

Nutrição funcional no paciente com dor crônica*

Functional nutrition in chronic pain patient

Elisangela Felix Carneiro Brioschi¹, Marcos Leal Brioschi², Lin Tchia Yeng³, Manoel Jacobsen Teixeira⁴

*Recebido do Centro Multidisciplinar de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A maioria dos compêndios médicos não dá prioridade às intervenções nutricionais, não farmacológicas e outras não cirúrgicas, apesar da efetividade ser bem documentada em revistas conceituadas. O objetivo deste estudo foi rever e apresentar as medidas nutricionais atuais que podem ser aplicadas complementarmente para minorar e tratar disfunções musculoesqueléticas dolorosas.

CONTEÚDO: A nutrição funcional aborda o paciente com dor musculoesquelética avaliando sistematicamente o estresse oxidativo e metabolismo; a regulação hormonal e de neurotransmissores; a digestão, absorção e integridade da barreira intestinal; o suporte imunológico; a integridade estrutural do indivíduo; a destoxificação e biotransformação hepática; o processo inflamatório e o equilíbrio psicológico e emocional do paciente. Na abordagem nutricional funcional, opta-se então, por condutas que inibam os desencadeadores e por nutrientes que modulam os mediadores, procurando restabelecer o equilíbrio funcional de cada sistema.

CONCLUSÃO: Este estudo permitiu compreender que o tratamento do paciente com dor crônica musculoesquelética não deve ser apenas centrado na supressão da dor por meios farmacológicos, mas também dentro de uma visão interdisciplinar, devem-se aplicar conhecimentos nutricionais dirigidos no controle das instabilidades neuroendócrinas e nutricionais, acúmulos de xenobióticos, estilo de vida sedentário, isolamento social e colonização da mucosa intestinal por micro-organismos patogênicos. Estes desequilíbrios devem ser reconhecidos pelo profissional comprometido eticamente na prevenção e controle dos distúrbios crônicos da saúde, particularmente naqueles caracterizados por inflamação e dor.

Descritores: Dor crônica, desequilíbrio bioquímico, nutrição.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Most medical books do not give priority to non-pharmacological and non-surgical nutritional interventions, although the effectiveness is well documented by well-known journals. This study aimed at reviewing and presenting current nutritional measures which may be applied as a complement to minimize and treat painful musculoskeletal dysfunctions.

CONTENTS: Functional nutrition addresses patients with musculoskeletal pain by systematically assessing oxidative stress and metabolism; hormonal and neurotransmitters regulation; digestion, absorption and integrity of the intestinal barrier; immune support; patient's structural integrity; liver detoxication and biotransformation; inflammatory process and patient's psychological and emotional balance. Thus, the functional nutritional approach adopts methods which inhibit triggering factors and prefer nutrients which modulate mediators, trying to re-establish all above-mentioned systems.

1. Nutricionista. Especialista em Nutrição Clínica pela UFPR. Pós-Graduada do Curso de Especialização Lato Sensu em Nutrição Clínica Funcional Dra. Valéria Pascoal.

2. Especialista em Cirurgia Geral e Medicina Legal. Pós-Doutor pelo HC-FMUSP. Atuação em Diagnóstico por Termografia Infravermelha no Hospital 9 de Julho, SP.

3. Médica Fisiatra, Professora Doutora. Médica Assistente do Centro de Dor do HC-FMUSP.

4. Neurocirurgião, Professor Titular da Disciplina de Neurocirurgia do Departamento de Neurologia do HC-FMUSP. Chefe do Centro Multidisciplinar de Dor do HC-FMUSP.

Endereço para correspondência:

Rua Cláudio Chatagnier, 235 - Cj. 1 – Bacacheri
82510-590 Curitiba, PR.

Fone: (41) 3362-0623

E-mail: infrared@infraredmed.org

CONCLUSION: This study allowed the understanding that the treatment of musculoskeletal chronic pain patients should not only be focused on pain suppression by pharmacological means, but also within an interdisciplinary view, should apply directed nutritional knowledge to control neuroendocrine and nutritional instabilities, xenobiotic build up, sedentary life style, social isolation and colonization of the intestinal mucosa by pathogenic micro-organisms. Such unbalances should be recognized by the professional ethically committed to prevent and control chronic health disorders, especially those characterized by inflammation and pain.

Keywords: Biochemical disturbances, chronic pain, nutrition.

INTRODUÇÃO

As doenças musculoesqueléticas são extremamente prevalentes e representam uma das maiores causas de sofrimento humano, gastos em saúde pública e perda de produtividade. Muitos pacientes com estas disfunções passam por uma série de dificuldades e obstáculos para obter alívio de suas dores^{1,2}. Além do ensino das doenças musculoesqueléticas ainda ser insuficiente em muitas escolas médicas³, alguns estudos têm apontado para índices elevados de ineficácia e iatrogenia, além de demasiado custo no tratamento exclusivamente medicamentoso⁴.

A maioria dos compêndios médicos não dá prioridade às intervenções nutricionais, não farmacológicas e outras não cirúrgicas, apesar da efetividade ser bem documentada em revistas conceituadas. Muitas disfunções musculoesqueléticas podem ser minoradas e seguramente tratadas também com medidas nutricionais¹.

