

GÊNESE DA DOR NA ARTROSE

GENESIS OF PAIN IN ARTHROSIS

Gilberto Luis Camanho¹, Marta Imamura², Lars Arendt-Nielsen³

RESUMO

Avanços no conhecimento da fisiopatologia da dor em doentes com osteoartrose de joelho apontam para a participação do sistema nervoso central como fonte mantenedora e amplificadora do quadro algico refratário aos tratamentos ortopédico e reumatológico habituais. Inicialmente, a hipersensibilidade é observada apenas no local afetado. Entretanto, quando a dor torna-se refratária, mecanismos de sensibilização central e periférica passam a contribuir para a manutenção e amplificação dos quadros dolorosos, independentes do processo periférico que a originou. Neste estágio, mesmo a remoção do agente etiológico pode não mais ser suficiente para o alívio dos sintomas dolorosos. Faz-se necessário então considerar que outros fatores, distantes da própria articulação acometida, podem ser os responsáveis pelos sintomas dolorosos e incapacitantes nestes doentes. No momento não há cura conhecida para a osteoartrose e o objetivo do tratamento é a melhora da dor, da função e da qualidade de vida relacionada à saúde, minimizando, sempre que possível, a toxicidade terapêutica. Diante das evidências emergentes sugerindo o papel do sistema nervoso central na fisiopatologia da dor em doentes com artrose de joelho, os alvos terapêuticos devem contemplar as estruturas do sistema nervoso central, ao invés do tratamento apenas local com analgésicos comuns, anti-inflamatórios e medidas não farmacológicas. Assim, modalidades de modulação da medula espinal e do córtex cerebral, incluindo o uso de antidepressivos, podem ter o seu papel no manejo desses doentes.

Descritores – Artrose; Joelho/fisiopatologia; Dor/terapia

ABSTRACT

Advances in knowledge regarding the pathophysiology of pain among patients with knee osteoarthritis suggest that the central nervous system is involved as a source that maintains and amplifies the painful condition such that it is refractory to conventional orthopedic and rheumatological treatment. Initially, hyperalgesia is observed only at the affected site. However, when the pain becomes refractory, peripheral and central sensitization mechanisms contribute towards maintaining and amplifying the painful conditions, regardless of the peripheral process that originated the pain. At this stage, even removal of the etiological agent may no longer be enough to relieve the painful symptoms. It then becomes necessary to envisage that other factors, distant from the affected joint, may be responsible for the disabling painful condition in such patients. At present, osteoarthritis does not have any known cure, and the aim of treatment is to lessen the pain while improving function and health-related quality of life, and whenever possible, to minimize the toxicity of the therapy. In the light of emerging evidence suggesting that the central nervous system has a role in the physiopathology of pain in patients with knee arthrosis, the central nervous system should be taken into consideration as a therapeutic target, instead of only administering local treatment using ordinary analgesics, anti-inflammatory drugs and non-pharmacological measures. Thus, methods that modulate the spinal cord and cerebral cortex, including the use of antidepressants, may have a role in managing these patients.

Keywords – Arthrosis; Knee/physiopathology; Pain/therapy

1 – Professor Titular do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2 – Professora Colaboradora da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3 – Chefe do Centro de Interação Sensorio-Motor, Departamento de Ciências da Saúde e Tecnologia, Universidade Aalborg, Dinamarca.

Correspondência: Rua dos Cariris, 177 – Pinheiros – São Paulo, SP. 05422-020. E-mail: martaimf2@gmail.com

Trabalho recebido para publicação: 23/08/10, aceito para publicação: 20/09/10.

Declaramos inexistência de conflito de interesses neste artigo

INTRODUÇÃO

A osteoartrose (OA) é a doença articular mais prevalente e é a principal causa de incapacidade funcional^(1,2) no idoso⁽³⁾. A osteoartrose do joelho é a quarta causa mais frequente de problemas da saúde da mulher idosa⁽⁴⁾. O risco de incapacidade decorrente da osteoartrose isoladamente é maior do que a de qualquer outra condição médica⁽³⁾. No momento não há cura conhecida para a osteoartrose e o objetivo do tratamento é a melhora da dor, da função e da qualidade de vida relacionada à saúde, minimizando, sempre que possível, a toxicidade terapêutica⁽³⁾.

