

### 3

## **Circuitaria Neural da Dor: Considerações Gerais**

Por mais de 60 anos, as experiências de dor têm sido vistas como associadas com vários estados emocionais negativos, incluindo depressão, ansiedade, medo e raiva (Chapman et al., 1946; Hemphill et al., 1952; Ramzy e Wallerstein, 1958; Schachter, 1957; Webb e Lascelles, 1962). Os estudos geralmente encontram que níveis elevados de emoção negativa estão associados com uma grande intensidade de dor aguda e crônica (Bruehl et al., 2002; Janssen, 2002; Linton, 2000; Staud, 2004) e uma grande possibilidade de se desenvolver dor crônica (Linton, 2005). Embora sejam significativas estas associações entre dor e estados emocionais negativos, alguns mecanismos relacionados com o sofrimento afetivo do indivíduo permanecem com o seu entendimento ainda incompleto.

Indo por uma vertente evolucionista, uma associação entre emoções e resposta de dor poderia ser esperada, se se levar em conta que a dor num passado remoto seria apenas o resultado de situações que ameaçam a sobrevivência de um organismo (ex: um ataque). Medo e pânico poderiam ser as duas emoções mais vezes eliciadas sob circunstâncias de ameaça, por eles refletirem estados motivacionais que subservem as respostas de “luta ou fuga” (Averill, 1983; Fendt e Fanselow, 1999; Sowards e Sowards, 2002). Em adição, estados emocionais podem de fato afetar a dor e, em alguns casos, ficar associados com a resposta de analgesia. Por exemplo, existe uma rica literatura animal indicando que altas reações de medo são associadas com reduções subsequentes na sensibilidade à dor, em parte via mecanismos de analgesia endógenos derivados da MCP (De Oca et al., 1998; Lichman e Fanselow, 1990). Mais à frente estes mecanismos de analgesia serão debatidos de maneira mais clara e específica.

Revisões de neuroimagens da dor na literatura concluíram que as respostas a dores agudas são de maneira consistente associadas com a atividade neural de regiões cerebrais que incluem o córtex pré-frontal dorsolateral, ínsula e córtex cingulado anterior (Peyron et al., 2000). De acordo com Devinsky et al (1995), o CCA pode ser subdividido em divisões afetivas e cognitivas. Mais tarde, Vogt (1996, 2009) determinaria que a melhor forma de se compreender melhor o córtex

cingulado seria dividindo o mesmo em 4 sub-regiões com determinadas características que serão desenvolvidas mais à frente.

Interações funcionais entre áreas cerebrais relacionadas com a dor feitas com estudos de imagens de ressonância magnética funcional sugeriram resultados que permitem dizer que o CCA exerce uma influência na MCP (Valet et al., 2004). Em adição, análises de tomografia por emissão de pósitrons dão suporte à ideia de que o CCA exerce uma influência na dor através de ativações descendentes em direção a MCP (Peyron et al., 2007). Esta correlação entre CCA-MCP na circuitaria de dor é consistente também com alguns resultados obtidos em macacos em que projeções do córtex pré-frontal (CXPF), córtex cingulado anterior (CCA) e ínsula se projetam para a MCP (Devinsky et al., 1995; Hardy e Leichnetz, 1981). No caso, é interessante como a MCP é uma das principais fontes de analgesia opioide (Devinsky et al., 1995). Resumindo, vários estudos sugerem que a atividade relacionada com a dor no CCA, CXPF e ínsula podem todos eliciar a mediação de analgesia endógena através de conexões descendentes para a MCP (Wagner et al., 2007).

### 3.1

#### **Circuitaria Neural da Dor: Relação com Pânico**

Como visto anteriormente, da mesma forma que existe um debate envolvendo a relação pela qual a ansiedade se relaciona com o ataque de pânico, uma discussão acerca da circuitaria neural responsável pela origem destas duas psicopatologias persiste. Autores já citados propõem uma relação linear entre a ansiedade e o pânico, acreditando que ambas as disfunções constituiriam apenas variações de intensidade de um mesmo fenômeno dentro de um único sistema relacionado ao medo. Contudo, se tanto a ansiedade quanto o pânico constituírem manifestações independentes, logo, podemos sugerir que o pânico estaria relacionado com uma circuitaria neural distinta daquela envolvida no medo.

