

# The use of oxytocin and relaxin in the treatment of refractory chronic pain with mixed characteristics (neuropathic and myofascial pain). Case report

*O uso de oxitocina e relaxina para o tratamento de dor crônica refratária de características mistas (dor neuropática e miofascial). Relato de caso*

Isadora Cerruti Guarnieri<sup>1</sup>, Driéli Pacheco Rodrigues<sup>1</sup>, Karen dos Santos Ferreira<sup>1</sup>

DOI 10.5935/1806-0013.20170130

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Some studies have related the use of synthetic oxytocin for the treatment of painful syndromes that relies on central and peripheral modulation mechanisms of pain. Thus, the objective of this study was to report a case of a patient with a refractory chronic pain of mixed characteristics (myofascial and neuropathic pain) who responded to the treatment with synthetic oxytocin and relaxin.

**CASE REPORT:** Female patient, 41 years old, presenting a 10-year history of right hemifacial pain after dental surgery, with neuropathic characteristics, diagnosed as atypical facial pain (atypical trigeminal neuralgia). Later, she developed pain in the right cervical region, radiating to the shoulder, with several muscle trigger points in the pericranial region, suggestive of myofascial pain. After treatment with antidepressants, neuromodulators, anesthetic blockade, capsaicin and topical lidocaine, with partial results and pain recurrence, she started treatment with intramuscular oxytocin and oral relaxin. Over the year she followed the proposed treatment, she presented light pain, greater pain-free intervals, reduced need of pain blockade, improved tolerance to physical exercise and of the local face allodynia.

**CONCLUSION:** Despite the new drugs, procedures, and protocols to treat chronic pain, the patients often present unsatisfactory outcomes. Many times, there are situations of mixed pain (neuropathic and myofascial pain) with central and peripheral sensitization, resulting in worse prognostic and refractoriness. In this case, synthetic oxytocin and relaxin presented a satisfactory response.

**Keywords:** Chronic pain, Oxytocin, Relaxin.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Alguns estudos têm relacionado o uso de oxitocina sintética ao tratamento de síndromes dolorosas que se baseia em mecanismos de modulação central e periférica da dor. Assim, o objetivo deste estudo foi relatar um caso de uma paciente com dor crônica refratária de características mistas (dor neuropática e miofascial), que apresentou resposta ao tratamento com oxitocina e relaxina sintéticas.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 41 anos de idade, iniciou quadro de dor em hemiface direita há 10 anos, após uma cirurgia dentária, de características neuropáticas, diagnosticada como dor facial atípica (trigeminalgia atípica). Posteriormente, desenvolveu dor em região cervical direita, com irradiação para ombro, com múltiplos pontos-gatilho musculares em região pericraniana, sugestiva de dor miofascial. Após tratamento com antidepressivos, neuromoduladores, bloqueios anestésicos, capsaicina e lidocaína tópicas, com resultados parciais e recidiva de dor, foi submetida a tratamento com oxitocina por via intramuscular e relaxina por via oral. Durante um ano em que se submeteu ao tratamento proposto, apresentou dor leve, maiores intervalos livres de dor, diminuição da necessidade de bloqueios de dor, melhora da tolerância ao exercício físico e da alodínea local em face.

**CONCLUSÃO:** Embora se tenha novos fármacos, procedimentos e protocolos de tratamento para dores crônicas, frequentemente os pacientes apresentam resultados insatisfatórios. Muitas vezes, existem quadros de dores mistas (dor neuropática e miofascial) com sensibilização central e periférica, resultando em pior prognóstico e refratariedade. Neste caso, a oxitocina sintética e relaxina apresentaram uma resposta satisfatória.