A osteoartrose é definida como uma insuficiência da cartilagem articular decorrente de fatores mecânicos, genéticos, hormonais, ósseos e metabólicos, que acarretam um desequilíbrio entre a degradação e a síntese da cartilagem articular e do osso subcondral. A osteoartrose manifesta-se por alterações morfológicas, bioquímicas, moleculares e biomecânicas das células e da matriz extracelular que levam ao amolecimento, fibrilação, ulceração e perda da cartilagem articular, esclerose do osso subcondral, formação de osteófitos e cistos subcondrais.

FISIOPATOLOGIA

Apesar do profundo conhecimento da fisiopatologia da artrose, ao nível molecular, pouco ainda se conhecia sobre a gênese da dor nesses doentes. Classicamente, sabe-se que as possíveis causas de dor na artrose relacionavam-se ao aumento da pressão intraóssea pela congestão vascular do osso subcondral, crescimento dos osteófitos, sionite e inflamação, fibrose capsular, contratura e fraqueza muscular.

Em estudo prévio, evidenciamos que a hiperalgesia de origem central é responsável por 61% da dor relatada por estes doentes em escalas de autoavaliação como a escala visual analógica da dor, o WOMAC (*Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index*) e SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-item short form Health Survey*)⁽⁵⁾. Isto sugere que, tanto o sistema nervoso central como o periférico, devam estar envolvidos na manutenção do estado de dor crônica nestes doentes. Parece que, inicialmente, a hipersensibilidade é observada apenas no local afetado. Entretanto, quando a dor torna-se refratária, mecanismos de sensibilização central e periférica passam a contribuir para a manutenção dos quadros dolorosos, independentes do processo periférico que a originou.

Diferente da dor aguda, cuja fisiopatologia é relativamente bem conhecida e os resultados terapêuticos mais animadores, a dor crônica não traduz a magnitude da lesão tecidual e os tratamentos ainda não são satisfatórios. Recentemente, o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos para a investigação clínica da sensibilização central forneceu novos conhecimentos para o melhor entendimento da fisiopatologia da dor crônica. Estas novas informações demonstram que alterações funcionais no sistema nervoso central e periférico podem desempenhar um papel importante na manutenção da dor crônica.

A melhor compreensão dos complexos mecanismos envolvidos na geração, modulação, amplificação e perpetuação da dor desempenham papel importante na determinação do melhor esquema terapêutico a ser utilizado no tratamento de doentes com artrose de joelho. O tratamento contemporâneo da dor, por exemplo, fundamenta-se não mais no alívio sintomático apenas, como, porém, no seu controle embasado nos mecanismos fisiopatológicos envolvidos⁽⁶⁾.

Recentemente, constatou-se que estímulos nociceptivos intensos e persistentes oriundos de tecidos periféricos podem desencadear alterações neuroplásticas no sistema nervoso central^(7,8). Estas alterações incluem o aumento da excitabilidade dos neurônios no corno posterior da medula espinal, produzindo hiperalgesia, somação temporal da dor e regulação ascendente.

Tais alterações neuroquímicas sugerem que a dor induz e é parcialmente mantida por um estado de sensibilização central⁽⁹⁾, no qual o aumento da transmissão da informação nociceptiva permite que neurônios que normalmente não estão envolvidos na transmissão da informação dolorosa passam a fazê-lo. Deste modo, estímulos como pressão sobre determinadas partes do corpo que em voluntários sadios não são interpretados como dolorosos, passam a ser percebidos como tal⁽⁵⁾. Vale a pena ressaltar que estímulos nociceptivos periféricos podem iniciar e manter o estado da sensibilização central, como já descrito para a fibromialgia^(7,10-12).

Apesar de ser subjetiva por natureza, sintomas dolorosos crônicos podem correlacionar-se com evidências de neuroimagem que revelam o aumento das respostas de ativação cerebral⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Vários autores já demonstraram o possível envolvimento da sensibilização central na gênese, manutenção, amplificação e exacerbação dos sintomas do-

lorosos em doentes com artrose de vários segmentos corporais⁽¹⁵⁻¹⁹⁾. Assim como em nosso estudo, Imamura *et al*⁽⁵⁾, a hiperalgesia tegumentar e profunda já foi observada no antebraço de doentes com rizartrose⁽¹⁷⁾ e no músculo tibial anterior de doentes com artrose de joelho⁽¹⁹⁾.

