

Comprometimento da integridade intestinal na fibromialgia e síndrome dolorosa miofascial: uma revisão

Impairment of intestinal integrity in fibromyalgia and myofascial pain syndrome: a review

João Araújo Barros Neto¹; Adelmir Souza Machado²; Durval Campos Kraychete³; Rosângela Passos de Jesus⁴

¹ *Doutorando em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde – Universidade Federal da Bahia.* ² *Professor Adjunto do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Bahia.* ³ *Professor Adjunto do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina - Universidade Federal da Bahia.* ⁴ *Professora Adjunta do Departamento Ciências da Nutrição da Escola de Nutrição - Universidade Federal da Bahia.*

Resumo

Fibromialgia e dor crônica miofascial são condições muito frequentes na clínica da dor e podem representar uma das maiores causas de sofrimento humano. A fisiopatologia dessas doenças vem sendo relacionada com a presença de substâncias proinflamatórias produzidas em resposta a mecanismos estressores. Diversos fatores têm sido comumente encontrados em associação a presença dessas síndromes dolorosas, entre eles, alterações e comprometimento da integridade intestinal tem sido frequentemente relatados. O presente estudo teve como meta revisar artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais de 2001 a 2011, cujos objetivos foram avaliar o comprometimento da integridade intestinal e as dores crônicas musculoesqueléticas do tipo fibromialgia e dor crônica miofascial, enfatizando a síntese e liberação das citocinas proinflamatórias nessas situações clínicas.

Palavras chaves: Dor miofascial. Fibromialgia. Trato gastrointestinal. Citocinas

Abstract

Fibromyalgia and chronic myofascial pain are common diseases in pain clinic and may represent a major cause of human suffering. The physiopathology of these diseases has been related with the presence of proinflammatory cytokines produced in response to stress mechanisms. Several factors have been frequently found in association with the presence of these painful syndromes, including impairment of intestinal integrity. The present study proposes to conduct a literature review of articles published in national and international journals in the period of 2001 to 2011 with the aim of trying to explain possible associations between impairment of intestinal integrity and musculoskeletal chronic pain like fibromyalgia and chronic myofascial pain, emphasizing the synthesis and release of proinflammatory cytokines in these clinical situations.

Keywords: Myofascial pain. Fibromyalgia. Gastrointestinal tract. Cytokines.

INTRODUÇÃO

As síndromes dolorosas musculoesqueléticas crônicas são muito prevalentes no mundo moderno, podem representar uma das maiores causas de sofrimento humano, além de redução da produtividade e elevados gastos para a saúde pública. Diversos são os desafios e obstáculos enfrentados pelos pacientes portadores de alguma síndrome dolorosa para obtenção do alívio das dores (BRIOSCHI et al., 2009).

Define-se como crônica a dor com duração superior a três meses, podendo ser classificada em neuropática, somática e visceral. Estima-se que 7% a 40% da população mundial curse com alguma dor crônica musculoesquelética. Essa grande variabilidade da prevalência pode ser decorrente dos métodos adotados para a classificação da dor crônica, das

condições onde foram desenvolvidos os estudos e do treinamento e habilidade do examinador para a definição diagnóstica (SÁ et al., 2009).

A síndrome dolorosa miofascial (SDM) é um quadro clínico característico de dor regional de origem muscular localizado em um único músculo ou grupamentos musculares. Caracteriza-se por dor em uma zona muscular correspondente e dor referida a distância pela presença de banda tensa, onde no centro encontram-se os denominados pontos gatilho (PG's), correspondentes a uma zona de hipersensibilidade, de maior consistência, e cuja palpação reproduz a dor local e referida a distância pelo paciente (HERNÁNDEZ, 2009).

A fibromialgia (FM) é uma síndrome dolorosa crônica de patogênese ainda desconhecida, que afeta predominantemente o sexo feminino. O diagnóstico é obtido seguindo os critérios propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia. O aumento dos níveis séricos de citocinas proinflamatórias (IL-1 β , TNF- α , IL-6

Recebido: 30 de setembro de 2011; revisado: 20 de dezembro de 2011.
Correspondência / Correspondence: João Araújo Barros Neto.
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia. Avenida Carlos Amaral, nº 1015, Gabinete 11. CEP:44570-000. Santo Antônio de Jesus/BA – Brasil. joaoaraujo.neto@hotmail.com

e IL-8) pode ser encontrado nos pacientes com FM, eventualmente em associação com os seus sintomas e tem sido sugerido para tentar explicar sua fisiopatologia (GERWIN, 2005; KIM et al., 2010; DINA; LEVINE; GREEN, 2011).

Fatores psicossociais tais como ansiedade, depressão, etilismo e tabagismo têm sido associados com a presença dessas dores. Outros fatores como idade, peso corporal, gênero, condição socioeconômica, situação conjugal, prática de atividade física e distúrbios da motilidade intestinal também encontram associações positivas com esta morbidade (ROCHA; MENDONÇA; ALENCAR JR, 2007; SÁ et al., 2009).

