



## **Diferenças individuais na experiência subjetiva da dor: novos *insights* sobre mecanismos e modelos**

As diferenças individuais na sensibilidade à dor têm permanecido por muito tempo um problema clínico desconcertante e desafiador. Como um indivíduo pode ter uma experiência sensorial que é muito diferente da de outro, mesmo quando recebeu estímulos sensoriais semelhantes? O desenvolvimento de uma compreensão dessas diferenças e dos mecanismos que as sustentam progrediu substancialmente, à medida que as descobertas psicofísicas são integradas às medidas de ativação cerebral fornecidas pelas técnicas funcionais de imagem cerebral. O contínuo delineamento desses mecanismos contribuirá substancialmente para o desenvolvimento de modelos psicofísicos / psicológicos combinados que podem ser usados para otimizar o tratamento da dor individualmente.

**Robert C. Coghill, Ph.D.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2959190/>

# Resumo

Em todas as modalidades sensoriais, nossas experiências subjetivas são individualmente únicas. Uma textura pode ser agradável para um indivíduo e desconfortável para outro. Um sabor pode ser atraente para um indivíduo e aversivo para outro. Essas experiências podem mudar rapidamente dentro de um indivíduo – por exemplo, no caso de amantes do chocolate, até mesmo demasiado chocolate torna-se uma experiência negativa<sup>1</sup>. Essas diferenças ressaltam o fato de que as experiências sensoriais são muito mais do que uma mera extração e apreciação das características de um sinal aferente. Em vez disso, elas são construídas a partir de uma complexa convolução de *inputs* aferentes com informações relacionadas às nossas experiências passadas, contexto presente, bem como as implicações futuras e o significado do *input* aferente. Este processo é apoiado por um *hardware* geneticamente determinado, mas fortemente modificado por fatores psicológicos e cognitivos.

## Importância clínica das diferenças individuais

Diferenças individuais nas experiências sensoriais são de profunda importância no tratamento da dor. Classificações subjetivas são essenciais para o diagnóstico e tratamento da dor, mas profundas diferenças individuais na sensibilidade complicam o tratamento. O paciente está relatando dor extremamente alta após um determinado procedimento, simplesmente por possuir uma personalidade histriônica, quer induzir que lhe sejam prescritas drogas, ou realmente por sentir muito mais dor do que os outros pacientes? Ele precisa ser tratado de forma mais agressiva? Por outro lado, o paciente submetido ao mesmo procedimento, mas que relata dor mínima, ele precisa de um esquema analgésico padrão ou pode evitar os riscos e os custos adotando um tratamento mais conservador?

## Apreciação da experiência sensorial de outro

Tais diferenças individuais são profundamente difíceis de apreciar a partir de uma perspectiva de terceira pessoa. No entanto, em estudos experimentais usando estímulos nocivos cuidadosamente controlados, tremendas diferenças individuais são consistentemente observadas. Ao relatar a intensidade da dor usando uma escala analógica visual com um intervalo de 0 a 10 (com 0 ancorado em nenhuma sensação de dor e 10 ancorados na dor mais intensa imaginável), voluntários saudáveis relatam avaliações que variam de ligeiramente acima de 1 a ligeiramente abaixo de 92. Imagens cerebrais simultâneas identificaram padrões de ativação que eram consistentes com esses relatórios subjetivos. Indivíduos altamente sensíveis ativaram uma série de regiões cerebrais importantes na experiência da dor com maior frequência e em maior magnitude do que indivíduos insensíveis<sup>3</sup>. Essas regiões incluíam o córtex somatossensorial primário, uma região do cérebro importante no processamento precoce da intensidade e das características espaciais dos estímulos nocivos; o córtex cingulado anterior, uma região envolvida no afeto, atenção e tomada de decisões relacionadas à dor; e o córtex pré-frontal, uma área importante na memória operacional e na emoção. Estudos anteriores focados em diferenças individuais na dor percebida indicam que o córtex somatossensorial primário e o córtex cingulado anterior, ambos exibem ativação que aumenta monotonicamente com aumentos tanto na intensidade do estímulo

quanto na magnitude percebida da intensidade da dor<sup>4</sup>. Assim, as diferenças entre os sujeitos observadas nessas regiões são consistentes com as diferenças interindividuais na magnitude relatada da intensidade da dor, e fornecem evidências de que os relatos subjetivos de dor são suficientemente sensíveis para refletir as diferenças subjacentes no estado neural. Além disso, esses achados ressaltam o fato de que as diferenças individuais na dor são reais e não simplesmente fabricadas pelo uso da escala.

