2 a 55%) ou na Europa (de 5 a 33%)⁶. Em um estudo recente realizado na Internet, realizado nos EUA, 9326 entrevistados indicaram dor crônica satisfazendo a definição

da Associação Internacional para o Estudo da Dor⁷. Desses, dois terços apresentavam condições clinicamente diagnosticadas, com dor lombar, osteoartrite, artrite reumatoide e dor de cabeça de enxaqueca, representando 18, 16, 6 e 3%, respectivamente, da prevalência total⁸. Apesar de sua prevalência, a dor crônica é inadequadamente tratada, com taxas de sucesso no tratamento de apenas cerca de 30%⁹.

A VARIABILIDADE DA DOR CRÔNICA

A grande variabilidade entre os relatórios publicados sobre a prevalência de dor crônica sugere que há considerável fluidez na manifestação dessa condição. De fato, esse argumento é fortalecido quando se considera as diferenças profundas na vulnerabilidade dos indivíduos ao desenvolver dor crônica após lesão, doença ou cirurgia¹⁰. Dos pacientes com neuropatia diabética, apenas um terço desenvolveu neuropatia diabética dolorosa¹¹. Em um estudo com 15 692 pacientes diabéticos na Inglaterra, 26% dos pacientes sem neuropatia relataram dor, assim como 60% daqueles com neuropatia grave¹². Nesse estudo, verificou-se que a incidência de dor aumentou com a idade e que as mulheres tiveram 50% mais chances de desenvolver dor crônica do que os homens. Aproximadamente um terço dos pacientes com dor lombar desenvolvem dor persistente que dura mais de 1 ano¹³. O risco de desenvolver dor crônica após a cirurgia ou dor pós-cirúrgica persistente (PPP) varia de 5 a 50% dos pacientes cirúrgicos e entre 2 e 10% destes desenvolvem dor intensa¹⁴¹⁵¹⁶¹⁷. Embora o reparo da hérnia e a cesariana estejam associados a uma incidência de 10% de PPP, o risco de PPP após mastectomia, toracotomia ou amputação é de 30, 40 e 50%, respectivamente¹⁸. Parece que a probabilidade de desenvolver PPP crônica está mais relacionada à intensidade da dor aguda sentida imediatamente no pós-operatório, e não ao procedimento em si¹⁹. Não foi identificada correlação entre o grau de lesão articular e a intensidade da dor em pacientes com osteoartrite²⁰. A síndrome da dor regional complexa (SDRC) é uma condição de dor crônica incapacitante, mas pode ser provocada por lesões aparentemente triviais como a punção venosa²¹²², por outros insultos neurológicos ou por neuralgia pós-herpética (NPH) e por zoster leve ou não aparente (isto é, *seno herpete*)²³. Em uma revisão recente da SDRC, cerca da metade dos pacientes que desenvolveram NPH dos braços ou pernas acabou mostrando sinais de SDRC, enquanto que nenhum que teve NPH da cabeça ou pescoço o fez²⁴. Concluiu-se que a CRPS representa um 'endofenótipo' decorrente de lesão ainda menor em indivíduos suscetíveis²⁵.

Os mecanismos que impulsionam o desenvolvimento da dor crônica e os fatores de risco potenciais que podem predispor um indivíduo a um estado de dor crônica são amplamente desconhecidos. Andersen e Kehlet²⁶ descobriram que a radioterapia e os danos nos nervos eram fatores de risco para dor persistente pós-mastectomia, mas inconsistências entre os estudos impediram a identificação de outros fatores de risco claros. Sugeriu-se que estudos futuros incluam fatores como idade, peso, etnia e status socioeconômico, além de dor pré-operatória, função nociceptiva e fatores psicossociais²⁷. Uma investigação mais recente da mesma equipe constatou que fatores demográficos, métodos cirúrgicos e variáveis relacionadas ao tratamento eram menos importantes no desenvolvimento de dor persistente pós-mastectomia do que variáveis psicossociais como catastrofização, somatização, sono, ansiedade e depressão²⁸. Em um estudo prospectivo de pacientes submetidas a cirurgia de câncer de mama, Sipila *et al*²⁹ desenvolveram

uma ferramenta de diagnóstico para auxiliar na previsão do desenvolvimento de dor persistente, empregando seis fatores: dor crônica prévia de qualquer tipo, alto número de operações anteriores, dor pré-operatória na área a ser operada, IMC alto, tabagismo prévio e maiores de idade³⁰. Um estudo epidemiológico da dor crônica na Europa sugeriu que os fatores de risco incluem sexo, idade, origem cultural e atitudes em relação à dor³¹. Embora o aumento da idade esteja associado a um risco aumentado de HP, a idade jovem é um fator de risco para PPP³²³³³⁴. Concorde-se geralmente que os riscos de desenvolver dor crônica incluem predisposições genéticas e exposições prévias a lesões, bem como fatores psicossociais que são menos facilmente identificados, como catastrofização, apoio social, status econômico, expectativa de dor e experiências passadas³⁵³⁶³⁷.