Distúrbios da motilidade intestinal capazes de comprometer a integridade da mucosa intestinal, principalmente a obstipação, também têm sido relatados frequentemente por pacientes com dores musculoesqueléticas crônicas (COLE et al., 2006; HELFESTEIN JR; HEYMANN; FELDMAN, 2006). Segundo Brioschi et al. (2009), o comprometimento da integridade da mucosa com alteração da motilidade intestinal é capaz de aumentar a sensibilidade de nociceptores aos estímulos dolorosos, podendo levar a dor ou intensificar sua resposta. Os mecanismos pelos quais a presença da dor associa-se com a obstipação ainda não estão bem esclarecidos.

Considerando as alterações da motilidade intestinal como um sinal de comprometimento da integridade da mucosa intestinal e sendo este um fator comumente encontrado em pacientes com dores crônicas musculoesqueléticas, o presente estudo teve como objetivo revisar artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais de 2001 a 2011, cujos objetivos foram avaliar o comprometimento da integridade intestinal e as dores crônicas musculoesqueléticas do tipo fibromialgia e dor crônica miofascial, enfatizando a síntese e liberação das citocinas pró-inflamatórias nessas situações clínicas.

METODOLOGIA

Trata-se de um artigo de revisão da literatura, onde foi realizado um levantamento bibliográfico, de publicações nacionais e internacionais, utilizando as seguintes bases de dados: LILACS, Medline, Pubmed e Scielo. Os descritores utilizados foram: “dor crônica musculoesquelética”, “dor miofascial”, “fibromialgia”, “doenças intestinais” e “citocinas pró-inflamatórias”. Todos os descritores foram também traduzidos para a língua inglesa e utilizados de forma isolada e em conjunto nessa busca literária. Adotou-se como recorte temporal para a pesquisa bibliográfica o período compreendido entre 2001 e 2011. Foi efetuada uma primeira leitura dos títulos, descritores e resumos dos artigos pesquisados para selecionar os que tinham maior aderência com a temática, dos quais foram selecionados aqueles que davam mais enfoque à fibromialgia, dor crônica miofascial, alterações

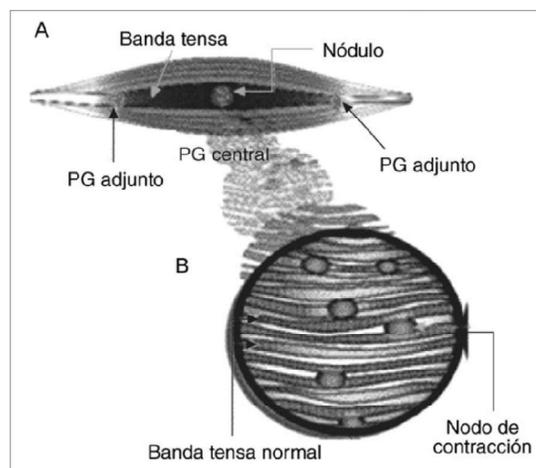
gastrointestinais e citocinas pró-inflamatórias como resposta imunológica capaz de exacerbar a nocicepção dolorosa.

SÍNDROME DOLOROSA MIOFASCIAL

A síndrome dolorosa miofascial (SDM) é um quadro clínico de dor regional de origem muscular caracterizada por dor em uma zona muscular correspondente e dor referida à distância pela presença de uma “banda tensa” onde se localizam os “pontos gatilho” (PG’s) e encontra-se associada a diferentes etiologias. Em geral, os PG’s são identificados em único músculo ou grupamentos musculares, porém podem apresentar-se em ligamentos, periósteo, tecidos cicatriciais, pele ou tendões (KRAYCHETE; ROCHA, 2005; HERNÁNDEZ, 2009).

A “banda palpável ou tensa” é um grupo de fibras que se estende ao longo do músculo e expressa um estado anormal de tensão na fibra muscular produzido pela contração do nódulo palpável. Os PG’s são pequenas áreas focais de irritabilidade no músculo quando estes são submetidos a alguma pressão, estiramento ou contração que produz tanto um ponto de dor local como um padrão de dor referida, ocorrem frequentemente no curso das síndromes miofasciais e estão associados a distúrbios psicológicos, estresse, privação do sono, doenças constitucionais e restrição significativa da atividade funcional. Em geral, os mesmos surgem após trauma ou sobrecarga muscular prolongada, que possui como fatores predisponentes a assimetria dos membros inferiores, presença de hemipelvas pequenas, imobilidade prolongada e anormalidades nutricionais, endócrinas, reumatológicas e infecções (KRAYCHETE; ROCHA, 2005; HERNÁNDEZ, 2009).

A Figura 1 representa a descrição de biópsia do PG, onde os tecidos continham “nódulos de contração”, referidos como fibras musculares grandes, redondas e diâmetro aumentado.



Fonte: Hernández, 2009.

