

Guerra dos sexos! Por que será que a sensibilidade à dor é diferente entre homens e mulheres?

Larissa Garcia Pinto *

Não, este não é um editorial “machista”, que vai discutir sobre as diferenças que ainda existem na sociedade entre homens e mulheres. Porém, parece que a dor é “machista” sim e diferencia os gêneros masculino e feminino quanto a sua prevalência. De fato, existem diversos estudos na literatura que demonstram uma prevalência esmagadoramente maior em mulheres (cerca de 80%) em diferentes tipos de dores crônicas! Mas qual a explicação para este fato? Será que as variações hormonais contribuem para este fenômeno? O que protege mais os homens da dor? Quais mecanismos estão envolvidos na percepção da dor nos diferentes gêneros?

No editorial deste mês, vamos tentar compreender melhor o que acontece no organismo humano para que mulheres e homens percebam a dor de forma diferente. Ainda, como a pesquisa básica, através do estudo em animais experimentais, vem contribuindo nos mecanismos envolvidos nesse viés sexual. Além disso, vamos discutir se um tratamento diferenciado para cada gênero seria uma opção mais efetiva no controle da dor e tentar entender por qual motivo, apesar da intensa pesquisa no campo da dor, há muitos anos não são descobertos novos medicamentos com ação analgésica.

Historicamente, fez-se uma correlação entre a sensibilidade da dor individual com a força física ou moral, sendo que uma maior sensibilidade à dor é tradicionalmente vista como uma fraqueza, enquanto aquelas pessoas menos sensíveis à dor são consideradas fortes. Para se ter uma ideia desde quando essa crença existe, no início do século III a.C. foi fundado em Atenas, por Zenão de Cítio, o estoicismo, uma escola de filosofia helenística onde se ensinava que as emoções destrutivas resultam de erros de julgamento, e que um sábio, ou pessoa com “perfeição moral e intelectual”, não sofreria dessas emoções. Assim, estoico significa uma pessoa que pode suportar a dor ou sofrimento, sem demonstrar seus sentimentos ou reclamar. Olhando por este aspecto, não é de se surpreender que culturalmente as mulheres sejam consideradas o sexo frágil”, já que existe a crença de que elas são mais sensíveis, expressam mais as emoções e sua sensibilidade, e aqui podemos incluir sua sensibilidade aumentada à dor.

Pois é, muitas crenças culturais sustentam que os homens são menos sensíveis à dor do que mulheres e estas impressões têm perdurado, apesar da evidência de grande variabilidade interindividual, das diferenças culturais, e da complexidade na avaliação da sensibilidade à dor. Devido a isso, existe um campo de pesquisa em constante avanço que visa compreender melhor as diferenças na sensibilidade à dor entre o sexo feminino e o masculino.

Em geral, muitos estudos têm reportado menor limiar de dor, menor tolerância à dor e maior dor evocada em mulheres em comparação com homens. Realmente, foi observado que as mulheres são as mais acometidas com dores crônicas, considerado o problema de saúde mais prevalente na população, atingindo 1/4 da população mundial e crescendo sua incidência à medida que a população envelhece. Entre as doenças onde a dor crônica é um sintoma prevalente, as que atingem mais mulheres do que homens são a fibromialgia, cistite intersticial, síndrome da fadiga crônica, síndrome do intestino irritável e desordens na articulação temporomandibular. Isso sem contar síndromes que só acometem mulheres, como é o caso da endometriose, vulvodinia e das cólicas menstruais. Além disso, estudos epidemiológicos também observaram que entre as síndromes de dor crônica com maior prevalência no geral, que são: dor de cabeça, enxaqueca, lombalgia, dores de garganta e no joelho (principalmente osteoartrite); todas elas têm prevalência maior no sexo feminino. Mas é claro que as mulheres não poderiam ser tão “sortudas” assim; existem as dores crônicas que são mais prevalentes em homens, como a específica do sexo masculino -

prostatite crônica. A gota e a cefaleia também acometem mais homens, porém estas dores crônicas tendem a ser menos prevalentes entre todos os tipos de dores crônicas existentes.