## **Mecanismos que contribuem para as diferenças individuais**

O estudo das diferenças individuais na dor só recentemente tem sido um tópico de exame focalizado. Historicamente, a confiança em relatórios subjetivos amorteceu o entusiasmo por tais linhas de investigação, mas a crescente confiança na avaliação psicofísica da dor, em combinação com a crescente capacidade de explorar contribuições genéticas para a dor, levou a um crescimento na produção desse aspecto da pesquisa da dor. Além disso, as contribuições dos estudos de imagem funcional para a determinação dos mecanismos neurais que suportam a modulação cognitiva e psicológica da dor abriram novos domínios para a investigação das diferenças individuais. No entanto, o desenvolvimento de uma compreensão completa das diferenças individuais na dor continua a ser um desafio, devido à miríade de aspectos genéticos, ambientais, psicológicos.

## **Contribuição genética para diferenças individuais**

Os mecanismos que contribuem para a construção de diferenças individuais na dor são determinados em um substrato determinado, em parte, por fatores genéticos. Estudos de gêmeos fornecem uma visão sobre a variabilidade que fatores genéticos podem explicar<sup>56</sup>. Por exemplo, os fatores genéticos representaram aproximadamente 26% a 32% da variabilidade interindividual na dor térmica, 21% da variabilidade interindividual na dor química, mas até 60% da variabilidade na dor de pressão a frio. Surpreendentemente, fatores genéticos comuns a múltiplas modalidades de estímulos representaram um grau muito limitado (3-7%) de variabilidade inter-individual<sup>7</sup>, levantando a possibilidade de que uma parte da contribuição genética esteja situada em um nível do sistema nervoso onde a informação sensorial é processada de uma maneira específica da modalidade. Tais achados de modalidade cruzada espelham os resultados psicofísicos observados em estudos individuais. Por exemplo, apenas 23% da variabilidade na sensibilidade à dor do calor é explicada pela sensibilidade à dor no frio<sup>8</sup>. Essa observação, quando combinada com a contribuição parcial de fatores genéticos, sugere que uma grande parte da variabilidade interindividual pode ser explicada por fatores ambientais.

## **Interações entre fatores genéticos e sociológicos**

Gênero e etnia são duas variáveis que têm um componente genético significativo e podem contribuir substancialmente para diferenças individuais na dor. Obviamente, no caso do gênero, os indivíduos que possuem o genótipo XY diferem substancialmente daqueles que possuem o genótipo

XX. Estudos de diferenças de gênero em grandes grupos de indivíduos (N = 617) que receberam dor experimental aguda indicam que os indivíduos do sexo feminino são ligeiramente (~ 8%) mais sensíveis à dor aguda do que os homens<sup>9</sup>. Em contraste, a tolerância à dor pelo frio é influenciada pelo gênero em uma extensão muito maior. Indivíduos do sexo feminino retiram sua mão de um estímulo nocivo frio quase 40% mais cedo do que os homens<sup>10</sup>.

As diferenças étnicas também podem ter um componente genético substancial e foram observadas desde o início da avaliação psicofísica da dor<sup>11</sup>. Por exemplo, diferenças foram observadas entre europeus do norte, europeus do sul, judeus e afro-americanos. Estudos modernos confirmam que diferenças étnicas podem contribuir para diferenças individuais na dor<sup>12</sup>. Por exemplo, os asiáticos-americanos são mais sensíveis à dor do calor do que os americanos europeus, afro-americanos ou hispânicos. Em contraste, os americanos europeus têm maior tolerância à dor pelo frio.

As diferenças étnicas também podem se manifestar de uma maneira qualitativa e não quantitativa. Por exemplo, indivíduos hispânicos frequentemente relatam prurido por aplicação de capsaicina na pele, enquanto europeus e asiáticos relatam dor, e afro-americanos exibem mudanças nos limiares de detecção de calor, mas relatam dor mínima<sup>13</sup>.