**Descritores:** Dor crônica, Oxitocina, Relaxina.

## INTRODUÇÃO

As síndromes dolorosas continuam sendo um grande desafio na atualidade, por englobarem aspectos variados, tais como suas manifestações e intensidade no tempo, além de fatores subjetivos e multidimensionais<sup>1-3</sup>. A dor crônica gera estresse físico e emocional para os pacientes e seus cuidadores, além de prejuízo financeiro e social para a população, sendo que todos os aspectos da vida do paciente (físico, emocional, social e espiritual) concorrem para a geração da dor e a manifestação do sofrimento<sup>4</sup>.

A prevalência de dor crônica, definida na população em geral pela *World Health Organization* (WHO), varia em torno de 37% nos

1. Centro Universitário Barão de Mauá, Faculdade de Medicina, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Apresentado em 04 de maio de 2017.

Aceito para publicação em 29 de outubro de 2017.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

### Endereço para correspondência:

Faculdade de Medicina, Centro Universitário Barão de Mauá  
Rua Ramos de Azevedo, 423 - Jardim Paulista  
14090-180 Ribeirão Preto, SP, Brasil.  
E-mail: karenferreira@usp.br

países desenvolvidos e 41% nos países em desenvolvimento, com média de idade entre 45 e 65 anos e predomínio em mulheres<sup>2</sup>. Nos Estados Unidos, aproximadamente 89 bilhões de dólares são gastos anualmente com tratamento de dor e benefícios para os trabalhadores, resultantes de sua incapacidade física<sup>5</sup>. Embora se tenha novos fármacos, procedimentos e protocolos de tratamento para dores crônicas, frequentemente os pacientes apresentam resultados insatisfatórios. Alguns estudos têm relacionado o uso de oxitocina sintética ao tratamento de síndromes dolorosas, que se baseia em mecanismos de modulação central e periférica da dor<sup>6</sup>.

### Oxitocina

A oxitocina é um neuropeptídeo sintetizado nos núcleos paraventricular e supraóptico do hipotálamo e lançada para a circulação por meio da neuro-hipófise, funcionando como um neuromodulador. Nos seres humanos, atua como modulador no sistema límbico (amígdala), região relacionada com comportamentos sociais, e também relacionado à gravidez e amamentação, induzindo às contrações uterinas no parto e durante a lactação<sup>6</sup>.

Em mamíferos não humanos, os receptores de oxitocina estão distribuídos por várias regiões cerebrais, associados com o controle nervoso central do estresse e da ansiedade e, ainda, dos comportamentos sociais (incluindo, cuidados parentais, formação de laços, memória social e agressão a terceiros)<sup>7</sup>.

Existem algumas hipóteses que corroboram o uso da oxitocina como tratamento da dor crônica. Em primeiro lugar, a oxitocina atua no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, diminuindo a produção do hormônio cortisol, reduzindo sintomas relacionados ao estresse e a percepção de intensidade de dor<sup>6</sup>. Além disso, a oxitocina participa da regulação de neurônios do corno dorsal da medula espinhal, modulando o processo sensitivo, a percepção de dor e também de receptores opioides endógenos<sup>7-10</sup>.

### Relaxina

A relaxina humana é um hormônio constituído por 53 aminoácidos produzido pelo corpo lúteo e presente no sangue nos últimos dias do ciclo menstrual e durante a gestação. É conhecida por seus efeitos sobre a reprodução e a gravidez, causando relaxamento em tecidos osteomusculares, como os ossos da pelve e no preparo da mulher para o parto. Atualmente, tem sido demonstrada sua ação em outros alvos, incluindo os sistemas cardiovascular, sistema nervoso central e periférico, sistema muscular e pele. Possui um importante papel no remodelamento da matriz extracelular, inibindo o processo de fibrose, atividade inflamatória e a sensibilização de nociceptores miofasciais. A maioria desses efeitos tem sido estudada em modelos animais, mas há evidências positivas em alguns estudos em humanos, sugerindo seus possíveis campos terapêuticos de aplicação<sup>11</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de uma paciente com dor crônica refratária de características mistas (dor neuropática e miofascial), que apresentou reposta ao tratamento com oxitocina e relaxina sintéticas.