Ok, já percebemos que as mulheres, no quesito dor ganharam dos homens. Mas surge a pergunta: por qual motivo isso ocorre? Existem algumas explicações e outras hipóteses na literatura a respeito disso. Uma delas seria que as mulheres são mais perceptíveis do que os homens em vários domínios sensoriais, incluindo a dor.

Aqui vale lembrar que conceitualmente, a dor é definida pela IASP (Associação Internacional para o Estudo da Dor) como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial ou descrita em termos que sugerem tal dano”, ou seja, existem dois componentes da dor: a nocicepção e a sua percepção. A nocicepção (do latim nocere, “ferir”), ou sensação nociceptiva, resulta da detecção seletiva de estímulos capazes de comprometer a integridade física de um organismo. A percepção é uma função integrativa modulada por condições emocionais, motivacionais e psicológicas, bem como experiências de vida de cada pessoa. Portanto, além de envolver a percepção dos estímulos nocivos pelo sistema nervoso central quando receptores sensoriais especializados (nociceptores) são ativados, a dor apresenta um componente afetivo-motivacional, incluindo atenção e aprendizagem.

Após termos recapitulado o conceito e os componentes da dor, podemos pensar em fatos do dia-a-dia que mostram (também comprovados cientificamente) que as mulheres detectam melhor as diferentes sensações (olfativa, gustativa, visual, térmica,...) em comparação com os homens: 1) mulheres detectam pequenas variações de temperatura com melhor acuidade do que os homens; 2) as mulheres também têm as sensações gustativas, o paladar mais aguçado, percebendo pequenas variações entre os diferentes tipos de gostos; 3) mulheres têm também maior acuidade olfativa e melhor discriminação tátil do que os homens; 4) foi observado, ainda, que as mulheres têm melhor discernimento visual, distinguem variações de tons dentro de um mesmo espectro de cores (ex.: azul claro, escuro, turquesa... laranja, salmão, pêssego, coral...), já que uma grande porcentagem das mulheres apresentam mais classes de foto-pigmentos na retina do que os homens, o que lhes permite perceber mais cores. Assim, este conjunto de fatores pode ser associado à alta capacidade de resposta a dor no sexo feminino, o que implica uma melhor distinção sensorial a dor em mulheres, ao invés de uma diferença emocional ou de atitude em resposta à dor. (Não somos fracas, apenas conseguimos perceber melhor as sensações e assim as demonstramos!).

Outra explicação para essa variabilidade sexual na dor seria em relação à resposta ao estímulo nocivo e o tipo de fibra nociceptiva envolvida em cada caso (brevemente, sabe-se que para alguns estímulos nociceptivos as mulheres percebem a dor através da ativação de fibras do tipo A δ , as quais detectam estímulos que provocam uma dor do tipo aguda, afiada, cortante; já os homens respondem a dor como uma sensação de queimação, ardência tipo de dor este associado a estímulos dolorosos detectados por fibras do tipo C).

Existe ainda a parte hormonal, onde não só a variação de hormônios sexuais, que ocorre mensalmente nas mulheres, mas também o componente hormonal masculino, estão envolvidos nas variações na sensibilidade à dor. De fato, existem relatos onde a testosterona pode agir modulando a dor. Além disso, tem sido debatido se o estrogênio e a progesterona seriam anti- ou pró-nociceptivos. Contudo, muita coisa a esse respeito ainda precisa ser esclarecida e fica para assunto para um próximo editorial.

Focando agora na pesquisa básica, onde grandes avanços têm ocorrido na compreensão dos mecanismos envolvidos entre a diferença de sensibilidade da dor entre machos e fêmeas, vou destacar estudos de um grupo de pesquisa do Canadá, em particular ao artigo que deu origem a essa matéria. Há vários anos o grupo de pesquisa liderado pelo Dr. Jeffrey Mogil da Universidade McGill no Canadá, vem estudando as diferenças individuais