A interpretação das diferenças de gênero e étnicas em um contexto puramente genético é problemática, dada a tremenda influência de fatores sociológicos. Manipulações de expectativas de papéis étnicos são conhecidas há muito tempo por influenciar a dor<sup>14</sup>. Da mesma forma, estudos modernos demonstraram que as manipulações de expectativas de papéis de gênero aplicadas interpessoalmente podem alterar drasticamente a tolerância à dor e abolir as diferenças de gênero<sup>15</sup>. Além disso, outros fatores, como o viés de escala, podem contribuir para as diferenças aparentes de gênero. Indivíduos do sexo feminino dão classificações mais altas de dor resultante de calor do que indivíduos do sexo masculino ao usar escalas numéricas simples (ou seja, 0 a 100). No entanto, essas diferenças desaparecem quando os sujeitos usam escalas visuais analógicas (EVA) para avaliar a dor<sup>16</sup>.

## **Fatores psicológicos que influenciam a sensibilidade à dor**

Uma vasta diversidade de informações cognitivas e afetivas internamente mantidas pode moldar substancialmente a experiência da dor. Em um nível mecanicista, tais processos podem alterar o processamento da informação nociceptiva em níveis tão baixos quanto a medula espinhal ou podem moldar como ela é elaborada em uma experiência consciente através de interações corticais-corticais complexas. Além disso, eles podem ocorrer em escalas de tempo que variam de momento a momento para serem estáveis por longos períodos de tempo.

## **Mecanismos neurais que suportam a modulação**

## atencional da dor

A qualquer momento, temos numerosos processos cognitivos competindo simultaneamente para promover a percepção consciente. Os processos que podem ganhar esta competição dependem do equilíbrio relativo entre a importância intrínseca da informação recebida (de baixo para cima) e a demanda de cima para baixo para se concentrar em uma tarefa particular. Tarefas que exigem que os sujeitos direcionem sua atenção para algo que não seja dor frequentemente produzem reduções na dor. Os estudos de imagem funcional determinaram que as tarefas atencionais e os estímulos nocivos de cima para baixo, ambos ativam o córtex cingulado anterior, mas em sub-regiões distintas. No entanto, tarefas cognitivamente exigentes podem produzir uma modulação indireta da ativação cerebral relacionada à dor em regiões como o córtex somatossensorial primário e o córtex insular<sup>17181920</sup>. Em muitas circunstâncias, essa modulação indireta pode ser guiada por sinais inibitórios descendentes mediados pelo cinza periaquedutal, conforme demonstrado em estudos explicitamente examinando a distração<sup>21</sup>. Assim, a qualquer momento, uma parte da variação interindividual da dor pode ser potencialmente atribuída a quais pensamentos um sujeito está gerando atualmente e quão concentrado ele está nesses pensamentos.

A direção da atenção à dor é menos frequentemente explorada, mas esse tópico tem implicações clínicas substanciais. A saliência cognitiva aplicada à informação nociceptiva pode alterar o processamento nos níveis mais baixos do sistema nervoso central<sup>22</sup>. Espera-se que tais expansões em campos receptivos impulsionadas intencionalmente aumentem a dor, levando mais neurônios a receber informações de um determinado local do corpo e podem ser uma correlação mecanicista de como a somatização pode exacerbar a dor crônica. Consistente com essa noção, estudos psicofísicos em humanos indicam que a direção da atenção para um determinado local do corpo pode aumentar a radiação da dor<sup>23</sup>. No entanto, os efeitos atencionais podem ser complexos e altamente dependentes de tarefas. Em seres humanos, a divisão da atenção entre dois estímulos nocivos simultaneamente pode abolir interações espaciais que geralmente aumentam a dor e podem até produzir analgesia<sup>24</sup>. Essas descobertas indicam ainda que um ajuste momentâneo dependente da situação do processamento nociceptivo pode contribuir potencialmente para diferenças individuais na dor.

## Modelagem da experiência individual de dor pelas expectativas

O conhecimento a priori sobre um estímulo pode contribuir substancialmente para o ajuste do processamento nociceptivo. Tal conhecimento pode ser adquirido através do emparelhamento consistente de pistas ambientais com informações sensoriais e pode melhorar significativamente o processamento de informações aferentes<sup>2526</sup>. Como com a atenção, diferenças sutis na natureza e no contexto da informação esperada podem ter um impacto dramático no processamento de informações nociceptivas. Expectativas incertas, isto é, aquelas que indicam um estímulo iminente, mas fornecem informações limitadas sobre sua natureza, podem provocar analgesia, enquanto expectativas mais informativas podem aumentar a dor<sup>27</sup>. A influência das expectativas na dor pode ser profunda. Em um grupo de 10 indivíduos saudáveis, Koyama et al., demonstraram que as expectativas de diminuição da dor produziram reduções na dor variando de 10 a 48%<sup>28</sup>. A ativação

