

NÍVEIS SANGUÍNEOS DA NEUROTROFINA *BDNF* EM CONDIÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS DOLOROSAS E SUA POSSÍVEL RELAÇÃO COM A MODULAÇÃO DA DOR

Juliano Bergamaschine Mata Diz

Thiago Calandria Obeid

Igor Araújo Grande

Adriana Tarlá Lorenzi

Leani Souza Máximo Pereira

RESUMO: As condições musculoesqueléticas dolorosas constituem uma gama de afecções com elevada carga epidemiológica e socioeconômica. Nos últimos anos, estudos sobre mecanismos neurobiológicos da dor têm revelado novas perspectivas sobre a modulação das vias nociceptivas, bem como identificado novos alvos terapêuticos para alívio da dor. O presente estudo é uma revisão de estudos originais que teve como objetivo primário avaliar os níveis sanguíneos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em pacientes com condições musculoesqueléticas dolorosas e como objetivo secundário verificar a relação dessa neurotrofina com a intensidade da dor. A síntese dos resultados de sete estudos transversais evidenciou um aumento significativo dos níveis plasmáticos de BDNF em pacientes com osteoartrite, fibromialgia, dor miofascial, cefaleia tensional e lombalgia. Em contrapartida, os resultados sobre a relação dos níveis de BDNF com a intensidade da dor nesses pacientes foram escassos e inconsistentes. Estudos longitudinais futuros são necessários para melhor se compreender esses achados.

PALAVRAS-CHAVE: Dor musculoesquelética. Modulação da dor. Fator neurotrófico derivado do cérebro.

1 INTRODUÇÃO

A prevalência e incidência de condições musculoesqueléticas têm aumentado em todo mundo com o aumento da expectativa de vida, figurando entre os principais problemas de saúde que afetam as populações adulta, de meia-idade e idosa juntamente com as doenças cardiovasculares, respiratórias, neurológicas, neoplásicas e demenciais (PRINCE *et al.*, 2015). Dados do *Global Burden of Disease 2010*, um estudo que agrupou estimativas de prevalência de condições musculoesqueléticas a partir de estudos primários realizados em diversos países, revelaram que entre 20 e 40% das pessoas acima de 60 anos possuem diagnóstico de algum problema musculoesquelético (SMITH *et al.*, 2014). No Brasil, uma revisão sistemática

conduzida por Miranda *et al.* (2012), mostrou que 86% da população dessa mesma faixa etária sofre de dor musculoesquelética crônica.

As condições musculoesqueléticas são constituídas por uma gama de afecções inflamatórias, degenerativas e/ou dolorosas que incluem a osteoartrite, lombalgia, cervicalgia, cefaleia tensional, dor miofascial, fibromialgia, artrite reumatoide e osteoporose (SMITH *et al.*, 2014; MIRANDA *et al.*, 2012). Essas condições muitas vezes apresentam um prognóstico desfavorável que pode evoluir com dor crônica de difícil tratamento, distúrbios psicoemocionais tais como depressão e baixa autoestima, perda da independência funcional e incapacidade permanente (PRINCE *et al.*, 2015; MIRANDA *et al.*, 2012; DEITOS *et al.*, 2015). Além disso, acarretam um alto ônus socioeconômico aos pacientes, com perda da produtividade laboral e elevado custo financeiro. O custo médio estimado para as condições musculoesqueléticas nos Estados Unidos no ano de 1999 foi de US\$ 8.230,00 por pessoa (WOLFF; STARFIELD; ANDERSON, 2002).

Nos últimos anos, muitos estudos têm surgido no campo da neurobiologia da dor com foco em mecanismos modulatórios que envolvem desde a condução do estímulo doloroso, a regulação descendente de vias nociceptivas, das quais participam regiões específicas do cérebro e medula espinal, até o processamento cortical dos impulsos nervosos e percepção final da dor (CLARK *et al.*, 2017). Nas condições musculoesqueléticas dolorosas tem sido de especial interesse o estudo sobre mediadores bioquímicos (inflamatórios e nociceptivos) tais como citocinas pró-inflamatórias e fatores neurotróficos, que são capazes de ativar e sensibilizar as vias nociceptivas em maior ou menor grau e modular a transmissão dos impulsos dolorosos ao longo do sistema nervoso. Esses mediadores são liberados, principalmente, a partir do plasma sanguíneo e células de defesa durante processos patológicos que envolvem inflamação e dor e sua ação sobre a condução nervosa tem sido associada a gênese de alterações complexas da sensibilidade dolorosa como hipersensibilização, hiperalgesia e cronificação da dor (DEITOS *et al.*, 2015; NIJS *et al.*, 2015; MASHAYEKHI *et al.*, 2013).

O fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor* - BDNF) é uma neurotrofina encontrada em vias sensoriais nociceptivas do sistema nervoso, cujas investigações recentes têm evidenciado um importante papel na neuromodulação da dor oriunda de condições inflamatórias e/ou neuropáticas (DEITOS *et al.*, 2015; NIJS *et al.*, 2015). A ação do BDNF sobre a modulação da dor ocorre essencialmente no corno dorsal da medula espinal, local em que é sintetizado por células gliais e neurônios e transportado anterogradamente dos corpos celulares neuronais em direção aos terminais axonais, para ser

liberado. Em seguida, o BDNF liga-se aos receptores de alta afinidade trkB, desencadeando alterações da excitabilidade neuronal, assim como da transmissão sináptica, que é capaz de interferir de forma significativa na regulação descendente da dor (MERIGHI *et al.*, 2008). Um aumento da produção e liberação de BDNF em modelos experimentais tem sido referido como responsável por sensibilizar os neurônios do corno dorsal e amplificar a transmissão da sensação dolorosa até os centros superiores (MERIGHI *et al.*, 2008). Em humanos, alguns estudos demonstraram alterações dos níveis periféricos de BDNF em condições dolorosas, mas as evidências da sua relação com a modulação da dor são esparsas e inconsistentes (DEITOS *et al.*, 2015; SIMAO *et al.*, 2014; SARCHIELLI *et al.*, 2007). Ressalta-se, conforme os achados de Klein *et al.* (2011), que os níveis plasmáticos de BDNF podem representar os seus níveis no sistema nervoso central.

Sendo assim, o presente estudo é uma revisão de estudos originais disponíveis na literatura que teve como objetivo primário avaliar os níveis sanguíneos de BDNF em pacientes com condições musculoesqueléticas dolorosas e como objetivo secundário verificar a relação dessa neurotrofina com a intensidade da dor.

2 METODOLOGIA

Este estudo de revisão fundamenta-se em uma abordagem integrativa da literatura que tem como base metodológica o cumprimento de quatro etapas essenciais: (1) identificação do tema e elaboração da questão de pesquisa, (2) estabelecimento dos critérios de elegibilidade para inclusão dos estudos primários que comporão os resultados da revisão, (3) descrição das estratégias de busca para captação de estudos e (4) análise crítica dos estudos incluídos e síntese dos dados (RUSSELL, 2005).

As questões de pesquisa que instigaram a realização do estudo foram: (a) como se encontram os níveis sanguíneos de BDNF em pacientes acometidos por afecções musculoesqueléticas dolorosas? (b) Os níveis sanguíneos de BDNF estão relacionados com a intensidade da dor reportada pelos pacientes?

Os critérios de elegibilidade foram assim definidos: estudos originais e publicados em texto completo que compararam os níveis sanguíneos de BDNF entre controles saudáveis e pacientes identificados com afecções musculoesqueléticas dolorosas, com idade de 18 anos ou mais, independentemente do método utilizado para diagnóstico da afecção, do grau de acometimento e da duração dos sintomas.

A busca por estudos originais foi conduzida nas bases de dados PubMed, Embase e CINHALL, sem restrição de data e idioma. Os seguintes termos (e suas combinações) foram utilizados na busca: *brain-derived neurotrophic factor*, *BDNF*, *neurotrophins*, *pain*, *pain modulation*, *pain intensity*, *musculoskeletal pain*, *musculoskeletal disorders*, *painful musculoskeletal conditions*. Além disso, foi realizada busca manual no site Google Acadêmico e consulta a especialistas no tema com o objetivo de se aumentar a captação de estudos.

Dois autores de forma independente avaliaram os títulos e resumos dos estudos identificados nas buscas. Posteriormente, aqueles estudos potencialmente elegíveis foram acessados em texto completo para avaliação minuciosa dos seus conteúdos. Por último, os estudos que preencheram todos os critérios de elegibilidade anteriormente descritos tiveram seus dados extraídos e compuseram os resultados da presente revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As buscas identificaram 72 estudos sobre o tema. Após verificação dos títulos e resumos, 65 estudos foram descartados por não contemplarem a questão de pesquisa proposta para a revisão e/ou não preencheram critérios de inclusão. Assim, de acordo com os critérios de elegibilidade previamente definidos, foram selecionados sete estudos originais, com data entre os anos de 2007 e 2017 (LASKE *et al.*, 2007; HAAS *et al.*, 2010; NUGRAHA; KORALLUS; GUTENBRUNNER, 2013; SIMAO *et al.*, 2014; DEITOS *et al.*, 2015; DIZ *et al.*, 2017; CAUMO *et al.*, 2017). Todos os estudos incluídos tiveram delineamento transversal e possuíram grupo controle para comparação dos achados.