Mais recentemente, a Nutrição Funcional, tem alcançado ação importante nesta abordagem multidisciplinar. Entendendo a relação entre nutrição e expressão genética, é possível prescrever dietas com compostos bioativos de acordo com a individualidade bioquímica de cada pessoa e não simplesmente na quantidade de calorias, respeitando-se as hipersensibilidades alimentares a diferentes proteínas.

A nutrição funcional aborda o paciente com dor musculoesquelética avaliando sistematicamente, da seguinte forma:

1. Estresse oxidativo e metabolismo energético;
2. Regulação hormonal e de neurotransmissores;
3. Digestão, absorção e integridade da barreira intestinal;
4. Destoxificação e biotransformação hepática (alimentos, drogas e xenobióticos);
5. Suporte imunológico;

6. Integridade estrutural do indivíduo;
7. Processo inflamatório;
8. Equilíbrio psicológico e espiritual – interação corpo e mente.

O tratamento nutricional inicia identificando-se os antecedentes, os desencadeadores e os mediadores de cada sintoma correspondente a cada sistema, iniciando-se então pelos três que apresentam maior desequilíbrio, por exemplo, maior número de sintomas e os outros sucessivamente.

Além da avaliação clínica para identificação dos sistemas acometidos, se necessário são realizados exames complementares sérico, coprológico, urinário, imuno-histoquímico, genético, de imagem, endoscópico e termográfico^{1,2,4,7}.

Na abordagem nutricional funcional, opta-se então, por condutas que inibam os desencadeadores e por nutrientes que modulem os mediadores, procurando restabelecer o equilíbrio funcional de cada sistema.

Desta forma, a nutrição funcional, oferece ações úteis para auxiliar no tratamento coadjuvante da dor musculoesquelética e inflamatória, possibilitando abordagem multidimensional e maior eficácia terapêutica do que a medida medicamentosa isoladamente.

O objetivo deste estudo foi rever e apresentar as medidas nutricionais atuais que podem ser aplicadas complementarmente para minorar e tratar disfunções musculoesqueléticas dolorosas.

ESTRESSE OXIDATIVO E METABOLISMO ENERGÉTICO

O estresse oxidativo devido à produção excessiva de radicais livres do oxigênio (ROS) pode danificar lipídeos, proteínas, membranas e ácidos nucleicos e também servir de importante sinalizador intracelular amplificador 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 pró-inflamatórios que estimulam a produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF-alfa).

O NFkB ativa as enzimas da cascata do ácido araquidônico – ciclooxigenase (COX-2) e 5-lipoxigenase (5-LOX) – e a produção dos eicosanóides pró-inflamatórios – prostaglandinas da série E2 (PGE2), tromboxanos da série A2 (TXA2) e leucotrienos da série B4 (LTB4) – além de poder desencadear inúmeras doenças como câncer, diabetes tipo 2, dislipidemias, potencializa o estado inflamatório crônico de doenças neurodegenerativas e o aparecimento de sintomas algogênicos.

O estresse oxidativo pode resultar da inflamação sistêmica

ca crônica, possível de notar em distúrbios dolorosos como a artrite reumatoide. Este desequilíbrio contribui para a perpetuação e exacerbação destas doenças inflamatórias levando a mais destruição tissular, alterações na transcrição genética e aumento na produção de mediadores inflamatórios⁵. A ativação do sistema imunológico aumenta ainda mais a produção de ROS. Este estresse oxidativo acelera ativação de fatores de transcrição pró-inflamatórios e oxidação de proteínas endógenas, como da matriz cartilaginosa, que em seguida é destruída pelo próprio sistema imunológico. Desta maneira, um ciclo vicioso de oxidação e inflamação exacerba e perpetua várias doenças inflamatórias associadas, resultando em resistência terapêutica e progressão da doença^{6,7}.

Uma abordagem, do ponto de vista nutricional, para quebrar este ciclo é a inclusão simultânea de antioxidantes com imunomoduladores, o primeiro com uma dieta otimizada e suplementação nutricional específica e o último evitando alergênicos, correção hormonal, detoxificação xenobiótica e modulação fitonutricional individualizada para as vias pró-inflamatórias. A inflamação aguda e grave deve ser suprimida farmacologicamente, mas somente esta abordagem pode deixar o paciente vulnerável à imunossupressão iatrogênica bem como, aumentar o risco de doença cardiovascular, infecção e até mesmo câncer. Um enfoque exclusivamente farmacológico pode ser insuficiente para manter o equilíbrio bioquímico imunológico que deve haver em todas as doenças crônicas inflamatórias e autoimunes.

Outro aspecto, cada vez mais estudado e compreendido, é o estresse oxidativo relacionado às migrêneas devido disfunção mitocondrial diretamente correlacionada com a gravidade do fenótipo clínico⁸. Também na síndrome fibromiálgica são notadas anormalidades na bioenergética celular que correlacionam clinicamente com diminuição de lactato, dor muscular persistente, redução da capacidade funcional e fadiga que caracteriza a doença⁹. A preservação e melhora da função mitocondrial foi denominada por Bland de “ressuscitação mitocondrial” na década de 1990; ela consiste na modificação do estilo de vida, suplementação com coenzima Q10, niacina, riboflavina, tiamina, ácido lipóico, magnésio e outros nutrientes que aumentam a produção de ATP¹⁰.