O presente estudo está baseado na hipótese de que existem sistemas neurais específicos ligados à manifestação do pânico. Sugerimos inclusive que o ataque de pânico estaria relacionado com certas disfunções em determinados sistemas neurais responsáveis pela resposta de defesa a estímulos nociceptivos. Como o ataque de pânico se caracteriza pela ausência de qualquer estímulo que

seja responsável pelo seu desencadeamento, podemos sugerir que o pânico seria uma ativação desta circuitaria neural responsável pela nocicepção na ausência de qualquer estímulo nociceptivo.

A diferenciação entre a ansiedade patológica e o ataque de pânico como consequência de disfunções em sistemas adaptativos relacionados com o medo e com a dor, pode ser mais bem elucidada através de estímulos que de maneira natural ativam estes sistemas. De acordo com Landeira-Fernandez e Cruz (2007) os circuitos neurais envolvidos no sentimento de dor são ativados por estímulos nociceptivos, considerados como estímulos proximais exatamente por fazerem contato físico com o indivíduo. De fato, estímulos proximais representam uma ameaça real ao indivíduo em oposição aos estímulos distais de perigo, que ativam uma circuitaria relacionada ao medo, representando assim uma possível ameaça. Uma das características principais do ataque de pânico é a manifestação de intensas reações de defesa. Com isso, podemos sugerir que a ocorrência do ataque de pânico esteja ligada com disfunções de sistemas neurais mais primitivos, que seriam responsáveis por reações defensivas rápidas e intensas diante de estímulos de perigo real.

A capacidade da ansiedade em inibir a ocorrência de pânico (Magierek et al., 2003; Galvão et al., 2010) evidencia que estes dois transtornos são de natureza diferente. Em adição, é de relevância destacar que a relação inibitória entre ansiedade e pânico é a mesma relação que o medo mantém com a dor. Experimentos passados indicam que a ativação de sistemas relacionados ao medo tem a capacidade de inibir reações a estímulos nociceptivos (Cruz e Landeira-Fernandez, 2001). Com estes resultados, a hipótese de que a etiologia do ataque de pânico poder estar relacionada com circuitos neurais responsáveis pelo processamento de estímulos nociceptivos se fortalece.

### 3.2

#### **Circuitaria Neural da Dor: Processo de Estímulos Nociceptivos**

Informações neurais de um estímulo nociceptivo têm a sua origem em receptores ou terminações nervosas espalhadas pela pele, nos músculos e nos órgãos internos do corpo. Os receptores envolvidos na nocicepção transformam

os estímulos de dor em impulsos neurais e estes por sua vez são transmitidos para o sistema nervoso central.

De importância é o fato de que estudos psicofísicos indicam a existência de pelo menos duas dimensões relacionadas com a experiência subjetiva da dor: uma experiência associada a certos aspectos sensoriais e a outra experiência relacionada com aspectos afetivos desse estímulo (Prince, 2000). Por sua vez, estas duas dimensões da dor refletem a ativação de diferentes circuitarias neurais frente a um mesmo estímulo nociceptivo. Deve-se salientar que o aspecto afetivo do estímulo nociceptivo está relacionado com projeções do tálamo para o córtex cingulado anterior (CCA) e que exatamente a parte rostral desta área é especializada em estímulos de nocicepção.

De acordo com Landeira-Fernandez e Cruz (2007), o melhor exemplo para ilustrar a dissociação entre os aspectos sensoriais e afetivos frente a um estímulo de dor, são as reações de indivíduos portadores de dores crônicas após a remoção cirúrgica de parte do córtex cingulado anterior. No caso, estes indivíduos relatam que embora possam sentir ainda a presença do estímulo nociceptivo, aquele aspecto desagradável associado ao estímulo deixa de existir e conseqüentemente o mesmo já não incomoda mais.