Os sete estudos selecionados incluíram ao todo dados de 690 participantes de ambos os sexos (95,3% do sexo feminino), dos quais 454 tinham alguma condição musculoesquelética e 236 eram controles saudáveis. Os voluntários foram selecionados por conveniência, sendo recrutados através de busca ativa e/ou encaminhamentos em centros comunitários, instituições de saúde (*e.g.* clínicas e hospitais), contato telefônico e anúncios em meios de comunicação. A média de idade reportada nos estudos variou entre 46,3 (\pm 9,3) e 70,8 (\pm 5,3) anos. Em todos os estudos houve pareamento por idade entre os grupos comparados.

As condições musculoesqueléticas abordadas nos estudos selecionados foram osteoartrite, fibromialgia, síndrome de dor miofascial, cefaleia tensional e lombalgia

inespecífica, com duração variável dos quadros sintomatológicos (*e.g.* agudo ou crônico). Em todos os estudos os níveis sanguíneos de BDNF foram obtidos através do método ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), por meio de kits variados, sensíveis ao BDNF humano; os estudos reportaram que os procedimentos de análise das amostras seguiram as recomendações dos fabricantes. Os níveis de BDNF foram expressos em picogramas por mililitros (pg/mL) ou em nanogramas por mililitros (ng/mL); na presente revisão, os níveis foram padronizados em pg/mL para facilitar a síntese e interpretação dos achados.

Três estudos compararam os níveis plasmáticos de BDNF entre participantes com osteoartrite crônica e controles saudáveis (SIMAO *et al.*, 2014; DEITOS *et al.*, 2015; CAUMO *et al.*, 2017). Os estudos de Simao *et al.* (2014) e Caumo *et al.* (2017) mostraram um aumento significativo dos níveis de BDNF nos participantes com osteoartrite em comparação com os controles (diferença média aproximada de $751,8 \pm 8.593,5$ pg/mL; $p < 0,05$). Já o estudo de Deitos *et al.* (2015), no entanto, não encontrou diferença significativa entre os dois grupos.

Cinco estudos compararam os níveis plasmáticos de BDNF entre participantes com fibromialgia e controles saudáveis (LASKE *et al.*, 2007; HAAS *et al.*, 2010; NUGRAHA; KORALLUS; GUTENBRUNNER, 2013; DEITOS *et al.*, 2015; CAUMO *et al.*, 2017). Todos os cinco estudos revelaram um aumento significativo dos níveis de BDNF nos indivíduos com fibromialgia em relação aos controles (diferença média aproximada de $18.300,7 \pm 10.660,5$ pg/mL; $p < 0,05$).

Dois estudos compararam os níveis plasmáticos de BDNF entre participantes com síndrome de dor miofascial crônica e controles saudáveis (DEITOS *et al.*, 2015; CAUMO *et al.*, 2017). Ambos os estudos evidenciaram um aumento significativo dos níveis de BDNF nos participantes com dor miofascial em relação aos controles (diferença média aproximada de $24.560,5 \pm 17.293,2$ pg/mL; $p < 0,05$).

Um estudo comparou os níveis plasmáticos de BDNF entre participantes com cefaleia tensional crônica e controles saudáveis (DEITOS *et al.*, 2015). Esse estudo demonstrou um aumento significativo dos níveis de BDNF no grupo de indivíduos com cefaleia tensional em comparação com os controles (diferença média aproximada de $34.970,7 \pm 20.060,0$ pg/mL; $p < 0,05$).

Um estudo comparou os níveis plasmáticos de BDNF entre participantes com lombalgia inespecífica aguda e controles saudáveis (DIZ *et al.*, 2017). Tal estudo evidenciou um aumento significativo dos níveis de BDNF nos participantes com dor lombar quando

comparados com os participantes do grupo controle (diferença média aproximada de 1.148,10 \pm 342,8 pg/mL; $p < 0,05$).