REGULAÇÃO HORMONAL E DE NEUROTRANSMISSORES

É comum em pacientes com inflamação neuromusculoesquelética autoimune, como no caso da artrite reumatoide, apresentar distúrbio hormonal parcial ou completo, caracterizado por elevação de estrogênio e prolactina

e diminuição de testosterona, de hidroepiandrosterona (DHEA) e cortisol, que promovem um ciclo vicioso de mais inflamação e autoimunidade. A correção destes desequilíbrios hormonais pode resultar em melhora clínica, especialmente da dor.

Encontrado em crucíferas e em forma de suplementos nutricionais, o indol-3-carbinol (I3C) promove a produção de 2-hidroxiestrona anti-inflamatória que reduz a produção do 16-alfa-hidroxiestrona, substância pró-inflamatória e imunodesreguladora.

Via triptofano-serotonina-melatonina: o triptofano e o 5-hidroxitriptofano (5-HTP) são aminoácidos precursores da formação do neurotransmissor serotonina e subsequentemente do hormônio pineal melatonina. Esses podem ser prescritos como suplementos nutricionais. A depleção de triptofano e baixos níveis de serotonina estão consistentemente associados com depressão, ansiedade, distúrbios do apetite e hipersensibilidade a dor aguda e crônica. As vias serotoninérgicas são bloqueadas devido ao estresse crônico para aumentar a utilização da serotonina (p.ex: liberação de cortisol serotonina-dependente) e aumento da degradação hepática de triptofano pela pirolase triptofano estimulada pelo cortisol¹¹. Parte dos benefícios da suplementação com 5-HTP é devido ao aumento da formação de melatonina. A melatonina além de promover o sono é um potente antioxidante e imunoestimulador anti-infectivo¹², preserva a função mitocondrial podendo ser utilizado com adjuvante no tratamento da síndrome fibromiálgica¹³.

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 cefaleias^{14,15}.

Os ácidos graxos essenciais encontrados no óleo de peixe também modulam a atividade serotoninérgica e adrenérgica cerebral¹⁶. Devida ação da serotonina e norepinefrina no processamento central da percepção da dor¹⁷, estudos têm demonstrado que a hipotalgesia proporcionada pela suplementação de óleo de peixe¹⁸ é em parte por este mecanismo central e em parte devida modulação da produção de eicosanóides e transcrição de mediadores inflamatórios.

A suplementação com vitamina D3, do mesmo modo, pode aumentar a atividade serotoninérgica¹⁹, observado pelos benefícios na mudança de humor e alívio da dor.

Via fenilalanina-epinefrina-encefalina: a suplementação com DL-fenilalanina (DLPA) há muito tem sido estudada para tratamento da dor e depressão²⁰. O L-isômero nutricional é convertido em tirosina, depois

L-dopa, dopamina, norepinefrina e finalmente epinefrina. O aumento nesta via promove resistência à fadiga, à depressão e à dor. Já o D-isômero sintético aumenta a função analgésica da encefalina pela inibição de sua degradação pela enzima carboxipeptidase A (encefalina). Animais que respondem mal à analgesia por acupuntura podem se tornar bons respondedores mediante tratamento com D-fenilalanina²¹.

Não deve ser esquecido que faz parte na investigação hormonal nos pacientes com dor musculoesquelética, a pesquisa de diagnósticos diferenciais e enfermidades associadas como, diabetes melito, hiperparatireoidismo, insuficiência adrenal, disfunção tireoidiana, além dos hormônios sexuais.

DIGESTÃO, ABSORÇÃO E INTEGRIDADE DA BARREIRA INTESTINAL

O desequilíbrio microbiológico (disbiose gastrointestinal) é frequente na clínica diária do paciente em tratamento de dor musculoesquelética, porém não apenas devido ao uso constante de analgésicos. O problema da digestão não começa no estômago, nem na boca, mas sim, num meio socioeconômico que priva as pessoas de preparar refeições saudáveis e consumir esses alimentos relaxadamente, com predomínio da atividade parasimpática. A má dentição, xerostomia, hipocloridria, colestase, colecistectomia, insuficiência pancreática, atrofia da mucosa e alteração da motilidade intestinal, hiper crescimento bacteriano intestinal são contribuintes importantes e comuns para má digestão e absorção. Frente a estes fatores sempre se deve considerar uma abordagem nutricional e odontológica, pois contribuem para dor e disfunções musculoesqueléticas em consequência a má nutrição de macro e micronutrientes. Indivíduos privados de luz solar por longos períodos do dia devem contar com dieta rica em vitamina D, geralmente nestes casos é difícil atingir um nível de prevenção de sua deficiência; qualquer dificuldade na digestão, emulsificação desta gordura solúvel pode levar a hipovitaminose D e resultar em consequências musculoesqueléticas como, osteomalácia e dores constantes muitas vezes esquecidas na prática clínica²².

A associação entre doenças inflamatórias e disbiose intestinal é uma situação comum e desfavorável à saúde do ser humano. Havendo disbiose, gera-se um desequilíbrio no organismo pelos seguintes mecanismos viciosos: destruição de nutrientes; inativação de enzimas digestivas; desconjugação de sais biliares comprometendo a digestão e absorção de gorduras; desidroxilação de áci-

dos biliares primários em secundários, irritantes da mucosa intestinal; 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.

Na presença destas alterações da microbiota deve-se equilibrar o ambiente intestinal pela remoção de patógenos, alérgenos alimentares e xenobióticos; reinoculação de enzimas digestivas; recolocação de pré e pró-bióticos (simbióticos) e reparo da mucosa intestinal com nutrientes essenciais e dieta hipoalergênica.