### RELATO DO CASO

Paciente sexo feminino, 41 anos de idade, iniciou com quadro de dor em hemiface direita há 10 anos, após uma cirurgia dentária. A

dor se localizava em hemiface direita, com característica em agulhadas e queimação, presença de pontos-gatilho (PG) local (região gengival), de intensidade 8 na escala visual numérica (EVN). A dor era contínua, sem sinais autonômicos, sem náuseas, fofobia ou fonofobia e de frequência diária. A paciente negava antecedentes de qualquer cefaleia. Alguns meses depois, desenvolveu dor em região cervical direita, com irradiação para o ombro direito. Nesse momento, o exame físico demonstrou dolorimento de vários músculos pericranianos e cervicais, além de alodínea mecânica em face.

Na investigação, a ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo e a eletroneuromiografia de membros superiores foram normais. A RNM de coluna cervical evidenciou protrusão discal incipiente entre a 6ª e a 7ª vértebras cervicais, que não comprimia estruturas nervosas. A termografia mostrou vários PG miofasciais em músculos temporal direito, esplênio da cabeça direito, esternocleidomastoídeo direito e trapézio direito.

Como tratamento, fez uso de venlafaxina (150mg ao dia), amitriptilina (50mg ao dia), nortriptilina (50mg ao dia), duloxetina (60mg ao dia), pregabalina (300mg ao dia), topiramato (100mg ao dia), oxcarbazepina (900mg ao dia), capsaicina tópica (0,025µg) e lidocaína tópica à 5% local. Todos esses fármacos foram utilizados por mais de seis meses. Foram realizados diversos bloqueios de dor: peridural cervical, de Gasser, de nervo supraescapular, de PG musculares pericranianos e cervicais, de nervos occipitais maior e menor à direita, os quais apresentavam resposta parcial, mas recidiva de dor.

A hipótese foi de dor facial atípica (trigeminalgia atípica) pós-cirurgia odontológica e dor miofascial crônica refratária.

Como alternativa, foi proposto tratamento com oxitocina por via intramuscular e relaxina via oral (oxitocina 10 unidades intramusculares a cada 3 dias e relaxina - 20µg 2 vezes ao dia). Não houve efeitos adversos relatados durante o uso dos fármacos por um ano.

Durante esse período, antes deste tratamento, foi submetida a 11 sessões de bloqueios em pontos miofasciais e nervos. Obteve resposta parcial com curtos períodos livres de dor, mas com recidiva. Também se queixava de prejuízo do sono, intolerância ao exercício físico e prejuízo de atividades diárias e sociais e mantinha alodínea local em face.

No ano seguinte, em que se submeteu ao tratamento com oxitocina e relaxina, foi submetida a 5 sessões de bloqueios de pontos miofasciais. Apresentava dor mais leve, EVN=4, maiores intervalos livres de dor, melhora do sono e atividades diárias, iniciou prática de exercícios físicos regulares. Também houve melhora da alodínea local em face.

### DISCUSSÃO

Com relação ao tratamento da dor crônica, muitas vezes, existem características de sensibilização central e periférica, resultando em pior prognóstico e refratariedade. Assim a descrição de novos fármacos que potencialmente possam agregar aos tratamentos já consagrados seria de fundamental importância.

Estudos têm relacionado o uso de oxitocina sintética ao tratamento de síndromes dolorosas crônicas. Cechetto e Saper<sup>8</sup> descreveram que os neurônios oxitoinérgicos do núcleo paraventricular do hipotálamo possuem projeções para o corno dorsal da medula espinhal, regulando o processo sensitivo e a percepção de dor<sup>9,10</sup>. Por outro lado, a oxitoci-

na também atua em receptores opioides endógenos. A administração de oxitocina em modelos animais na região de substância cinzenta periaquedutal resulta em efeito antinociceptivo. Esse efeito pode ser revertido pela aplicação de naloxona (um antagonista opioide)<sup>10</sup>.