De forma curiosa, certas situações podem de fato gerar um sentimento de dor mesmo na ausência de qualquer estímulo nociceptivo. De acordo com Eisenberger et al (2003), os resultados obtidos através de técnicas de neuroimagens sugeriram que indivíduos, quando colocados numa situação de exclusão social, não apenas reportaram uma forte sensação de mal-estar, mas também uma ativação do CCA, na região relacionada com aspecto afetivo do processamento do estímulo nociceptivo. Por sua vez, Eisenberger et al. (2006) e MacDonald e Leary (2005) sugerem inclusive uma forte correlação entre os sentimentos dolorosos relatados pelos indivíduos nas várias situações de separação e exclusão social e os sentimentos relacionados com o aspecto afetivo do processamento de estímulos nociceptivos.

Algumas projeções do tálamo para a amígdala estão relacionadas com a capacidade que o estímulo de dor tem ao promover aprendizagem (associativa) com estímulos ambientais que estão presentes antes da ocorrência do estímulo nociceptivo. Este tipo de aprendizagem se estabelece devido à convergência de estímulos ambientais com estímulos nociceptivos que chegam até a amígdala.

Sendo assim, as reações que têm relação com o sistema neural de medo observadas após a ocorrência de um estímulo de dor, não foram acionadas pelo estímulo doloroso, mas sim por estímulos neutros que ficaram associados ao estímulo de dor (Landeira-Fernandez, 1995).

Além das projeções para o tálamo, um grande fluxo de informações de dor segue para estruturas mais caudais do sistema nervoso central, que se localizam no tronco encefálico, como a MCPD e os núcleos da rafe (principal gerador de serotonina no cérebro). A MCPD, por sua vez, está relacionada com respostas primitivas, porém altamente eficazes contra estímulos de dor. Este tipo de resposta envolve a ativação de um comportamento de defesa que visa afastar o animal da presença deste estímulo de dor.

A ativação da MCPD tem a capacidade de produzir também uma série de reações fisiológicas que são mediadas pela área hipotalâmica. Em contraposição ao sistema neural de medo responsável pela regulação da atividade não só do meio interno mediante uma grande ativação do sistema hormonal, como também de uma interação entre sistema simpático e parassimpático (Graeff et al., 2005).

### 3.3

#### **Circuitaria Neural da Dor: Etiologia do Pânico**

Neste trabalho sugerimos que os ataques de pânico tenham uma relação com uma ativação patológica de uma determinada circuitaria relacionada com o processamento de estímulos nociceptivos na ausência de qualquer estímulo de dor. David Barlow (1988) por sua vez, refere-se ao ataque de pânico como um tipo de “alarme falso”. O que David Barlow sugere é que não existe um estímulo externo responsável pela origem da reação de defesa, que acomete o indivíduo em situações diferentes. De fato, o ataque de pânico está em oposição a outros tipos de transtorno de ansiedade em que existe sempre um estímulo específico responsável pela origem da ansiedade no indivíduo.

Como visto anteriormente, a estimulação elétrica da MCPD em humanos gera efeitos muito parecidos com os sintomas presentes durante um ataque de pânico (Nashold, Wilson e Slaughter, 1969). Com isto, sugere-se que a MCPD esteja envolvida na etiologia do ataque de pânico. Neste caso, a MCPD junto com áreas hipotalâmicas que são responsáveis pela modulação do sistema nervoso

autônomo, ativariam uma série de respostas fisiológicas que eventualmente seriam processadas no córtex cingulado anterior, na ausência de qualquer estímulo externo que justificasse as intensas reações autonômicas.

Algo que devemos deixar claro, é que o AP é apenas um dos elementos que constituem o transtorno de pânico. O transtorno de pânico também se caracteriza pela presença de sinais ansiogênicos diante de estímulos ou situações que ficaram associadas com a ocorrência do ataque de pânico. Castilho e Brandão (2001) demonstraram que a estimulação elétrica da MCPD feita de forma repetitiva em animais, pode acabar ficando associada ao contexto em que ocorreram as estimulações da MCPD. Um aspecto relevante desta forma de aprendizagem é a ocorrência de associações entre os estímulos contextuais e a estimulação da MCPD de forma muito lenta, tendo a possibilidade de alguns animais não apresentarem essa forma de aprendizagem. Este tipo de padrão podemos observar em alguns indivíduos que sofrem de transtorno de pânico e são acometidos de diversas formas de ansiedade elevada, chegando até mesmo a se sentirem impossibilitados de sair de sua residência, o que caracteriza o quadro psicopatológico de transtorno de pânico com agorafobia (DSM-IV-TR, APA, 2002). Em outros casos, a aprendizagem associativa é tão fraca que estes indivíduos que são acometidos por episódios de AP jamais chegam a desenvolver o transtorno de pânico propriamente dito. As formas pelas quais as reações autonômicas são interpretadas pelo córtex cingulado anterior rostral parecem ser variáveis importantes na origem e no curso do transtorno de pânico (Dean Mobbs et al., 2007).