O consumo de alimentos os quais o indivíduo é hipersensível (alergia ou intolerância alimentar) pode desencadear enxaquecas e outras dores crônicas de cabeça, como bem documentado na literatura^{23,24}, mas também, dores musculoesqueléticas e artrites²⁵⁻²⁷. Evitar o consumo desses alimentos pode resultar na melhora e completa remissão da síndrome dolorosa a um baixo custo e alta eficiência. Muitos pacientes podem apresentar enteropatia ao glúten (doença celíaca) e manifestar dor artrítica e sinovite crônica; a dor e inflamação podem regredir com uma dieta sem glúten²⁸.

Um desequilíbrio de toda microbiota intestinal ou uma resposta individual há um único tipo de bactéria endógena pode levar a uma inflamação sistêmica, artrite, vasculite e dor musculoesquelética. A erradicação desta infecção oculta ou da colonização da mucosa intestinal, geralmente resulta em marcante redução da inflamação sistêmica e suas complicações clínicas, como exemplo no caso das artrites psoriáticas²⁹.

Deve-se ressaltar que a disbiose também pode ocorrer em diferentes locais além do trato gastrointestinal, como nasofaringe, seios da face, pulmão, pele e trato geniturinário.

DESTOXIFICAÇÃO E BIOTRANSFORMAÇÃO HEPÁTICA

À medida que nosso ambiente tem se tornado mais poluído e os pesquisadores têm compreendido melhor os efeitos adversos dos xenobióticos (metais e químicos tóxicos) os profissionais de saúde terão que cuidar da capacidade de destoxificação e sobrecarga destas substâncias nocivas ao organismo, como parte na prevenção e tratamento das doenças. Atualmente muitos estudos têm se preocupado na participação de xenobióticos em doenças como Parkinson^{30,31}, diabetes mellitus³²⁻³⁵, distúrbios de hiperatividade e déficit de atenção³⁶⁻³⁸.

O efeito da exposição à xenobióticos e diminuição da destoxificação nas doenças dolorosas neuromusculoesqueléticas inflamatórias é sutil e mediado por imunotoxicidade que se manifesta como autotoxicidade.

Ocasionalmente podem-se encontrar pacientes com sintomatologia musculoesquelética que respondem acen-tuadamente e permanentemente com tratamento clínico por destoxificação destas substâncias.

SUPORTE IMUNOLÓGICO

Deficiências nutricionais, como de zinco, magnésio e cobre, prejudicam os mediadores celulares da imuni-dade inata, por diminuírem a fagocitose por macrófagos e neutrófilos, a citotoxicidade das células *natural killers* (NK), a atividade das proteínas do complemento, pro-movendo liberação de substância P, ativação do NF-kappa B, diminuição na produção de IL-2 (citocina anti-inflamatória), e a atividade da enzima SOD, aumentando a suscetibilidade do organismo ao estresse oxidativo e consequente inflamação crônica e dor.

Diversas doenças são ativadas por este mecanismo au-toimune inflamatório como asma, rinites, sinusites, der-matites, artrite reumatoide, lúpus, psoríase, espondilite anquilosante, gastroenterites e esofagites eosinofílicas alérgicas, síndrome do intestino irritável, enterocolites, infecções urinárias crônicas, cefaleias, tireoidite de Hashimoto e outras.

Os desequilíbrios imunológicos têm um efeito irrefu-tável nas inflamações quando discutido no contexto das doenças autoimunes como, na artrite reumatóide, espondilite anquilosante e lúpus eritematoso sistêmi-co. A medida que o tratamento médico convencional procura suprimir a inflamação e destruição tecidual, a nutrição funcional aditivamente investe na determina-ção e tratamento das causas subjacentes relacionadas ao desequilíbrio imunológico. Esses desequilíbrios podem ser secundários ao: (1) consumo frequente de dieta pró-inflamatória (2) intolerâncias e alergias alimentares (3) disbiose microbiana de diferentes lo-cais, (4) desequilíbrios hormonais e (5) exposição e acúmulo de xenobióticos que podem resultar em imu-notoxicidade por ativação na produção de autoantíge-nos³⁹. Esses fatores podem agir isoladamente ou com-binados entre si.

A hipersensibilidade e alergia alimentar geram uma res-posta imunológica que altera a função intestinal, libe-rando substâncias que atuarão como gatilhos perpetu-adores de diversas desordens orgânicas autoimunes e dolorosas.

INTEGRIDADE ESTRUTURAL DO INDIVÍDUO

A integridade das membranas celulares e suas funções são determinadas pela sua composição, determinada pela ingestão de ácidos graxos, que influenciam a produção de prostaglandinas e leucotrienos. Este é um aspecto cientí-fico importante para prevenir e tratar doenças dolorosas musculoesqueléticas inflamatórias crônicas por meio da suplementação com ácidos graxos específicos. A estru-tura da membrana celular pode ser alterada pelo estresse oxidativo sistêmico. Um ciclo vicioso de inflamação, distúrbio metabólico e geração de RLO ocorrem con-comitantemente com alterações de íons intracelular (p. ex.: cálcio), de receptores de membrana e ativação de fatores de transcrição gênica como NF-kB^{40,41}.

O aumento de mediadores inflamatórios e a degeneração de tecidos, como colágeno e matriz cartilaginosa, devido disfunções somáticas, distúrbios musculoesqueléticos e alterações biomecânicas, contribuem para a dor.