na sensibilidade a dor. O interesse do pesquisador surgiu durante experimentos realizados na época do seu doutorado, a partir da observação de que existiam mecanismos de analgesia específicos para camundongos machos e fêmeas. Ao longo de mais de 20 anos o grupo avançou muito nestes mecanismos e tem contribuído de forma significativa nas diferenças sexuais na resposta a dor. Recentemente o grupo publicou um artigo na *Nature Neuroscience* demonstrando que no modelo de dor crônica (neuropática) ocorre a ativação de um tipo de células do sistema imune, a micróglia, que é essencial para o desenvolvimento da hiperalgesia mecânica em camundongos machos, mas não é importante para a sensibilidade a dor nas fêmeas. Ainda, os autores observaram que a hipersensibilidade à dor em machos depende da proteína BDNF expressa pela micróglia, mas que nas fêmeas a maior sensibilidade à dor após lesão do nervo é mediada por algum outro mecanismo. O mesmo grupo já havia reportado anteriormente que o receptor do tipo TLR4 (outro componente com papel importante na dor crônica) espinal está envolvido na hipersensibilidade neuropática e inflamatória em machos, mas não em fêmeas. De acordo com os pesquisadores, o objetivo do grupo agora é entender quais mecanismos estão envolvidos na modulação da dor em fêmeas e, assim, propor novos alvos para medicamentos com ação analgésica que visem um tratamento específico, que diferencie machos e fêmeas, homens e mulheres.

Para finalizar, uma questão que deve ser abordada e refletida por todos, mas principalmente para os pesquisadores da área básica: a utilização de animais de ambos os sexos nos experimentos comportamentais. De fato, pode ser observado nos milhares de artigos científicos encontrados na literatura que existe uma predominância na utilização do gênero macho em experimentos comportamentais de dor. Muitos pesquisadores (inclusive eu) optam por não utilizar em seus experimentos as fêmeas por causa de variações hormonais e no ciclo estral. Contudo, acredito que isto deva mudar, já que em nossos estudos estamos excluindo a representação do gênero de uma grande parte da população e, pelo que argumentamos até aqui, a mais acometida com os diferentes tipos de dor, e que muitas vezes não tem um tratamento adequado. Ainda, abordando a terapêutica, outra questão vem à cabeça: já que não utilizamos as fêmeas em nossos estudos, será que este seria o motivo pelo qual os promissores analgésicos, que surgiram após anos de pesquisa básica na procura por novos alvos para o tratamento da dor, não emplacam nos estudos de fase clínica e por isso há muitos anos não é descoberto um novo medicamento analgésico? Tudo leva a pensar que sim! Creio que com estudos direcionados, mostrando quais as vias estão envolvidas na dor em homens e quais estão em mulheres, podemos chegar a analgésicos mais específicos e, aí sim, acredito que diferenciar homens e mulheres será vantajoso e não mais um caso de "machismo" na ciência.

Referências:

- Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. Bartley EJ, Fillingim RB. *Br J Anaesth*. 2013 Jul;111(1):52-8.
- Sex differences in pain. Keogh E. *British Journal of Pain*. 2008 Vol. 2. No. 2 pages 4-7.
- Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. Mogil JS. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Dec;13(12):859-66.
- Spinal cord Toll-like receptor 4 mediates inflammatory and neuropathic hypersensitivity in male but not female mice. Sorge RE, LaCroix-Fralish ML, Tuttle AH, Sotocinal SG, Austin JS, Ritchie J, Chanda ML, Graham AC, Topham L, Beggs S, Salter MW, Mogil JS. *J Neurosci*. 2011 Oct 26;31(43):15450-4.
- Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. Sorge RE, Mapplebeck JC, Rosen S, Beggs S, Taves S, Alexander JK, Martin LJ, Austin JS, Sotocinal SG, Chen D, Yang M, Shi XQ, Huang H, Pilon NJ, Bilan PJ, Tu Y, Klip A, Ji RR, Zhang J, Salter MW, Mogil JS. *Nat Neurosci*. 2015 Aug;18(8):1081-3.



Dor On Line

www.dol.inf.br

- Deconstructing sex differences in pain sensitivity. Hashmi JA, Davis KD. Pain. 2014 Jan;155(1):10-3.
-

* Farmacêutica, Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP e Pós-doutora pela FCFRP-USP. Atualmente, é pós-doutoranda do King's College London, Reino Unido