Os recentes avanços nas técnicas de neuroimagem e na análise computacional permitiram aos investigadores avaliar de forma não invasiva a função cerebral em indivíduos e pacientes, aumentando nossa compreensão dos circuitos subjacentes à percepção da dor. Numerosos estudos de imagem indicaram que estímulos nocivos ativam várias regiões-chave do cérebro, incluindo locais corticais e estruturas límbicas associadas ao processamento emocional³⁸³⁹⁴⁰. Além disso, estudos de neuroimagem também mostraram que a dor crônica pode ser acompanhada de alterações nas características estruturais, conectividade funcional ou atividade desses locais⁴¹⁴²⁴³⁴⁴. Embora essas regiões do cérebro estejam geralmente associadas a sistemas emocionais, elas também interagem com estruturas que codificam a modulação descendente da dor⁴⁵.

A ativação de nociceptores por estímulos que podem potencialmente provocar danos aos tecidos envolve amplas redes neurais no cérebro que refletem a experiência significativa da dor proveniente de estímulos sensoriais. Além de seus componentes sensoriais, a dor também está associada a um poderoso componente afetivo⁴⁶⁴⁷⁴⁸. Dadas as contribuições emocionais ou afetivas para a experiência da dor, não surpreende que os pacientes com dor crônica sofram de complicações psicológicas e sociológicas que são um fardo adicional, além da dor já existente⁴⁹⁵⁰. À medida que a dor progride de uma origem aguda, de uma lesão ou cirurgia, para uma condição crônica, os estados emocionais negativos associados à dor crônica não apenas exacerbam a sensibilidade fisiológica à dor⁵¹, mas também aumentam a incidência de comorbidades, como depressão, ansiedade, distúrbios do sono, anormalidades na tomada de decisão e pode até aumentar o risco de suicídio⁵²⁵³. Apesar de sua prevalência e impacto na vida dos pacientes e na sociedade, a dor crônica ainda é mal gerenciada e as terapias atuais fornecem alívio inadequado⁵⁴⁵⁵. Portanto, uma maior compreensão dos mecanismos que podem levar à dor crônica, incluindo aqueles que abordam os aspectos afetivos da dor, são fatores-chave no desenvolvimento de novas terapias para o tratamento clínico da dor crônica.

PROCESSAMENTO DE DOR NO CÉREBRO

Os avanços nas técnicas de neuroimagem observados nas últimas duas décadas levaram a uma explosão virtual no número de estudos sobre a atividade do cérebro humano em condições de dor aguda e dor crônica. Essas técnicas não invasivas forneceram evidências corroborativas de que regiões do cérebro que contribuem para o processamento e modulação da dor por meios farmacológicos ou eletrofisiológicos em estudos com animais correspondem a regiões do cérebro

humano que respondem à dor. Além disso, essas investigações também mostraram que a dor ativa uma rede de regiões do cérebro que afetam aspectos somatossensoriais e emocionais.

Regiões ativadas por estímulos nocivos

Estudos de neuroimagem levaram à identificação de regiões do cérebro ativadas por estímulos nocivos, incluindo o córtex somatossensorial primário (S1), córtex somatossensorial secundário (S2), córtex cingulado anterior (ACC), córtex pré-frontal (PFC), ínsula, amígdala, tálamo, cerebelo e circuito de recompensa mesolímbico, que inclui a área tegmentar ventral (ATV) e o núcleo accumbens (NAc)⁵⁶⁵⁷⁵⁸. Acredita-se que os córtices somatossensitivos (S1 e S2) e a ínsula codifiquem as características sensoriais da dor, que incluem qualidade (picada, queimação ou dor), localização e duração⁵⁹⁶⁰⁶¹. A região pré-frontal e o sistema límbico (ACC, PFC, amígdala, ATV e NAc) codificam respostas emocionais e motivacionais e estão implicados no aspecto afetivo e contextual da dor⁶²⁶³⁶⁴. É importante enfatizar que essas regiões não são seletivamente ou exclusivamente ativadas pela nocicepção ou restritas apenas à percepção da dor. Em vez disso, regiões que atendem a várias funções neurológicas, incluindo cognição, emoção, motivação e sensação, estão funcionalmente conectadas no contexto da nocicepção e dão origem à experiência da dor⁶⁵⁶⁶. As interações entre esses locais também fornecem um meio pelo qual sinais emocionais e motivacionais podem alterar a experiência e a percepção da dor por meio de interações com o sistema modulador da dor descendente⁶⁷⁶⁸.

Nota do blog:

não perca a Parte II desse artigo a ser publicada brevemente.

Tradução livre de "*Descending pain modulation and chronification of pain*".