relacionada à expectativa foi detectada em um grupo de regiões cerebrais consistindo do córtex cingulado anterior, do córtex insular anterior e do córtex pré-frontal. Essa ativação aumentou em magnitude com a intensidade esperada do estímulo. A ativação cerebral durante a dor experimentada se sobrepõe à evocada durante o período de expectativa em porções dos córtices cingulado, insular e pré-frontal, mas não em regiões mais caudais, como porções da ínsula posterior e do córtex somatossensorial primário<sup>29</sup>. Durante as expectativas de diminuição da dor, a ativação de numerosas regiões cerebrais foi significativamente reduzida em comparação com um estímulo corretamente sugerido. Em um nível anatômico, identificaram-se conexões que permitiriam que informações de cima para baixo relacionadas às expectativas fossem transmitidas do córtex cingulado anterior, do córtex pré-frontal e do córtex insular anterior para o córtex insular posterior e depois para o secundário e, em última análise, o córtex somatossensorial primário<sup>30</sup>.

Estudos de lesões em animais e humanos sugerem que o córtex insular pode ser um nó crucial em uma rede que contribui para o ajuste do processamento somatossensorial por meio de informações de cima para baixo. Em ratos, a ínsula parece apoiar a implementação de sinais de segurança em um paradigma de medo condicionado<sup>31</sup>. Em humanos, indivíduos com lesões do córtex insular anterior exibiram sensibilidade à dor significativamente aumentada que estava parcialmente associada ao aumento da ativação do córtex somatossensorial primário<sup>32</sup>. Esse achado contrasta com a visão amplamente aceita de que o córtex insular está mais envolvido com processos pró-nociceptivos do que com processos antinociceptivos. Uma possível explicação para essa sensibilidade aumentada à dor é que a informação a priori de que o estímulo de calor experimental era seguro e que não causaria nenhuma lesão não alcançou as áreas de processamento sensorial devido à lesão insular. Assim, a informação nociceptiva aferente foi processada em um vácuo informacional com menor inibição do que normalmente ocorreria naquele contexto experimental particular<sup>33</sup>.

As expectativas também são um componente fundamental do efeito placebo. Os placebos fornecem uma demonstração clara de como a informação somatossensorial aferente pode ser alterada de forma clinicamente relevante por informações a priori. A analgesia por placebo pode ativar tanto a medula espinhal quanto várias regiões do cérebro, incluindo o cinza periaquedutal, o córtex cingulado anterior e o córtex insular anterior<sup>343536</sup>. Juntamente com estudos focados na expectativa, os resultados de estudos com placebo enfatizam ainda como a informação a priori pode alterar o processamento de informações aferentes e contribuir para diferenças interindividuais na experiência da dor.

## **Atributos de personalidade e diferenças individuais na dor**

Os perfis negativos de personalidade que envolvem ansiedade, catastrofismo e somatização podem alterar a sensibilidade à dor de um indivíduo em um prazo mais longo do que as alterações mais atuais, discutidas acima. Em uma situação clínica, a ansiedade é tipicamente vista como um fator que exacerba a dor. Entretanto, em indivíduos saudáveis sem dor crônica ou distúrbios psicológicos, a ansiedade subclínica leve é inversamente correlacionada à sensibilidade à dor<sup>37</sup>. Múltiplas áreas corticais frontais, incluindo o córtex pré-frontal dorsolateral e o córtex frontal

medial, exibem relações com a magnitude da ansiedade e com o catastrofismo<sup>3839</sup>. Dado que essas regiões estão envolvidas com a regulação *top-down* do processamento sensorial, a atividade alterada pode contribuir substancialmente para diferenças individuais na dor.

## **Para prever a dor**

O desenvolvimento de uma melhor compreensão dos fatores subjacentes às diferenças individuais na dor pode fornecer informações cruciais para o tratamento da dor aguda e crônica. Modelos multifatoriais abrangendo dimensões psicofísicas e psicológicas agora são capazes de prever grandes porções da variabilidade da dor aguda pós-cirúrgica, dor crônica pós-cirúrgica e porções menores da variabilidade nas necessidades de tratamento<sup>40414243</sup>. Como evidências continuam a acumular-se, tais modelos podem fazer a transição para a clínica e ser usados para adaptar o tratamento a cada paciente individual. Assim, as complicações decorrentes de sub e super tratamento poderiam ser minimizadas, com o resultado final da terapia da dor sendo substancialmente melhorado.