Reis e McNally (1985) desenvolveram o conceito de sensibilidade à ansiedade que estaria relacionado com a capacidade que o sujeito tem de detectar as reações autonômicas presentes numa situação de perigo. De acordo com estes pesquisadores, existem sujeitos mais sensíveis a reações autonômicas, com maior sensibilidade à ansiedade e interpretando-as como algo desastroso ou catastrófico. Estes indivíduos então teriam uma possibilidade maior de desenvolver um transtorno de ansiedade após passarem por um primeiro episódio de ataque de pânico. Por outro lado, pessoas que são menos sensíveis aos sintomas de ansiedade interpretam as reações autonômicas de forma mais branda. Desta forma, o AP e o transtorno de pânico, embora intimamente ligados, são fenômenos distintos. O AP parece ser consequência de um mau funcionamento

de uma circuitaria neural relacionada com o processamento de estímulos dolorosos, ao passo que o transtorno de pânico envolve, além do ataque de pânico, circuitos neurais de ansiedade (Landeira-Fernandez, Cruz., 2007).

Embora tanto a ansiedade patológica quanto o pânico possam vir a manifestar-se de maneira concomitante em um mesmo sujeito, estes fenômenos são relativamente independentes. De fato, Magierek et al. (2003), Galvão et al (2010) e Brandão et al. (2008) demonstraram situações experimentais que indicavam que tanto a ansiedade quanto o pânico poderiam ser induzidos separadamente em animais mediante a ativação dos sistemas neurais de defesa relacionados com o medo e com a dor.

Os transtornos de ansiedade, por sua vez, estão relacionados a sistemas neurais responsáveis por processar, decodificar e interpretar reações a estímulos que indicam uma situação potencial ou real de perigo. Este estudo, por sua vez, propõe que a ansiedade patológica esteja associada com um sistema responsável pelo processamento de estímulos potenciais de perigo que dão origem ao sentimento de medo, enquanto que o ataque de pânico estaria relacionado com uma circuitaria neural responsável pelo processamento de estímulos reais de perigo e que dão origem ao sentimento de dor (Tab2).

O medo envolve estruturas neurais mais rostrais do SNC (ex: amígdala, hipocampo) assim como a ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal que regula a atividade hormonal. Sugere-se que o mau funcionamento desta circuitaria neural pode vir a ser responsável por sintomas relacionados com a ansiedade, enquanto que a dor está mais relacionada com um sistema filogeneticamente mais antigo que envolve estruturas mais caudais do SNC (ex: matéria cinzenta periaquedutal). Sugere-se também que o mau funcionamento desta circuitaria pode levar à ocorrência do AP, e, conseqüentemente, a experiência de se ter um AP pode vir a gerar outros transtornos ansiogênicos, que podem vir a se caracterizar como um transtorno de pânico.

**TABELA 2.** Características dos dois sistemas funcionais de defesa (medo e dor) e suas respectivas relações com a ansiedade e o pânico. Retirado de Landeira-Fernandez e Cruz (2007).

Características	Sistema funcional de defesa	
	Medo	Dor
Origem filogenética	Recente	Antiga
Ativação	Estímulos distais-perigo potencial	Estímulos proximais-perigo real
Reação comportamental	Inibição	Ativação
Respostas autonômicas	Reduzida	Intensa
Respostas hormonais	Intensa	Reduzida
Manifestação patológica	Ansiedade	Pânico
Intervenção psicofarmacológica	Ansiolítico-sistema gabaérgico	Antidepressivo-sistema serotoninérgico
Intervenção psicoterápica	Reestruturação da atividade cognitiva. Desenvolvimento de hábitos eficazes para lidar com situações ansiogênicas.	Reinteração das reações fisiológicas que caracterizam o ataque de pânico. Alteração de padrões de pensamento catastrófico (sensibilidade à ansiedade).