Interessante notar que pontos dolorosos e de menor tolerância à pressão apresentam níveis elevados de substância P, calcitonina, bradicinina, fator de necrose tumoral, interleucina-1, serotonina e norepinefrina quando comparados aos indivíduos saudáveis sem dor espontânea ou sujeitos assintomáticos⁽²⁰⁾. Nestes mesmos indivíduos com dor espontânea, áreas distantes do local da dor também demonstram aumento significativo destes mediadores químicos⁽²¹⁾.

Sabe-se que tais alterações não ocorrem somente na medula espinhal⁽²²⁾, mas também em outras estruturas do sistema nervoso central. Um estudo piloto, por exemplo, já revelou o envolvimento de áreas cerebrais no processamento da dor em um grupo de 12 doentes com OA do joelho⁽²³⁾. Os resultados mostraram que a dor da artrite estava associada ao aumento de atividade no córtex cíngulo, tálamo e amígdala; áreas envolvidas com o processamento dos aspectos emocionais da dor⁽²³⁾.

A presença da sensibilização periférica e central em doentes com dor crônica induz alterações neuroplásticas adicionais no corno posterior da medula espinhal e em áreas corticais que então mantêm e amplificam o quadro doloroso, formando um ciclo vicioso e sintomas refratários. Neste estágio, mesmo a remoção do agente etiológico pode não mais ser suficiente para o alívio dos sintomas dolorosos. Faz-se necessário então considerar que outros fatores, distantes da própria articulação acometida, podem ser os responsáveis pelos sintomas dolorosos e incapacitantes nestes doentes^(5,24), não apenas do ponto genético⁽²⁴⁾, mas também da sensibilização central⁽⁵⁾.

SINAIS DE ALERTA PARA O DIAGNÓSTICO DA DOR NA ARTROSE DE JOELHO – DICAS DO EXAME FÍSICO PARA OS ORTOPEDISTAS

Neste contexto, o diagnóstico da sensibilização periférica e central é muito importante^(25,26), pois, quando presente, faz com que neurônios do corno posterior da medula espinhal que só seriam ativados por estímulos nociceptivos, passam agora a ser ativados

por outros estímulos, incluindo os não nociceptivos, fenômeno amplamente conhecido como alodínea⁽²⁷⁾. Isto explica porque nos casos em que a sensibilização central está estabelecida, mínimos estímulos periféricos já são suficientes para manter condição dolorosa incapacitante⁽⁸⁾.

Os sinais de alerta são indicadores clínicos de problemas mais graves e que necessitam de maior atenção médica. Os sinais de alerta foram desenvolvidos para o uso nas lombalgias agudas. Entretanto, os mesmos conceitos podem ser aplicados de maneira mais abrangente na busca de dolorimento ou hiperalgesia localizada, disseminada para outras áreas do corpo que não a região do joelho e o aumento das áreas dolorosas. Por exemplo, a pressão aplicada a várias partes do corpo necessária para provocar a dor é menor nestes pacientes do que em controles normais do mesmo gênero e idade⁽⁵⁾. Com a sensibilização das áreas localizadas de dor e o bombardeio do sistema nervoso central com impulsos neuronais, os segmentos adjacentes passam a ficar progressivamente sensibilizados. Um achado importante é o de que o grau de aumento da sensibilização correlaciona-se com o nível de dor.

MANEJO DA DOR

Diante dessas evidências emergentes sugerindo o papel do sistema nervoso central na fisiopatologia da dor em doentes com artrose de joelho, os alvos terapêuticos devem contemplar as estruturas do sistema nervoso central, ao invés do tratamento apenas local com analgésicos comuns, anti-inflamatórios e medidas não farmacológicas.

Temos observado com frequência pacientes em que, embora tenham sido submetidos a tratamentos ortopédicos corretos, há persistência de sintomas dolorosos. Estes sintomas são em geral dores segmentares ao longo da coxa e da perna.

Para compreendermos estes sintomas, estudamos⁽⁵⁾ em 62 pacientes, portadores de OA do joelho que aguardavam tratamento por artroplastia total, a ocorrência de dores segmentares na região do vasto medial, adutor longo, tibial anterior, peroneiro longo associada à hiperalgesia cutânea nestes territórios. Verificamos que a ocorrência destes sintomas foi maior do que em 22 pacientes com as mesmas características de sexo e idade, mas sem sintomas dolorosos nos membros inferiores há um ano $p < 0,001$.