Uma explicação plausível para o aumento dos níveis de BDNF pode ser o aumento da síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias. Alguns dos estudos incluídos na revisão reportaram um aumento dos níveis das citocinas fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6) nos participantes com acometimento musculoesquelético (NUGRAHA; KORALLUS; GUTENBRUNNER, 2013; DEITOS *et al.*, 2015; DIZ *et al.*, 2017). Essas citocinas são marcadores de alto valor biológico durante respostas inflamatórias e também são conhecidas por aumentar a expressão de BDNF em pacientes com manifestações dolorosas do sistema musculoesquelético (BINCH *et al.*, 2014).

Outros órgãos e tecidos humanos, além do sistema nervoso, podem demonstrar um aumento da produção e liberação de BDNF durante processos inflamatórios e/ou quadros neuropáticos, incluindo vísceras, tecido muscular e sangue. Achados pregressos indicam que estruturas-alvo tais como músculos, fáscia, raízes nervosas, articulações e discos articulares têm níveis aumentados de BDNF em resposta a lesões. Dentro de um mecanismo de resposta local, isso ocorre devido ao aumento da expressão de BDNF por células de defesa, neurônios sensoriais, células musculares e fibroblastos. Deve-se enfatizar que alterações patológicas de estruturas osteomioarticulares, incluindo tensão muscular, compressão nervosa e processos degenerativos, são fontes comuns de dor musculoesquelética (MERIGHI *et al.*, 2008; BINCH *et al.*, 2014).

Ao nível central, está bem documentado em modelos experimentais o aumento da concentração de BDNF no corno dorsal da medula espinal em quadros de dor musculoesquelética induzida por inflamação. O corno dorsal da medula é um local-chave através do qual o BDNF modula a transmissão dos impulsos dolorosos. Adicionalmente, níveis aumentados dessa neurotrofina foram observados no líquido de pacientes com lombalgia crônica. Esses achados sugerem um aumento generalizado na expressão de BDNF durante respostas teciduais, uma vez que os níveis de BDNF no sangue periférico podem se correlacionar com os níveis de BDNF em tecidos do sistema nervoso central (MERIGHI *et al.*, 2008; KLEIN *et al.*, 2011).

Quatro estudos investigaram a correlação entre os níveis plasmáticos de BDNF e a intensidade da dor avaliada por escalas numéricas com escores permissíveis de 0 a 10 ou de 0 a 100, sendo que 0 representava “nenhuma dor” e 10 ou 100 representavam “dor extrema” (HAAS *et al.*, 2010; NUGRAHA; KORALLUS; GUTENBRUNNER, 2013; DEITOS *et al.*, 2015; DIZ *et al.*, 2017). Um estudo investigou a correlação entre os níveis plasmáticos de

BDNF e a intensidade da dor durante a execução de atividades funcionais (*e.g.* caminhar em lugar plano ou subir escadas) avaliada em uma escala com escores permissíveis entre 0 e 4, sendo que 0 indicava “nenhuma dor” e 4 indicava “dor muito intensa” (SIMAO *et al.*, 2014).

Os achados referentes à correlação entre os níveis plasmáticos de BDNF e a intensidade da dor mostraram-se contraditórios. Os estudos de Simao *et al.* (2014) e Deitos *et al.* (2015) revelaram correlações significativas, positivas e moderadas entre os níveis de BDNF e a intensidade da dor (respectivamente, $r = 0,39$; $p = 0,04$ e $r = 0,38$; $p < 0,001$), enquanto que nos estudos de Haas *et al.* (2010), Nugraha *et al.* (2013) e Diz *et al.* (2017) nenhuma correlação foi encontrada.

A inconsistência observada nos achados em torno da relação dos níveis de BDNF com a intensidade da dor pode ser devida a três fatores: primeiro, o papel do BDNF na modulação da dor parece estar mais relacionado com aspectos primários da função nociceptiva que inclui o limiar algico e a transmissão, duração e intensidade dos impulsos dolorosos, em vez da percepção final da dor processada nos centros superiores; segundo, a expressão do BDNF não é constitutiva, mas sim regulada direta ou indiretamente por um estímulo adverso dentro de uma cascata de respostas que cursa com o aumento concomitante da expressão de outros mediadores (*e.g.* citocinas, fatores de crescimento e neurotransmissores). Tais mediadores também têm um importante papel na sensibilização de vias nociceptivas e podem de alguma forma influenciar a intensidade da dor experimentada pelos pacientes; terceiro, embora a intensidade da dor seja um construto clinicamente mensurável em uma escala numérica, essa variável permanece um domínio subjetivo e multifatorial, que nem sempre está associada à presença de alterações funcionais e/ou estruturais. Em outras palavras, a expressão do BDNF pode ter uma relação mais forte com os mecanismos neurobiológicos da dor, enquanto que a intensidade da dor pode ter uma relação mais forte com aspectos culturais e psicoafetivos dos pacientes tais como experiências de vida, crenças e estado emocional (MERIGHI *et al.*, 2008; DEITOS *et al.*, 2015; DIZ *et al.*, 2017).

