
Distúrbios metabólicos e dor crônica

Miriam das Dores Mendes Fonseca *

Todo ser vivo gasta constantemente energia para manter as diversas atividades desempenhadas por seu organismo. Grande parte das substâncias celulares é degradada para que novas possam ser sintetizadas. Esta atividade intensa de construção e degradação de substâncias é feita utilizando energia obtida através da degradação de nutrientes orgânicos. Essa dinâmica corporal que ocorre dentro de cada célula constitui o metabolismo, que em grego significa mudança. Disfunções metabólicas, como as disfunções enzimáticas, a má absorção de nutrientes, o excesso ou a baixa síntese proteica e disfunções hormonais podem levar nosso organismo a um desequilíbrio, permitindo a instalação de várias patologias, dentre elas as dores crônicas.

O estresse oxidativo destaca-se dentre os vários fatores que estão relacionados à cronificação de processos inflamatórios e da dor e se caracteriza pelo surgimento de espécies reativas de oxigênio (ROS), derivados do metabolismo do oxigênio molecular. Devido à sua alta reatividade, estes ROS podem danificar ácidos nucleicos, proteínas e lipídios, servindo de importantes sinalizadores intracelulares e amplificadores de respostas inflamatórias. Os ROS são potentes ativadores do fator de transcrição gênica NF-kappa B (NFkB), fator responsável pelo aumento da expressão de genes que estimulam a produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias (ex: IL-6 e TNF-alfa) e ativação de várias enzimas que atuam no processo inflamatório. Eles também podem desencadear inúmeras doenças com sintomas algogênicos, como o câncer, o diabetes tipo 2, as dislipidemias, além de potencializar o estado inflamatório crônico de doenças neurodegenerativas. Desta maneira, um ciclo vicioso de oxidação e inflamação exacerbada perpetua várias doenças inflamatórias associadas, resultando em resistência terapêutica e progressão da patologia.

Evidências indicam que as ROS estejam envolvidas na sensibilização de vias de dor durante a dor crônica. Por exemplo, um aumento na produção de ROS foi detectado na medula espinal e nos tecidos periféricos após estimulação nociva da pata traseira ou após lesão no nervo de camundongos. Além disso, a dor inflamatória e neuropática foi efetivamente inibida em modelos animais após a administração de sequestradores de radicais livres ou miméticos da superóxido dismutase, sugerindo que as ROS contribuem para processo nociceptivo. Além disso, as vitaminas C e E são nutrientes essenciais que funcionam como antioxidantes no corpo humano e que, em modelos de dor inflamatória e neuropática, têm demonstrado um importante papel em atenuar a dor.

Outro importante aspecto é a relação do estresse oxidativo e as migrêneas, cada vez mais estudado e compreendido, uma disfunção mitocondrial diretamente correlacionada com a gravidade do fenótipo clínico. Existem também trabalhos sobre síndrome fibromiálgica que sugerem que tal síndrome advém de anormalidades na bioenergética celular, correlacionando clinicamente a diminuição de lactato, a dor muscular persistente, a redução da capacidade funcional e a fadiga que caracteriza a doença.

Um distúrbio metabólico que se destaca na clínica e é intrinsecamente relacionado ao estresse oxidativo é o diabetes, sendo responsável inclusive pelo surgimento de neuropatias. Assim, a neuropatia diabética (ND) abrange uma vasta gama de anomalias nervosas, tendo uma taxa de prevalência de 5-100%, quando o controle glicêmico não é realizado. Tanto o diabetes tipo 1 quanto o tipo 2 pode causar neuropatias periféricas e autonômica, levando a morbidade e mortalidade. As altas taxas de glicemia lesam as bainhas de mielina, resultando em atraso ou cessação na comunicação entre os neurônios. O dano causado às bainhas de mielina é considerado a principal causa da neuropatia diabética, porém não a única. Estudos sugerem múltiplas etiologias para a ND, incluindo resposta autoimune, estresse oxidativo e nitrosativo, glicosilação de substâncias, baixos níveis de fator de crescimento do nervo e de insulina. O fator de crescimento do nervo (NGF) é

necessário para nervos saudáveis. Animais com níveis muito baixos de NGF tendem a apresentar maior severidade da neuropatia diabética. O fluxo sanguíneo prejudicado e microvasculopatia no endoneuro (tecido conjuntivo que existe entre as fibras nervosas) em decorrência de desordens lipídicas, levando ao espessamento das paredes de vasos sanguíneos tem um papel crucial na patogênese da neuropatia diabética. A neuropatia diabética pode causar sintomas e problemas funcionais em qualquer parte do corpo. Em geral, os primeiros sinais apenas incomodam um pouco. As primeiras características que os médicos procuram para diagnosticar a neuropatia diabética são o formigamento ou a dormência nos pés, pernas, braços ou mãos.