Também funções enzimáticas podem estar alteradas nos pacientes com dor musculoesquelética por modificações estruturais. Geralmente estas funções podem ser corri-gidas ou otimizadas pela administração de supra-doses de nutrientes, p. ex: acima das recomendações dietéticas internacionais (RDI) de forma terapêutica e não apenas suplementar.

PROCESSO INFLAMATÓRIO

Os distúrbios inflamatórios devem ser separados dos dis-túrbios imunológicos, pois o processo inflamatório está relacionado à produção de mediadores inflamatórios na ausência de disfunção imunológica, hipersensibilidade a anticorpos, ativação de linfócitos, típica da alergia e doenças autoimunes. A inflamação tem repercussões lo-cais e sistêmicas. No processo local há liberação e exc-es-so de produção de diversas substâncias vasoativas, como prostaglandinas, leucotrienos, bradicinina, histamina e especialmente óxido nítrico, pelos tecidos lesados.

No processo inflamatório sistêmico há aumento da ativa-ção do NF-kappa B e da produção de citocinas pró-infla-matórias como IL-1 alfa, IL-6, IL-12 e IFN-gama, cau-sando um desequilíbrio nos linfócitos T *help* (Th1/Th2) que leva a inflamação crônica e resistência insulínica. A baixa concentração sérica de magnésio está associada à inflamação sistêmica devida elevação de TNF-alfa e proteína C-reativa (PCR) consequente ao aumento do cálcio intracelular.

Novamente um consumo de dieta pró-inflamatória em longo prazo é a primeira a ser considerada⁴² porque propor-

ciona excesso de precursores inflamatórios como os aracnoidatos e deficiência de fitonutrientes anti-inflamatórios como vitamina D, zinco, selênio e inúmeros fitoquímicos que reduzem nutricionalmente vias inflamatórias⁴³⁻⁴⁶.

Os três melhores exemplos de correção nutricional deste problema são aqueles relacionados com a deficiência de vitamina D, desequilíbrios de ácidos graxos e hiperconsumo de açúcares simples e gorduras saturadas.

A deficiência de vitamina D é um sério problema de saúde pública que afeta todas as regiões do planeta. Os efeitos adversos incluem inflamação sistêmica⁴⁷ e dor musculoesquelética crônica⁴⁸, ambos podem ser resolvidos rapidamente pela correção da deficiência nutricional. O excesso no consumo de ácido aracdônico e deficiência dos ácidos alfa-linolênico (ALA), gama-linolênico (GLA), eicosapentaenóico (EPA), docosahexaenóico (DHA) e oléico sutilmente aumentam a tendência nutrigênômica em favor da inflamação sistêmica. A correção desse desequilíbrio tem sido consistentemente provada como de valor significativo no controle das doenças inflamatórias crônicas^{49,50}.

O aumento da inflamação sistêmica e do estresse oxidativo é correlacionado diretamente à carga glicêmica⁵¹. O consumo de ácidos graxos saturados, como em sorvetes⁵² e *fast-foods* desencadeiam ativação do NF-κB pelo aumento na produção de mediadores inflamatórios⁵³. A tríade deficiência de vitamina D, desequilíbrio de ácidos graxos e hiperconsumo de açúcares e gorduras saturadas são típicos do padrão da dieta americana e as consequências clínicas dessas escolhas alimentares é uma evidente epidemia de doenças inflamatórias e metabólicas, porém pouco lembrada no paciente com dor crônica musculoesquelética.

EQUILÍBRIO PSICOLÓGICO E EMOCIONAL – INTERAÇÃO CORPO E MENTE

Estudos têm demonstrado que a depressão pode estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias, que contribuem para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, e, consequentemente, para o envelhecimento. Bem como, a disfunção dos sistemas neuroendócrino e imune pode estar associada ao desenvolvimento de alergias e doenças autoimunes, obesidade, depressão e aterosclerose. O estresse psicoemocional crônico reduz a imunidade da mucosa intestinal favorecendo sua permeabilidade, disbiose e reações autoimunes inflamatórias e alérgicas anteriormente comentadas⁵⁴⁻⁵⁶.

Diversos estudos têm apontado para uma interconexão entre dor, inflamação, estresse psicoemocional, de-

pressão, isolamento social e estado nutricional. Fatores estressantes e depressivos na vida promovem o desenvolvimento, persistência e exacerbação dos distúrbios dolorosos e inflamatórios por mecanismos nutricionais, hormonais, imunológicos, oxidativos e microbiológicos. Eventos estressantes e a consequente cascata neurohormonal resultam em acelerada utilização metabólica de nutrientes e aumento de sua excreção urinária (p.ex. triptofano e zinco, magnésio, retinol, respectivamente), que se somam aumentando os desequilíbrios e depleções nutricionais, particularmente na resposta ao estresse agudo ou prolongado⁵⁴⁻⁵⁶.

A depleção de triptofano (consequentemente serotonina e melatonina) diminui o limiar da dor pela falta de serotonina antinociceptiva e aumenta a inflamação devido à deficiência na produção endógena de cortisol antiinflamatório e liberação adrenal também serotonina-dependente¹¹. Estresse grave, inflamação e fármacos imunossupressores utilizados para inibir lesões teciduais (p.ex: ciclosporina) aumentam a excreção urinária de magnésio⁵⁷. Esta eventual depleção de magnésio manifesta-se com hiperalgesia, depressão e outros distúrbios psiquiátricos e do sistema nervoso central^{58,59}. Além disso, dados clínicos experimentais tem mostrado que a deficiência de magnésio acarreta um estado de inflamação sistêmica associado ao estresse oxidativo e aumento dos níveis de neurotransmissores nociceptivos e pró-inflamatórios de substância P⁶⁰.