A nível periférico, a oxitocina modula a resposta inflamatória, melhorando a cicatrização de feridas cutâneas<sup>12</sup>. Na dor aguda pós-operatória, diminui a alodínea mecânica em cicatriz, em um modelo experimental<sup>13</sup>.

Outra hipótese diz respeito a efeitos psicológicos da oxitocina, uma vez que essa substância melhora sintomas de humor, tais como sintomas ansiosos e depressivos, bem como diminuição na percepção de dor<sup>14</sup>. Há também a descrição de que baixos níveis séricos de oxitocina em mulheres saudáveis, estariam relacionados à tolerância diminuída à dor para estímulos frios e isquêmicos<sup>15</sup>.

O uso de oxitocina intranasal em mulheres com migrânea crônica, diminuiu a frequência e intensidade de crises, sendo sugerido que novos estudos explorem melhor o potencial da oxitocina como profilático da migrânea. A hipótese é de que a oxitocina inibiria impulsos dolorosos no núcleo trigeminal e também em neurônios modulados pelo CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide)<sup>16,17</sup>. Por outro lado, a administração subaracnoidea de oxitocina induz analgesia em pacientes com dor lombar<sup>18</sup>, pélvica visceral e osteomuscular com resultados positivos<sup>19,20</sup>. Não foram descritos estudos específicos com dor neuropática como o do presente relato.

Com relação à via de administração, alguns estudos tentaram padronizar o uso intranasal da oxitocina para tratamento de dor, entretanto, ainda não se tem um consenso sobre doses adequadas e vias de aplicação, sendo descritas vias nasal, subaracnoidea, endovenosa e intramuscular<sup>21</sup>.

Analisando também o uso da relaxina, Bani, Yue e Bigazzi<sup>11</sup> sugeriram seu uso para tratamento de dor crônica, uma vez que alguns estudos apontam seu papel como modulador da atividade inflamatória e ação relaxante muscular, visto que atua em receptores nos músculos<sup>11</sup>. Um outro estudo, demonstrou que os fibroblastos localizados em fâscias musculares expressam receptores hormonais sexuais de estrogênio e relaxina. Assim, esses hormônios, desempenham um papel fundamental na remodelação da matriz extracelular, inibição da fibrose, da atividade inflamatória e da rigidez muscular, podendo ajudar a explicar o vínculo entre fatores hormonais e dor miofascial<sup>22</sup>.

Por outro lado, estudos experimentais em ratos, evidenciaram a presença do receptor da relaxina GPCR 135 (G-protein coupled receptor) em áreas dos córtex somatossensorial, tálamo e sistema límbico. A ação da relaxina nessas regiões poderia estar relacionada à modulação central de dor<sup>23</sup>.

Considerando-se a paciente em questão, durante o uso de oxitocina e relaxina sintéticas, houve melhora da dor crônica refratária durante o período de uso desses fármacos, inclusive dos sintomas neuropáticos de dor, traduzida por menor necessidade de bloqueios anestésicos, intensidade mais leve de dor, maiores intervalos sem dor, melhora do sono e atividades diárias. Resta ainda descrever que esta

paciente havia sido submetida a diversos tratamentos farmacológicos e invasivos, com respostas parciais e insuficientes.