Há evidências radiológicas de que a dor persistente leva a uma atrofia do córtex cerebral, que melhora com o tratamento adequado desta dor. Ignorar a participação do sistema nervoso central na gênese da dor crônica, como a provocada pela artrose do joelho, é desconhecer um mecanismo que pode justificar a dor persistente em até 60% dos pacientes.

A utilização de meios fisioterápicos e o uso de drogas de ação central, como antidepressivos⁽²⁸⁾, deve ser considerada no tratamento desses pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao analisar a dor em pacientes com artrose do joelho, com dor de evolução crônica e refratária ao tratamento ortopédico habitual, devemos considerar a ocorrência de alterações significantes em áreas corticais associadas ao processamento afetivo e emocional.

Nestes pacientes é fundamental reduzir ou até mesmo impedir a amplificação dos sintomas causados pela contínua ativação destas áreas.

REFERÊNCIAS

- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986;29(8):1039-49.
- Felson DT, Lawrence RC, Hochberg MC, McAlindon T, Dieppe PA, Minor MA, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches. *Ann Intern Med.* 2000;133(9):726-37.
- Doherty M. Pain in osteoarthritis. In: Giamberardino MA, editor. *Pain 2002 – An updated Review: Refresher course syllabus.* Seattle, WA: IASP Press; 2002. p. 51-7.
- Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):1905-15.
- Imamura M, Imamura ST, Kaziyama HH, Targino RA, Hsing WT, de Souza LP, Cutait MM, Fregni F, Camanho GL. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(10):1424-31.
- Woolf CJ; American College of Physicians; American Physiological Society. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med.* 2004;140(6):441-51.
- Staud R. Are tender point injections beneficial: the role of tonic nociception in fibromyalgia. *Curr Pharm Des.* 2006;12(1):23-7.
- Staud R, Spaeth M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS Spectr.* 2008;13(3 Suppl 5):12-7.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science.* 2000;288(5472):1765-9.
- Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, Robinson ME, Price DD, Vierck CJ Jr. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain.* 2003;102(1-2):87-95.
- Abeles AM, Pillingner MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 2007;146(10):726-34.
- Lawson K. Treatment options and patient perspectives in the management of fibromyalgia: future trends. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(6):1059-71.
- Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002;46(5):1333-43.
- Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):613-23.
- Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE, Carr AJ, Chizh B, Chessell I, et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1226-34.
- Creamer P, Hunt M, Dieppe P. Pain mechanisms in osteoarthritis of the knee: effect of intraarticular anesthetic. *J Rheumatol.* 1996;23(6):1031-6.
- Farrell M, Gibson S, McMeeken J, Helme R. Pain and hyperalgesia in osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol.* 2000;27(2):441-7.
- Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain.* 2000;88(1):69-78.
- Bajaj P, Bajaj P, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study. *Pain.* 2001;93(2):107-14.
- Shah JP, Phillips TM, Danoff JV, Gerber LH. An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2005;99(5):1977-84.
- Shah JP, Danoff JV, Desai MJ, Parikh S, Nakamura LY, Phillips TM, 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.* 2008;89(1):16-23.
- Schadrack J, Neto FL, Ableitner A, Castro-Lopes JM, Willoch F, Bartenstein P, et al. Metabolic activity changes in the rat spinal cord during adjuvant monoarthritis. *Neuroscience.* 1999;94(2):595-605.
- Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Julyan PJ, Boger E, Watson A, et al. Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1345-54.
- Clauw DJ, Witter J. Pain and rheumatology: thinking outside the joint. *Arthritis Rheum.* 2009;60(2):321-4.
- Fischer AA, Imamura M. New concepts in the diagnosis and management of musculoskeletal pain. In: Lennard TA, editor. *Pain procedures in clinical practice.* 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2000. p.213-29.
- Fischer AA, Imamura M, Dubo H, O'Young BJ, Cassius DA, Spinal segmental sensitization: diagnosis and treatment. In: O'Young BJ, Young MA, Steins SA, editors. *Physical medicine and rehabilitation secrets.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p. 610-25.
- Hoheisel U, Mense S, Simons DG, Yu XM. Appearance of new receptive fields in rat dorsal horn neurons following noxious stimulation of skeletal muscle: a model for referral of muscle pain? *Neurosci Lett.* 1993;153(1):9-12.
- Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, Iyengar S, Skljarevski V, Li LC, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain.* 2009;146(3):253-60.