O estresse aumenta a secreção de prolactina, um hormônio que tem importante ação patogênica na inflamação crônica e autoimunidade^{61,62}.

Estudos verificaram que a ansiedade e o estresse psicológico estão relacionados à redução parcial de magnésio. O reequilíbrio corporal após o estresse é realizado através da ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA), que libera a secreção de catecolaminas e cortisol.

A síndrome fibromiálgica é uma miríade de reações fisiopatológicas que se estendem do hipotálamo às mitocôndrias, provocando alterações termorregulatórias como intolerância ao frio, desordens do apetite, distúrbio do sono⁷⁴. Adicionalmente, a redução no aporte de glicose para o interior da célula, com redução na formação de ATP, favorece o surgimento de sintomas de fadiga e baixa concentração.

Diversos estudos clínicos e experimentais têm apontado que o estresse psicoemocional crônico reduz a imunidade da mucosa intestinal, aumentando sua permeabilidade e consequentemente levando a uma hipercolonização bacteriana. Estes microorganismos estimulam resposta imu-

nológica nos tecidos musculoesqueléticos resultando em manifestações clínicas de autoimunidade e síndromes reumáticas dolorosas, que se apresentam clinicamente como variantes de artrites reativas agudas e crônicas (síndrome de Reiter)⁶³ em pacientes susceptíveis^{39,64,65}. Intrigantemente, estas bactérias intestinais são ativadas quando seu hospedeiro está muito estressado, caso contrário, a mesma é incapaz de causar doença^{66,67}.

O estresse psicoemocional também reduz a imunidade das mucosas em geral, aumentando assim, a colonização em outros locais além do trato gastrointestinal. A colonização microbiana do trato genitourinário (disbiose genitourinária)³⁹ também tem se mostrada relevante na gênese e perpetuação da artrite reumatoide⁶⁸⁻⁷⁰.

Eventos estressantes contínuos podem diminuir a testosterona em homens. Em consequência, há uma imunomodulação hormonal deficiente que pode aumentar a frequência e a gravidade dos sintomas da artrite reumatoide⁷¹ gerando inflamação que diminui ainda mais a produção de testosterona e sua biodisponibilidade⁷² levando a um ciclo contínuo de hipogonadismo e inflamação. Assim, por numerosas vias e mecanismos, o estresse psicoemocional aumenta a prevalência, persistência e gravidade da inflamação musculoesquelética e, portanto a dor.

Dor, inflamação e depressão têm vias finais comuns em deficiências e desequilíbrios nutricionais e hormonais, bem como a inatividade física. Ressalta-se aqui a necessidade de considerar estas correções do que somente o uso de fármacos antidepressivos e anti-inflamatórios isoladamente.

Como exemplo do que foi comentado neste estudo, a figura 1 ilustra o caso de uma mulher de 52 anos menopausada com dor crônica generalizada, soronegativa para artrite reumatoide, no entanto, com sinovite em punhos, hiperatividade mamária e congestão peripalpebral ao exame de termografia. As imagens registram esta possível interface da doença inflamatória com distúrbio do sono, depressão, dor miofascial e hiperestrogenismo comentado neste estudo^{61,62,73}. Pacientes com distúrbio do sono apresentam hiper-radiação peripalpebral à termografia devido congestão venosa pela redução de sono REM, microdespertares, que impedem a adequada drenagem local⁷⁴. Após reavaliação clínica, além da medicação anti-inflamatória que fazia uso, foi introduzido aporte de antioxidantes e minerais, ácidos graxos essenciais, indol-3-carbinol, suporte de probióticos e 5-hidroxitriptano. Devido à hiperatividade glandular⁷³ foi orientada investigação especializada quanto ao uso de anticoncepcionais, cremes de estrogênio, terapia de reposição hormonal e intoxicação com xenoestrogênios.



Figura 1 – Fusão de imagens térmica/visual demonstrando mamas hipervascularizadas e sinovite de punhos em paciente menopausada com artrite reumatoide soronegativa. Congestão palpebral venosa, devido insônia em pacientes com síndrome fibromiálgica (depleção de serotonina).

CONCLUSÃO

O tratamento do paciente com dor crônica musculoesquelética não deve ser apenas centrado na supressão da dor por meios farmacológicos, mas também dentro de uma visão interdisciplinar, aplicar conhecimentos nutricionais dirigidos no controle das instabilidades neuroendócrinas e alimentares, acúmulos de xenobióticos, estilo de vida sedentário, isolamento social e colonização de microorganismos da mucosa intestinal. Estes desequilíbrios devem ser reconhecidos pelo profissional comprometido eticamente na prevenção e controle dos distúrbios crônicos de saúde, particularmente naqueles caracterizados por inflamação e dor.