## CONCLUSÃO

No presente caso, a oxitocina sintética e a relaxina promoveram analgesia, sendo uma opção terapêutica a ser mais bem estudada e explorada.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Samuel K. Yue por compartilhar sua experiência clínica com oxitocina e relaxina para este trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Teixeira MJ. Dor: manual para o clínico. São Paulo: Ateneu; 2006.
2. Warfield CA, Bajwa ZH. Principles and Practice of Pain Medicine. 2nd ed. McGraw-Hill; 2004.
3. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Description of Chronic Pain Syndromes and Definition of Pain Terms. USA: IASP Press; 1994.
4. Richmond C, Shotton EF, Dame Cicely Saunders. *BMJ*. 2005;331(7510):238.
5. Andersson HI, Ejlertsson G, Leden I, Rosenberg C. Chronic pain geographically defined general population: studies of differences in age, gender, social class, and pain localization. *Clin J Pain*. 1993;9(3):174-82.
6. Tracy LM, Georgiou-Karistianis N, Gibson SJ, Giummarra MJ. Oxytocin and the modulation of pain experience: implications for chronic pain management. *Neurosci Biobehav Res*. 2015;55:53-67.
7. Campos DC, Graveto JM. Oxitocina e comportamento humano. *Rev Enf Ref*. 2010;serie III (n. 1):125-30.
8. Cechetto DF, Saper CB. Neurochemical organization of the hypothalamic projection of the spinal cord in the rat. *J Comp Neurol*. 1988;272(4):579-604.
9. Xin Q, Bai B, Liu W. The analgesic effects of oxytocin in the peripheral and central nervous system. *Neurochem Int*. 2017;103:57-64.
10. Ge Y, Lundeberg T, Yu LC. Blockade effect of mu and kappa opioid antagonists on the anti-nociception induced by intra-periaqueductal grey injection of oxytocin in rats. *Brain Res*. 2002;927(2):204-7.
11. Bani D, Yue SK, Bigazzi M. Clinical profile of relaxin, a possible new drug for human use. *Curr Drug Saf*. 2009;4(3):238-49.
12. Matsuura T, Motojima Y, Kawasaki M, Ohnishi H, Sakai A, Ueta Y. Relationship between oxytocin and pain modulation and inflammation. *J UOEH*. 2016;38(4):325-34.
13. Zhang Y, Yang Y, Dai R, Wu H, Li C, Guo Q. Oxytocin in the paraventricular nucleus attenuates incision-induced mechanical allodynia. *Exp Ther Med*. 2015;9(4):1351-6.
14. Goodin BR, Ness TJ, Robbins MT. Oxytocin - a multifunctional analgesic for chronic deep tissue pain. *Curr Pharm Des*. 2015;21(7):906-13.
15. Grewen KM, Light KC, Mechlin B, Girdler SS. Ethnicity is associated with alterations in oxytocin relationships to pain sensitivity in women. *Ethn Health*. 2008;13(3):219-41.
16. Tzabazis A, Kori S, Mechanic J, Miller J, Pascual C, Manering N, et al. Oxytocin and migraine headache. *Headache*. 2017;57(2):64-75.
17. Wang YL, Yuan Y, Yang J, Wang CH, Pan YL, Lu L, et al. The interaction between the oxytocin and pain modulation in headache patients. *Neuropeptides*. 2013;47(2):93-7.
18. Yang J. Intrathecal administration of oxytocin induces analgesia in low back pain involving the endogenous opiate peptide system. *Spine*. 1994;19(8):867-71.
19. Black LV, Ness TJ, Robbins MT. Effects of oxytocin and prolactin on stress-induced bladder hypersensitivity in female rats. *J Pain*. 2009;10(10):1065-72.
20. Rash JA, Toivonen K, Robert M, Nasr-Esfahani M, Jarrell JF, Campbell TS. Protocol for a placebo-controlled, within-participants crossover trial evaluating the efficacy of intranasal oxytocin to improve pain and function among women with chronic pelvic musculoskeletal pain. *BMJ Open*. 2017;7(4):e014909.
21. Guastella AJ, Hickie IB, McGuinness MM, Otis M, Woods EA, Desinger HM, et al. Recommendations for the standardization of oxytocin nasal administration and guidelines for its reporting in human research. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(2):612-25.
22. Fede C, Albertin G, Petrelli L, Sfriso MM, Biz C, De Caro R, et al. Hormone receptor expression in human fascial tissue. *Eur J Histochem*. 2016;60(4):2710.
23. Liu C, Lovenberg TW. Relaxin-3, INSL5, and their receptors. *Results Probl Cell Differ*. 2008;46:213-37.