4 CONCLUSÃO

A presente revisão apresenta evidências de que os níveis plasmáticos de BDNF estão aumentados em pacientes com condições musculoesqueléticas dolorosas. Apesar disso, os achados em torno da relação entre os níveis de BDNF e a intensidade da dor são escassos e inconsistentes. Novos estudos são necessários, sobretudo, aqueles com delineamento

prospectivo e longitudinal, para melhor compreensão dos mecanismos que envolvem o aumento dessa neurotina nos referidos pacientes, assim como os determinantes da sua relação com a intensidade da dor.

REFERÊNCIAS

BINCH, A. L. *et al.* Expression and regulation of neurotrophic and angiogenic factors during human intervertebral disc degeneration. **Arthritis Research & Therapy**, v. 16, n. 5, p. 416, 2014.

CAUMO, W. *et al.* The Central Sensitization Inventory validated and adapted for a Brazilian population: psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. **Journal of Pain Research**, v. 10, p. 2109-22, 2017.

CLARK, J. *et al.* What are the predictors of altered central pain modulation in chronic musculoskeletal pain populations? A systematic review. **Pain Physician**, v. 20, n. 6, p. 487-500, set. 2017.

DEITOS, A. *et al.* Clinical value of serum neuroplasticity mediators in identifying the central sensitivity syndrome in patients with chronic pain with and without structural pathology. **Clinical Journal of Pain**, v. 31, n. 11, p. 959-67, 2015.

DIZ, J. B. M. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor plasma levels are increased in older women after an acute episode of low back pain. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 71, p. 75-82, jul. 2017.

HAAS, L. *et al.* Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with fibromyalgia. **Neurochemical Research**, v. 35, n. 5, p. 830-4, 2010.

KLEIN, A. B. *et al.* Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 3, p. 347-53, abr. 2011.

LASKE, C. *et al.* Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants. **Journal of Psychiatric Research**, v. 41, n. 7, p. 600-5, 2007.

MASHAYEKHI, K. *et al.* Novel approaches for treating musculoskeletal diseases: molecular orthopedics and systems medicine. **Open Orthopaedics Journal**, v. 7, p. 144-51, 2013.

MERIGHI, A. *et al.* *BDNF as a pain modulator. Progress in Neurobiology*, v. 85, n. 3, p. 297-317, jul. 2008.

MIRANDA, V. S. *et al.* *Prevalence of chronic musculoskeletal disorders in elderly Brazilians: a systematic review of the literature. BMC Musculoskeletal Disorders*, v. 13, p. 82, maio 2012.

NIJS, J. *et al.* *Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? Expert Opinion on Therapeutic Targets*, v. 19, n. 4, p. 565-76, 2015.

NUGRAHA, B.; KORALLUS, C.; GUTENBRUNNER, C. *Serum level of brain-derived neurotrophic factor in fibromyalgia syndrome correlates with depression but not anxiety. Neurochemistry International*, v. 62, n. 3, p. 281-6, 2013.

PRINCE, M. J. *et al.* *The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. Lancet*, v. 385, n. 9967, p. 549-62, fev. 2015.

RUSSELL, C. L. *An overview of the integrative research review. Progress in Transplantation*, v. 15, n. 1, p. 8-13, mar. 2005.

SARCHIELLI, P. *et al.* *Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. Journal of Pain*, v. 8, n. 9, p. 737-45, set. 2007.

SIMAO, A. P. *et al.* *Involvement of BDNF in knee osteoarthritis: the relationship with inflammation and clinical parameters. Rheumatology International*, v. 34, n. 8, p. 1153-7, 2014.

SMITH, E. *et al.* *The global burden of other musculoskeletal disorders: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 73, n. 8, p. 1462-9, ago. 2014.

WOLFF, J. L.; STARFIELD, B.; ANDERSON, G. *Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. Archives of Internal Medicine*, v. 162, n. 20, p. 2269-76, nov. 2002.