Figura 1 - Complexo do ponto gatilho

Diversos são os mecanismos propostos para explicar o desenvolvimento dos PG's e o aparecimento da síndrome dolorosa miofascial. Entre os fatores que podem predispor ao aparecimento dos pontos gatilho, descrevem-se os traumatismos agudos, os microtraumatismos repetidos, o sedentarismo, as posturas inadequadas, a deficiência de vitaminas e de oligoelementos, as alterações do sono e os problemas articulares que predisponham a microtraumas (HERNÁNDEZ, 2009).

A formação dos PG's e das bandas de tensão é resultante dos macro ou microtraumatismos localizados que causam ruptura do retículo sarcoplasmático e liberação e acúmulo de Ca^{++} no sarcoplasma. O Ca^{++} reage com a adenosina trifosfato (ATP) e causa deslizamento e interação da actina com a miosina e encurtamento do sarcômero, do que resulta o espasmo ou hipertonía muscular localizada e isquemia local (YENG; KAKIYAMA; TEIXEIRA, 2003). Essa atividade contrátil não controlada aumenta o consumo energético de cálcio e outros nutrientes necessários para induzir um relaxamento muscular e satisfazer as maiores demandas de energia local. O consumo energético aumentado, sob condições de isquemia, gera depleção localizada de ATP, que resulta em comprometimento de recaptação ativa de Ca^{++} pela bomba do retículo sarcoplasmático. A manutenção das condições de contração muscular causa círculo vicioso auto-sustentado de contração muscular-isquemia-contração muscular (KRAYCHETE; ROCHA, 2005; DOMMERHOLT; BRON; FRANSSSEN, 2006).

A contração persistente do sarcômero produz isquemia e deficiência metabólica tecidual. A isquemia relativa pode ser um fator importante, senão o dominante no desenvolvimento da banda tensa, ocasionando espasmo continuado da unidade contrátil e causando importantes danos aos tecidos afetados. Tais danos teciduais produzirão a síntese e liberação de substâncias inflamatórias (TNF- α , histamina, cinina, noradrenalina, substância P, interleucina-1 [IL-1], prostaglandinas, leucotrienos, somatostatina, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina [GCRP]). Estas substâncias em ambiente ácido ativam os nociceptores musculares aumentando a atividade na placa motora, com conseqüente aparecimento da dor, levando a hipersensibilidade, alodinia e dor referida características do PG ativo (DOMMERHOLT; BRON; FRANSSSEN, 2006).

Elevações nas concentrações séricas de substância P, bradicinina, TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8, em pacientes com pontos gatilho ativos, que caracterizam a presença da dor miofascial, foram identificadas em pacientes com dor crônica miofascial quando comparados a dois grupos sem dor, sugerindo que essas substâncias são capazes de aumentar a nocicepção e hiperalgesia nesses pacientes (SHAH et al., 2008).

FIBROMIALGIA

A fibromialgia (FM) é definida como uma síndrome dolorosa musculoesquelética crônica não inflamatória, causada por mecanismos de sensibilização do sistema nervoso central e que envolve o corpo acima e abaixo da cintura em ambos os lados. Entre os critérios pré-estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia para o diagnóstico da fibromialgia, destacam-se: i) sensibilidade dolorosa em pontos anatômicos específicos denominados de *tender points*, os quais não são geralmente reconhecidos pelos pacientes e normalmente não se situam na zona de dor referida por eles (Quadro 1), ii) por pelo menos três meses; adicionalmente é necessário que o paciente apresente ao menos 11 dos 18 *tender points* especificados (GERWIN, 2005; SMITH; HARRIS; CLAUW, 2011).

Algumas enfermidades dolorosas necessitam de diagnóstico diferencial com a fibromialgia, entre elas, destaque deve ser dado à síndrome dolorosa miofascial, um subtipo de dor músculo esquelética não-inflamatória com fisiopatologia e características clínicas semelhantes à primeira, estando a fibromialgia como paradigma da dor difusa e a SDM como representante de dor localizada (GERWIN, 2005).

A fibromialgia é uma síndrome de dor crônica muscular e está associada a sintomas que incluem distúrbios do sono e fadiga, dor de cabeça, rigidez matinal, síndrome do intestino irritável (SII) e alteração do humor. Alguns destes sintomas são manifestações de dor muscular referida a partir de pontos-gatilho musculares (dor de cabeça, dispareunia, rigidez matinal); já a SII pode ser conseqüência de uma síndrome viscerossomática, frequentemente encontrada em pacientes com fibromialgia, mas também relatada em outros casos de dores musculoesqueléticas, entretanto a efetiva relação dor muscular e doenças inflamatórias intestinais ainda não está esclarecida (SMITH; HARRIS; CLAUW, 2011).

Estudos têm sido realizados para tentar identificar uma base fisiológica ou bioquímica capaz de explicar a fadiga e a sensibilidade muscular em pacientes com fibromialgia. O aumento de substância P no fluido cérebro-espinhal pode ser relevante para a hipersensibilidade generalizada (que inclui "hipervigilância"), presente na FM. Anormalidades no sistema neuroendócrino hipotálamo-hipófise-adrenal e a deficiência de hormônio de crescimento são estados de deficiência hormonal que podem unir os sintomas de dor, fadiga e distúrbios do sono e humor (GERWIN, 2005; SMITH; HARRIS; CLAUW, 2011).

Outro fator importante para o aparecimento desta síndrome dolorosa é o aumento das citocinas proinflamatórias. Níveis séricos aumentados de interleucina-8 (IL-8) têm sido comumente encontrados em pacientes com fibromialgia e frequentemente

Tabela 1. Localização anatômica dos *tender points*

m. suboccipital	Na inserção do músculo suboccipital
m. cervical baixo	Atrás do terço inferior do esternocleido-mastóideo
m. trapézio	Ponto médio do bordo superior
m. supra-espinhoso	Na origem do músculo supra-espinhoso, acima da escápula
segunda junção costo-condral	Na origem do músculo grande peitoral
epicôndilo lateral	2 a 5 cm de distância do epicôndilo lateral
m. glúteo médio	Na parte média do quadrante súpero-externo, na porção anterior do músculo glúteo médio
trocantérico	Posterior a proeminência do grande trocanter
joelho	Pouco acima da linha média do joelho

Cada ponto é examinado bilateralmente, totalizando 18 pontos

Fonte: Adaptado de Gerwin, 2005.

relacionados com a intensidade da dor, sugerindo um papel das citocinas na etiologia da FM (KIM et al., 2010). Estudo recente realizado em pacientes com fibromialgia, investigando níveis séricos de dimetil-arginina assimétrica (ADMA), fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e níveis plasmáticos de 8-iso-prostaglandina F(2 α) (8-iso-PGF(2 α)), encontrou maiores concentrações de ADMA, TNF- α e 8-iso-PGF(2 α) nesses pacientes quando comparados com grupo controle (KIM et al., 2010; TOPAL et al., 2011).

Entre as complicações encontradas na presença da fibromialgia estão alterações na motilidade intestinal como a obstipação, capaz de comprometer o equilíbrio microbiótico intestinal normal ou ser consequência desse desequilíbrio, comprometendo a integridade da mucosa (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006; COLE et al., 2006; HELFESTEIN JR; HEYMANN; FELDMAN, 2006). Pesquisa envolvendo pacientes com dor musculoesquelética do tipo fibromialgia, encontrou uma prevalência de síndrome do intestino irritável do subtipo obstipante em aproximadamente 60,5% dos pacientes do estudo (HELFESTEIN JR; HEYMANN; FELDMAN, 2006). Elevações significantes no nível plasmático de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8) são observadas nos pacientes com distúrbios intestinais que favoreçam a inflamação da mucosa como na SII com predomínio do subtipo obstipante e outras doenças inflamatórias intestinais, podendo ser um dos fatores causais de sintomas dolorosos musculoesqueléticos nesses pacientes (LIEBREGTS et al., 2007; BARKHORDARI et al., 2010).

A NOCICEPÇÃO DOLOROSA

A percepção da dor ocorre primariamente da transformação dos estímulos ambientais em potenciais de ação, os quais são transferidos das fibras nervosas periféricas para o sistema nervoso central (SNC). A

percepção desses estímulos ocorre via nociceptores representados pelas terminações das fibras nervosas livres, as quais fazem a transdução e propagação do estímulo nocivo da periferia para o corno posterior da raiz dorsal da medula e daí para o cérebro. Os nociceptores detectam uma grande quantidade de estímulos ambientais sejam eles químicos, físicos ou mecânicos (VERRI et al., 2006).

Nas dores crônicas, a manutenção da estimulação dos nociceptores resulta em hipersensibilidade no local da dor, nas regiões adjacentes e aumento da responsividade do SNC. Esta sensibilização central é mediada pela estimulação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) que se tornam altamente responsivos ao aspartato e glutamato, resultando em despolarização de canais iônicos com consequente influxo de íons Ca²⁺ para o meio intracelular, ativação de proteínas cinases, aumento da excitabilidade neuronal e mudança no limiar de nocicepção do estímulo doloroso (FERREIRA, 2008).

Os neurotransmissores envolvidos na transmissão do impulso doloroso são muitos, mas merecem destaque a bradicinina, a serotonina, a prostaglandina E2 e o trifosfato de adenosina (ATP), já que a ligação dessas substâncias a receptores específicos causa fluxo iônico nos canais da membrana, favorecendo a fosforilação de proteínas e a ativação de cinases intracelulares. Há aumento da excitabilidade da terminação nervosa, com sensibilização dos receptores mecânicos de alto limiar que então respondem à deformação da fibra muscular (HERNÁNDEZ, 2009).

Na terminação nervosa livre muscular, neurotransmissores como a substância P (SP), o peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina (CGRP), polipeptídeo vasoativo intestinal e fator de crescimento nervoso também têm sido identificados.

Em modelos de isquemia muscular experimental em humanos, a dor não se origina exclusivamente do músculo, mas de outras estruturas como pele, periósteo e tecido conjuntivo. Observa-se uma resposta neurogênica reflexa, com liberação de SP e CGRP em terminações nervosas próximas à lesão, capaz de induzir vasodilatação e edema. Há atração de células do sistema imune e conseqüentemente produção de bradicinina e sensibilização de nociceptores (KRAYCHETE; ROCHA, 2005; DOMMERHOLT; BRON; FRANSSSEN, 2006; HERNÁNDEZ, 2009).

Outro importante neurotransmissor associado ao processo de transmissão dolorosa é a serotonina (5-HT), amina biogênica que tem sua taxa de síntese dependente da disponibilidade de triptofano livre no plasma. A 5-HT é secretada por diversos neurônios no núcleo da rafe e atua como inibidora das vias de transmissão dolorosa na medula, estando relacionada com as alterações de comportamento, de humor, ansiedade, depressão, sono, fadiga, supressão do apetite, além de estar envolvida na regulação da motilidade do trato gastrointestinal (CAMILLERI, 2006; LYCHKOVA, 2009; RAIMUNDO et al., 2009).

Estudos *in vivo* revelaram que alterações no metabolismo da 5-HT, com a diminuição na sua síntese e liberação, implicam na redução da atividade do sistema inibidor de dor, com uma conseqüente elevação da resposta dolorosa a estímulos algogênicos (LYCHKOVA, 2009; RAIMUNDO et al., 2009).

Evidências científicas provenientes de estudos em modelos animais demonstraram que as citocinas poderiam induzir a dor por diversos mecanismos. Entre os mecanismos propostos, a ativação das terminações nervosas periféricas, aumento da sensibilidade de nociceptores musculares aumentando a atividade na placa motora, estimulação de células da glia e indução da síntese de importantes mediadores da dor, como as prostaglandinas e aminas simpaticomiméticas, por ação da cascata de citocinas proinflamatórias, ressaltando TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8, além de outros compostos como fator transformador de crescimento (TGF), fator de crescimento epidermóide (EGF) e de crescimento do nervo (NGF) (KRAYCHETE; CALASANS; VALENTE, 2006; FERREIRA, 2008; DINA; LEVINE; GREEN, 2011; TOPAL et al., 2011).

INTEGRIDADE INTESTINAL, CITOCINAS PROINFLAMATÓRIAS E DOR CRÔNICA MUSCULOESQUELÉTICA

A importância do trato gastrointestinal na manutenção da integridade da saúde e imunidade do homem tem sido muito discutida atualmente. Algumas alterações como a diarreia e a obstipação crônica e doenças como a colite pseudomembranosa são reconhecidas por decorrerem do desequilíbrio da flora intestinal, onde a implicação da alteração da microbiota é comprovada. Apesar de outras associações estarem menos esclarecidas, evidências sugerem que

possíveis desequilíbrios na composição da flora microbiana possam estar associados a outras doenças como dermatites, doença inflamatória intestinal, alergias alimentares, enterocolite necrosante, entre outras (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006).

A microbiota intestinal apresenta um complexo equilíbrio entre microorganismos patogênicos e nocivos que normalmente residem no trato gastrointestinal, cujo papel é extremamente importante na nutrição, fisiologia e regulação do sistema imune. A presença de um desequilíbrio orgânico desta flora caracteriza a disbiose intestinal, que pode favorecer a proliferação de bactérias patogênicas e conseqüente produção de suas toxinas e metabólitos, os quais poderão ser absorvidos e atingir a circulação sistêmica, induzindo distúrbios inflamatórios (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006).

Na presença da disbiose intestinal ocorre desequilíbrio orgânico, caracterizado pela destruição de nutrientes, inativação de enzimas digestivas, desconjugação de sais biliares, comprometendo a digestão e absorção de gorduras, e desidroxilação de ácidos biliares primários em secundários, irritantes da mucosa intestinal. Nesta condição pode ocorrer ainda a destruição da mucosa intestinal gerando hiperpermeabilidade, produção de substâncias algogênicas e pró-inflamatórias capazes de atingir a circulação sistêmica e ativar o sistema imunológico, seguido de reações alérgicas e autoimunes de diferentes graus de intensidade segundo genótipo do paciente (BRIOSCHI et al. 2006; BRIOSCHI et al., 2009).

O desequilíbrio da microbiota gastrointestinal é frequente na clínica diária de pacientes em tratamento da dor musculoesquelética, porém não apenas devido ao uso constante de analgésicos como também à ausência do aleitamento materno nos primeiros meses de vida, contaminação ambiental, sistema imunológico, genética, entre outros fatores apresentados na Figura 2 (BRIOSCHI et al., 2009).

Alterações da microbiota intestinal natural trazem como conseqüência um desequilíbrio na resposta inflamatória sistêmica ou exacerbação do processo inflamatório pré-existente intensificando a resposta aos estímulos dolorosos e provocando artrites, vasculites, e dores musculoesqueléticas. Este desequilíbrio imunológico tem efeito irrefutável nas inflamações e pode ser secundário ao consumo frequente de dieta proinflamatória, intolerâncias e alergias alimentares, disbiose microbiana de diferentes órgãos, desequilíbrios hormonais e exposição e acúmulo de xenobióticos que podem resultar em imunotoxicidade por ativação na produção de autoantígenos (BRIOSCHI et al., 2009).

O controle da disbiose e reparo da mucosa intestinal com nutrientes essenciais ocorrem por meio da remoção de patógenos, alérgenos alimentares e xenobióticos, bem como reinoculação de enzimas digestivas, de pré e probióticos (simbióticos) e dieta

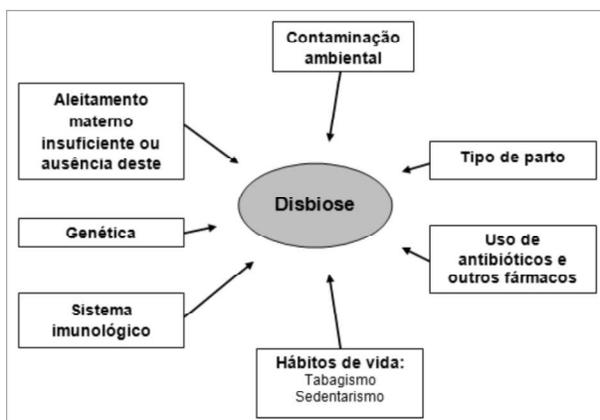


Figura 2 - Possíveis fatores associados ao desenvolvimento da disbiose intestinal.

hipoalérgica. Sabe-se que o consumo de alimentos aos quais o indivíduo é hipersensível, cursando com alergia ou intolerância alimentar, pode desencadear enxaqueca e outras dores crônicas musculoesqueléticas. Alguns autores afirmam que evitar o consumo desses alimentos pode resultar na melhora e completa e remissão da síndrome dolorosa a um baixo custo e alta eficiência (HAWRELAK; MYERS, 2004; BRIOSCHI et al., 2009).

Atualmente tem-se discutido a crescente evidência do papel do trato gastrointestinal, principalmente associada com a alteração da microbiota intestinal, no aparecimento das dores crônicas musculoesquelética, entre elas a SDM e a fibromialgia (BRIOSCHI et al., 2009). Evidências atuais afirmam que citocinas pró-inflamatórias contribuem para este aumento da nocicepção e que o estresse pode elevar a expressão de citocinas no cólon (IL-1 β e IFN-gama) (BRADESI et al., 2006).

O consumo alimentar inadequado pode exacerbar o processo de transmissão dos impulsos dolorosos e potencializar a inflamação e, como consequência desse consumo, o desequilíbrio da microbiota intestinal é fator frequente nos pacientes em tratamento da dor crônica miofascial, associado ao uso constante de medicamentos para controle da dor (BRIOSCHI et al., 2009).

A alteração da microbiota intestinal pode ser provocada também pela presença de patógenos, alérgenos alimentares, xenobióticos, estresses ambientais, entre outros, os quais são capazes de romper barreiras intestinais normais desencadeando processos inflamatórios pela liberação e ativação do NF κ -B, um importante mediador desse processo, que por sua vez ativa a expressão de genes resultando na síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) (BORTHAKUR et al., 2008). Recente estudo analisou o polimorfismo genético de pacientes com SII baseado nos critérios de Roma III identificando um

aumento expressivo no polimorfismo genético de IL-6 e TNF- α nesse pacientes (BARKHORDARI et al., 2010).

Além de citocinas pró-inflamatórias, estudos envolvendo pacientes com inflamação intestinal têm identificado importante aumento da substância P mediada por NF κ -B (KOON et al., 2008).

O processo de ativação do NF κ -B mediado pela presença de patógenos flagelados, ocorre inicialmente pela síntese e liberação de flagelina por esses microorganismos, tal substância é solúvel à barreira da mucosa, ligando-se ao receptor TLR-5 (Toll-like receptor) presente na membrana basolateral da mucosa e favorecendo a expressão desse receptor que por sua vez iniciará a ativação de mais de 300 genes promotores da resposta imune, entre eles o gene responsável pela transcrição de NF κ -B. A ligação flagelina-TLR5, induz resposta inflamatória por invasão neutrofílica. Por outro lado, essa resposta é capaz de favorecer aumento da permeabilidade intestinal com diminuição da atividade da barreira natural da mucosa (*tight junctions*), favorecendo a infecções oportunistas por bactérias não patogênicas e a passagem de micromoléculas capazes de exacerbar o processo inflamatório local e sistêmico (YU; SITARAMAN; GEWIRTZ, 2004; KOON et al., 2008; KUMAR et al., 2009).

O NF κ -B ocorre constitutivamente no organismo humano, entretanto encontra-se inativado por ligação ao inibidor molecular (I κ -B) no citosol. A ativação do NF κ -B é regulada via degradação controlada do I κ -B, que sofre fosforilação por complexos ubiquitina quinase específico. Por conseguinte, o NF κ -B liberado do seu inativador é translocado para o núcleo celular, estimulando a atividade gênica pró-inflamatória (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006; KOON et al., 2008).

Adicionalmente, tem sido relatado na literatura o importante papel da integridade da mucosa, associada com a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), especialmente o butirato, na manutenção da saúde humana por meio de efeitos imunomoduladores locais e sistêmicos (BORTHAKUR et al., 2008). Estudos em modelos experimentais de colite têm demonstrado importante papel imunomodulador dos AGCC em processos inflamatórios colônicos suprimindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias nas células epiteliais da mucosa (WONG et al., 2006; HAMER et al., 2008). Entretanto, o mecanismo através do qual esses metabólitos influenciam a homeostase epitelial ainda é desconhecido (KUMAR et al., 2009).

Sabe-se que a manutenção de uma microflora intestinal saudável com erradicação de possíveis infecções e redução de agentes xenobióticos, associada à recolonização da mucosa intestinal, geralmente resulta em marcante redução da inflamação sistêmica e suas complicações clínicas (BRIOSCHI et al., 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fibromialgia e síndrome dolorosa miofascial são as principais causas de dores crônicas musculo-

esqueléticas no mundo e estão associadas a diferentes etiologias ainda desconhecidas.

Apesar dos mecanismos descritos ainda não estarem bem estabelecidos, sabe-se que alguns fatores são capazes de predispor ao desenvolvimento dessas dores crônicas musculoesqueléticas, entre eles estão os microtraumatismos causados por atividade diária excessiva, sobrecargas musculares, traumas acidentais, posturas inadequadas e o sedentarismo. Outros fatores associados aos hábitos de vida são também comumente encontrados nesses pacientes como etilismo, estresse emocional e anormalidades nutricionais como o desequilíbrio de macro e micronutrientes e alterações no funcionamento intestinal normal, os quais podem favorecer o aparecimento ou a manutenção e exacerbação do quadro doloroso.

É sabido que a situação clínica desses pacientes requer tratamento medicamentoso contínuo, tais como os antiinflamatórios não-esteróides (AINEs), relaxantes musculares, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina, entre diversos outros, que podem favorecer a um desequilíbrio intestinal capaz de desencadear resposta imunológica com produção de citocinas próinflamatórias.

Recentes estudos têm discutido que o processo fisiopatológico dessas dores crônicas encontra-se relacionado com a presença de substâncias próinflamatórias geradas em resposta a mecanismos estressores. Considerando que aumentos significantes no nível plasmático de citocinas próinflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8) são observados tanto no grupo de pacientes com distúrbios intestinais que favoreçam a inflamação da mucosa como em pacientes com dores crônicas musculoesqueléticas é relevante acreditarmos que a relação existente entre o comprometimento da integridade intestinal e a presença da dor musculoesquelética pode ser explicada pela manutenção da estimulação dos nociceptores na dor crônica via citocinas próinflamatórias, resultando em hipersensibilidade local e aumento da responsividade do SNC por meio de estímulos químicos, físicos ou mecânicos.

Estudos mais aprofundados em pacientes com dores crônicas musculoesqueléticas são necessários para o esclarecimento do real papel da mucosa intestinal no processo de desencadeamento ou exacerbação da nocicepção dolorosa.

REFERÊNCIAS

- BARKHORDARI, E. et al. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *J. Clin. Immunol.*, Amsterdam, v. 30, n. 1, p. 74-79, Jan. 2010.
- BORTHAKUR, A. et al. Regulation of monocarboxylate transporter 1 (MCT1) promoter by butyrate in human intestinal epithelial cells: involvement of NF-kappaB pathway. *J. Cell. Biochem.*, New York, v. 103, n. 5, p. 1452-1463, Apr. 2008.
- BRADESI, S. et al. The role of neurokinin 1 receptors in the maintenance of visceral hyperalgesia induced by repeated stress in rats. *Gastroenterology*, Baltimore, v. 130, n. 6, p. 1729-1742, May 2006.
- BRANDT, K. G.; SAMPAIO, M. M. S. C.; MIUKI, C. J. Importância da microflora intestinal. *Pediatria*, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 117-127, jun. 2006.
- BRIOSCHI, E. F. C. et al. Nutrição e dor miofascial. *Rev. Dor*, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 785-798, abr./mai./jun. 2006.
- BRIOSCHI, E. F. C. et al. Nutrição funcional no paciente com dor crônica. *Rev. Dor*, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 276-285, jul./ago./set. 2009.
- CAMMILERI, M. Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale, putative mechanism and evidence of clinical efficacy. *J. Clin. Gastroenterol.*, New York, v. 40, n. 3, p. 264-269, Mar. 2006.
- COLE, J. A. et al. Migraine, fibromyalgia, and depression among people with IBS: a prevalence study. *BMC Gastroenterol.*, London, v. 6, n. 26, p. 1-8, Sep. 2006.
- DINA, O. A.; LEVINE, J. D.; GREEN, P. G. Enhanced cytokine-induced mechanical hyperalgesia in skeletal muscle produced by a novel mechanism in rats exposed to unpredictable sound stress. *Eur. J. Pain*, London, n. 16, Mar. 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090380111000553>>. Acesso em: 01 jun 2011.
- DOMMERHOLT, J.; BRON, C.; FRANSSEN, J. Myofascial trigger points: an evidence-informed review. *J. Man. Manip. Ther.*, Hillsboro, v. 14, n. 4, p. 203-221, Dec. 2006.
- FERREIRA, K. A. S. L. **Dor e qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com câncer: Influência das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β .** 2008. 253f. Tese (Doutorado em Enfermagem) Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.
- GERWIN, R. D. A review of myofascial pain and fibromyalgia – factors that promote their persistence. *Acupunct. med.*, Warrington, v. 23, n. 3, p. 121 - 134, Sep. 2005.
- HAMER, H. M. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Oxford, v. 27, n. 2, p. 104 -119, Jan. 2008.
- HAWRELAK, J. A.; MYERS, S. P. The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern. Med. R.*, Sandpoint, v. 9, n. 2, p. 180-197, Jun. 2004.
- HELFESTEIN Jr, M.; HEYMANN, R.; FELDMAN, D. Prevalência de síndrome do cólon irritable em pacientes com fibromialgia. *R. Bras. Reumatol.*, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 16-23, jan./fev. 2006.
- HERNÁNDEZ, F. M. F. Síndromes miofasciales. *Reumatología Clínica*, Islas Canarias, v. 5, suppl. 2, p. 36-39, 2009. Supl. 2.
- KIM, S. K. et al. Arterial stiffness and proinflammatory cytokines in fibromyalgia syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.*, Piza, v. 28, suppl. 63, p. 71-77, Nov-Dec 2010. Suppl. 63.
- KOON, H. W. et al. Substance P-mediated expression of the pro-angiogenic factor CCN1 modulates the course of colitis. *Am. J. Pathol.*, Philadelphia, v. 173, n. 2, p. 400-410, Aug. 2008.
- KRAYCHETE, D. C.; CALASANS, M. T. A.; VALENTE, C. M. L. Citocinas pró-inflamatórias e dor. *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo, v. 46, n. 3, p. 199-206, mai./jun. 2006.
- KRAYCHETE, D. C.; ROCHA, A. P. C. Avaliação e tratamento da síndrome dolorosa miofascial. *R. Dor*, São Paulo, v. 6, n. 4, p. 672-79, out./nov./dez. 2005.

21. KUMAR, A. et al. The bacterial fermentation product butyrate influences epithelial signaling via reactive oxygen species-mediated changes in cullin-1 neddylation. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 182, n. 1, p. 538-546, Jan. 2009.
22. LIEBREGTS, T. et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 132, n. 3, p. 913-920, Mar. 2007.
23. LYCHKOVA, A. E. Role of serotonin in systemic impairment of motor function of the digestive tract. **Bull. Exp. Biol. Med.**, New York, v. 147, n. 4, p. 444-447, Apr. 2009.
24. RAIMUNDO, A. K. S. et al. Dosagem de serotonina sistêmica após aplicação da eletroestimulação nervosa transcutânea (TENS). **Fisioter. mov.**, Curitiba, v. 22, n. 3, p. 365-374, jul./set. 2009.
25. ROCHA, S. S.; MENDONÇA, J. F.; ALENCAR Jr, F. G. P. Estudo da prevalência de fatores etiológicos em pacientes com dor miofascial orofacial. **R. Odontol. UNESP**, Marília, v. 36, n. 1, p. 41-46, jan./mar. 2007.
26. SÁ, K. et al. Prevalência de dor crônica e fatores associados na população de Salvador, Bahia. **R. Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 622-630, ago. 2009.
27. SHAH, J. P. et al. Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points. **Arch. Phys. Med. Rehabil.**, Chicago, v. 89, n. 1, p. 16-23, Jan. 2008.
28. SMITH, H. S.; HARRIS, R.; CLAUW, D. Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. **Pain Physician**, Paducah, v. 14, n. 2, p. E217-245, Mar/Apr. 2011.
29. TOPAL, G. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels are increased in patients with fibromyalgia: correlation with tumor necrosis factor- α (TNF- α) and 8-iso-prostaglandin F(2 α) (8-iso-PGF(2 α)). **Clin. Biochem.**, Toronto, v. 44, n. 5-6, p. 364-367, Apr. 2011.
30. VERRI, W. J. et al. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? **Pharmacol. Ther.**, Oxford, v. 112, n. 1, p. 116-138, Oct. 2006.
31. WONG, J. M. et al. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. **J. Clin. Gastroenterol.**, New York, v. 40, n. 3, p. 235-243, Mar. 2006.
32. YENG, L. T.; KAZIYAMA; H. H. S.; TEIXEIRA, M. J. Síndrome dolorosa miofascial. **JBA: J. Bras. Oclusão, ATM e Dor Orofacial**, Curitiba, v. 3, n. 9, p. 27-43, jan/mar. 2003.
33. YU, Y.; SITARAMAN, S.; GEWIRTZ, A. T. Intestinal epithelial cell regulation of mucosal inflammation. **Immunol. Res.**, Basel, v. 29, n. 1-3, p. 55-67, Jun. 2004.