REFERÊNCIAS

1. Brioschi EFC, Brioschi ML, Yeng LT, et al. Nutrição e dor miofascial. *Rev Dor*, 2006;7:750-798.
2. Brioschi ML, Yeng LT, Colman D, et al. Imaginologia infravermelha no estudo avançado da dor de origem visceral. *Rev Dor*, 2006;7:862-874.
3. Freedman KB, Bernstein J. Educational deficiencies in musculoskeletal medicine. *J Bone Joint Surg Am*, 2002;84-A:604-608.
4. Rosner AL. Evidence-based clinical guidelines for the management of acute low-back pain: response to the guidelines prepared for the Australian Medical Health and Research Council. *J Manipulative Physiol Ther*, 2001;24:214-220.
5. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2004;6:265-278.
6. Tak PP, Zvaifler NJ, Green DR, et al. Rheumatoid arthritis and p53: how oxidative stress might alter the course of inflammatory diseases. *Immunol Today*, 2000;21:78-82.
7. Kurien BT, Hensley K, Bachmann M, et al. Oxidatively modified autoantigens in autoimmune diseases. *Free Radic Biol Med*, 2006;41:549-556.
8. Lodi R, Kemp GJ, Montagna P, et al. Quantitative analysis of skeletal muscle bioenergetics and proton efflux in migraine and cluster headache. *J Neurol Sci*, 1997;146:73-80.
9. Park JH, Phothismat P, Oates CT, et al. Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 1998;41:406-413.
10. Pieczenik SR, Neustadt J. Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease. *Exp Mol Pathol*, 2007;83:84-92.
11. Sandyk R. Tryptophan availability and the susceptibility to stress in multiple sclerosis: a hypothesis. *Int J Neurosci*. 1996;86:47-53.
12. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res*, 2001;50:756-760.
13. Acuna-Castroviejo D, Escames G, Reiter RJ. Melatonin therapy in fibromyalgia. *J Pineal Res*, 2006;40:98-99.
14. Turner EH, Loftis JM, Blackwell AD. Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Pharmacol Ther*, 2006;109:325-338.
15. Birdsall TC. 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. *Altern Med Rev*, 1998;3:271-280.
16. Hibbeln JR, Ferguson TA, Blasbalg TL. Omega-3 fatty acid deficiencies in neurodevelopment, aggression and autonomic dysregulation: opportunities for intervention. *Int Rev Psychiatry*, 2006;18:107-118.
17. Wise TN, Fishbain DA, Holder-Perkins V. Painful physical symptoms in depression: a clinical challenge. *Pain Med*, 2007;8:(Suppl2):S75-S82.
18. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*, 2007;129:210-223.
19. Lansdowne AT, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology*, 1998;135:319-323.
20. Russell AL, McCarty MF. DL-phenylalanine markedly potentiates opiate analgesia - an example of nutrient/pharmaceutical up-regulation of the endogenous analgesia system. *Med Hypotheses*. 2000;55:283-288.
21. Takeshige C, Tanaka M, Sato T, Hishida F. Mechanism of individual variation in effectiveness of acupuncture analgesia based on animal experiment. *Eur J Pain*, 1990;11:109-113.
22. Basha B, Rao DS, Han ZH, et al. Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med*, 2000;108:296-300.
23. Grant EC. Food allergies and migraine. *Lancet*, 1979;1(8123):966-969.
24. Millichap JG, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr Neurol*, 2003;28:9-15.
25. van de Laar MA, Aalbers M, Bruins FG, et al. Food intolerance in rheumatoid arthritis. II. Clinical and histological aspects. *Ann Rheum Dis*, 1992;51:303-306.
26. Golding DN. Is there an allergic synovitis? *J R Soc Med*, 1990;83:312-314.
27. Hvatum M, Kanerud L, Hällgren R, et al. The gut-joint axis: cross reactive food antibodies in rheumatoid arthritis. *Gut*, 2006;55:1240-1247.
28. Bourne JT, Kumar P, Huskisson EC, et al. Arthritis and coeliac disease. *Ann Rheum Dis*, 1985;44:592-598.
29. Noah PW. The role of microorganisms in psoriasis. *Semin Dermatol*, 1990;9:269-276.
30. Corrigan FM, Wienburg CL, Shore RF, et al. Organochlorine insecticides in substantia nigra in Parkinson's disease. *J Toxicol Environ Health A*. 2000;59:229-234.
31. Fleming L, Mann JB, Bean J, et al. Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann Neurol*, 1994;36:100-103.
32. Fujiyoshi PT, Michalek JE, Matsumura F. Molecular epidemiologic evidence for diabetogenic effects of dioxin exposure in U.S. Air force veterans of the Vietnam

war. *Environ Health Perspect*, 2006;114:1677-1683.

33. Lee DH, Lee IK, Song K, et al. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care*, 2006;29:1638-1644.

34. Lee DH, Lee IK, Jin SH, et al. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and insulin resistance among nondiabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care*, 2007;30:622-628.

35. Remillard RB, Bunce NJ. Linking dioxins to diabetes: epidemiology and biologic plausibility. *Environ Health Perspect*, 2002;110:853-858.

36. Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, et al. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*. 2006;118:e1845-1859.

37. Cheuk DK, Wong V. Attention-deficit hyperactivity disorder and blood mercury level: a case-control study in chinese children. *Neuropediatrics*. 2006;37:234-240.

38. Nigg JT, Knottnerus GM, Martel MM, et al. Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biol Psychiatry*. 2008;63:325-331.

39. Vasquez A. *Integrative Rheumatology*. 2nd Ed, Fort Worth, Tex; Integrative and Biological Medicine Research and Consulting; 2007.

40. Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxid Redox Signal*, 2005;7:1040-1052.

41. Joseph JA, Denisova N, Fisher D, et al. Membrane and receptor modifications of oxidative stress vulnerability in aging. *Nutritional considerations*. *Ann N Y Acad Sci*, 1998;854:268-276.

42. Seaman DR. The diet-induced proinflammatory state: a cause of chronic pain and other degenerative diseases? *J Manipulative Physiol Ther*. 2002;25:168-179.

43. Vasquez A. Reducing pain and inflammation naturally, part 1: New insights into fatty acid biochemistry and the influence of diet. *Nutritional Perspectives*. 2004;5:7-14.

44. Vasquez A. Reducing pain and inflammation naturally, part 2: New insights into fatty acid supplementation and its effect on eicosanoid production and genetic expression. *Nutritional Perspectives*, 2005:5-16.

45. Vasquez A. Reducing pain and inflammation naturally, part 3: Improving overall health while safely and effectively treating musculoskeletal pain. *Nutritional*

Perspectives. 2005;28:34-42.

46. Vasquez A. Reducing pain and inflammation naturally, part 4: Nutritional and botanical inhibition of NF-kappaB, the major intracellular amplifier of the inflammatory cascade. A practical clinical strategy exemplifying anti-inflammatory nutrigenomics. *Nutritional Perspectives*. 2005:5-12.

47. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM*, 2002;95:787-796.

48. Al Faraj S, Al Mutairi K. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia. *Spine*, 2003;28:177-179.

49. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr*, 2000;71:(Suppl1):343S-348S.

50. James MJ, Proudman SM, Cleland LG. Dietary n-3 fats as adjunctive therapy in a prototypic inflammatory disease: issues and obstacles for use in rheumatoid arthritis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2003;68:399-405.

51. Mohanty P, Hamouda W, Garg R, et al. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000;85:2970-2973.

52. Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, et al. Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:767-772.

53. Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, et al. Increase in intranuclear nuclear factor kappaB and decrease in inhibitor kappaB in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:682-690.

54. Stephensen CB, Alvarez JO, Kohatsu J, et al. Vitamin A is excreted in the urine during acute infection. *Am J Clin Nutr*, 1994;60:388-392.

55. Ingenbleek Y, Bernstein L. The stressful condition as a nutritionally dependent adaptive dichotomy. *Nutrition*, 1999;15:305-320.

56. Henrotte JG, Piouin PF, Lévy-Leboyer C, et al. Blood and urinary magnesium, zinc, calcium, free fatty acids, and catecholamines in type A and type B subjects. *J Am Coll Nutr*, 1985;4:165-172.

57. DiPalma JR. Magnesium replacement therapy. *Am Fam Physician*, 1990;42:173-176.

58. Murck H. Magnesium and affective disorders. *Nutr Neurosci*, 2002;5:375-389.

59. Hashizume N, Mori M. An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia. *Jpn J Med*, 1990;29:368-372.
60. Weglicki W, Quamme G, Tucker K, et al. Potassium, magnesium, and electrolyte imbalance and complications in disease management. *Clin Exp Hypertens*, 2005;27:95-112.
61. Imrich R. The role of neuroendocrine system in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Endocr Regul*, 2002;36:95-106.
62. Orbach H, Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*, 2007;6:537-542.
63. Panush RS, Wallace DJ, Dorff RE, et al. Retraction of the suggestion to use the term "Reiter's syndrome" sixty-five years later: the legacy of Reiter, a war criminal, should not be eponymic honor but rather condemnation. *Arthritis Rheum*, 2007;56:693-694.
64. Tlaskalová-Hogenová H, Stepánková R, Hudcovic T, et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett*, 2004;93:97-108.
65. Samarkos M, Vaiopoulos G. The role of infections in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005;4:99-103.
66. Alverdy J, Holbrook C, Rocha F, et al. Gut-derived sepsis occurs when the right pathogen with the right virulence genes meets the right host: evidence for in vivo virulence expression in *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Surg*, 2000;232:480-489.
67. Wu L, Holbrook C, Zaborina O, et al. *Pseudomonas aeruginosa* expresses a lethal virulence determinant, the PA-I lectin/adhesin, in the intestinal tract of a stressed host: the role of epithelial cell contact and molecules of the Quorum Sensing Signaling System. *Ann Surg*, 2003;238:754-764.
68. Rashid T, Ebringer A. Ankylosing spondylitis is linked to *Klebsiella*--the evidence. *Clin Rheumatol*, 2007;26:858-864.
69. Ebringer A, Rashid T. Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease triggered by *Proteus* urinary tract infection. *Clin Dev Immunol*, 2006;13:41-48.
70. Ebringer A, Rashid T, Wilson C. Rheumatoid arthritis: proposal for the use of anti-microbial therapy in early cases. *Scand J Rheumatol*, 2003;32:2-11.
71. James WH. Further evidence that low androgen values are a cause of rheumatoid arthritis: the response of rheumatoid arthritis to seriously stressful life events. *Ann Rheum Dis*, 1997;56:566.
72. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol*, 2005;152:501-513.
73. Verzini L, Romani F, Talia B. Thermographic variations in the breast during the menstrual cycle. *Acta Thermographica*, 1977;2:143-149.
74. Brioschi ML. Índice termográfico para síndrome fibromiálgica [tese pós-doutorado]. São Paulo:Universidade de São Paulo; 2008.

Apresentado em 13 de julho de 2009.

Aceito para publicação em 01 de setembro de 2009.