Além do distúrbio metabólico relacionado à glicemia, alguns estudos têm sugerido que há uma associação entre dislipidemia e doenças musculoesqueléticas. A patogênese das manifestações musculoesqueléticas na dislipidemia, entretanto, não está completamente esclarecida. Um destes estudos determinou o perfil lipídico de pacientes com fibromialgia e síndrome dolorosa miofascial (SDM) comparado com pacientes saudáveis. No grupo com SDM, o colesterol total, triglicérides, LDL e VLDL foram significativamente mais altos do que os controles, entretanto não foram diferentes no grupo com fibromialgia.

Existem vários desequilíbrios metabólicos envolvendo aminoácidos. Por exemplo, o 5-hidroxitriptofano (5-HTP) é precursor do neurotransmissor serotonina e do hormônio pineal melatonina. A depleção de 5-HTP e baixos níveis de serotonina estão consistentemente associados com a depressão, ansiedade, distúrbios do apetite e hipersensibilidade a dor aguda e crônica. As vias serotoninérgicas são bloqueadas devido ao estresse crônico e existe um aumento da degradação hepática de 5-HTP pela pirolase triptofano estimulada por cortisol. Parte dos benefícios da suplementação nutricional com 5-HTP é devido ao aumento da formação de melatonina. A melatonina, além de promover o sono, é um potente antioxidante, agindo na recuperação de células epiteliais expostas a radiação ultravioleta, na recuperação de neurônios afetados pela doença de Alzheimer e em episódios de isquemia vascular. Além disso, a melatonina preserva a função mitocondrial, podendo ser utilizado com adjuvante no tratamento da síndrome fibromiálgica, especialmente da dor. A suplementação com 5-HTP aumenta a síntese de serotonina e melatonina minimizando os sintomas da depressão especialmente nas síndromes dolorosas, como a fibromialgia e cefaléias.

Uma melhor compreensão da relação entre o metabolismo e a dor pode ajudar elucidar várias condições de dor e comorbidade. Um bom funcionamento do organismo não dificulta apenas o surgimento de processos dolorosos crônicos, como pode amenizá-los após a sua instalação. Além disso, um metabolismo equilibrado garante um bom funcionamento fisiológico do organismo humano, pois praticamente todas as vias metabólicas podem se cruzar de alguma forma.

Referências

- Lu R, Kallenborn-Gerhardt W, Geisslinger G, Schmidtko A. *Additive antinociceptive effects of a combination of vitamin C and vitamin E after peripheral nerve injury*. PLoS One. 2011 6(12):e29240.
- Arnold R, Kwai N, Lin CS, Poynten AM, Kiernan MC, Krishnan AV. *Axonal dysfunction prior to neuropathy onset in type 1 diabetes*. Diabetes Metab Res Rev. 2012 [Epub ahead of print].
- Arimura A, Deguchi T, Sugimoto K, Uto T, Nakamura T, Arimura Y, Arimura K, Yagihashi S, Nishio Y, Takashima H. *Intraepidermal nerve fiber density and nerve conduction study parameters correlate with clinical staging of diabetic polyneuropathy*. Diabetes Res Clin Pract. 2012 pii: S0168-8227(12)00330-0.
- Vinik, I. A. et. *Diabetic Neuropathy in Older Adults*. Clin Geriatr Med. 2008 24(3): 407–v. doi:10.1016/j.cger.2008.03.011.

-
- Vaisman, M. *Prevalência de disfunção tireoidiana e anticorpo anti peroxidase (Anti – Tpo) em amostra probabilística de mulheres acima de 35 anos no município do Rio de Janeiro*. In: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia [homepage de Internet]. Rio de Janeiro: SBEM; c2007 [citado em 2007 nov. 14]. Disponível em: http://www.endocrino.org.br/conteudo/artigos_exibe.php?idNot=43 <http://saude.hs.w.uol.com.br/diabeticos-neuropaita.htm>
 - Cordero MD, Cano-García FJ, Alcocer-Gómez E, De Miguel M, Sánchez-Alcázar JA. *Oxidative stress correlates with headache symptoms in fibromyalgia: coenzyme Q10 effect on clinical improvement*. PLoS One. 2012;7(4):e35677.
 - Ruskin DN, Masino SA. *The nervous system and metabolic dysregulation: emerging evidence converges on ketogenic diet therapy*. Front Neurosci. 2012; 6:33.
 - Vincent, M. A. et al. *Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets*. Nature Reviews Neurology 2011, 7, 573-583

* Farmacêutica Generalista, mestranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP